

Dorota Koligat

**Kalkulacja kosztów leczenia oraz ocena jakości
życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem
stawów**

Rozprawa na stopień doktora nauk farmaceutycznych wykonana
w Katedrze i Zakładzie Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Promotor: Prof. dr hab. Elżbieta Nowakowska

Poznań, 2014

*Szanownej Pani Prof. dr hab. Elżbiecie Nowakowskiej
składam serdeczne podziękowania za umożliwienie
realizacji niniejszej rozprawy, życzliwość, cenne uwagi
i sugestie, a także za poświęcony czas*

Słowa kluczowe:

reumatoidalne zapalenie stawów, jakość życia, koszty leczenia, farmakoekonomika

Key words:

rheumatoid arthritis, health- related quality of life, treatment costs, pharmacoeconomics

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

A 07 E-	leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego
A 07 EC-	grupa kwasu aminosalicylowego i inne podobne leki
ACR-	American College of Rheumatology- Amerykańska Szkoła Reumatyczna
AFA -	przeciwciała antyfilagrynowe
AIMs-2-	Arthritis Impact Measurement Scale
AKA-	Anti-keratin Antibodies- przeciwciała przeciwkeratynowe
ANA-	Anti- nuclear Antibodies - przeciwciała przeciwjądrowego
anty- CCP-	Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibodies- przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi
anty-BiP-	przeciwciała przeciw białku wiążącemu immunoglobuliny
anty-Sa -	przeciwciało przeciwko wimentynie
APF-	Antiperinuclear Factor- czynnik okołojądrowy
ATC-	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno- chemiczna
B-LMPCh-	Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
CII-	przeciwciała przeciwko kolagenowi typu II
CRP- C-	Reactive Protein- stężenie białka C-reaktywnego
D2E7-	Adalimumab
DAS-	Disease Activity Score
EQ-5D-	Euro Quality of life-5D
EULAR-	European League Against Rheumatism- Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem
FK-506 – TK-	Takrolimus
GKS-	kortykosteroidy
Global VAS-	Global Visual Analogue Scale- Globalna wizualna skala analogowa
GUS-	Główny Urzędu Statystyczny
HAQ-	Health Assessment Questionnaire

HAQ-DI-	Health Assessment Questionnaire- Disability Index
HLA-	Human Leucocyte Antigen system- ludzkie antygeny leukocytarne
HRQoL- zdrowia	Health related quality-of-life- jakość życia uwarunkowaną stanem
HYE	Healthy-year equivalent
IPP-	Inhibitor pompy protonowej
IL-1-	Interleukina-1
IL-2-	Interlukina-2
IL-6-	Interleukina-6
IL-8-	Interleukina- 8
IL-12-	Interleukina-12
IL-15-	Interleukina- 15
IL-23-	Interleukina-23
ILAR-	International League of Associations for Rheumatology- Międzynarodowa Liga do Walki z Reumatyzmem
L 01 B-	antymetabolity zaliczane do cytostatyków
L 04 AB 01-	leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące
L 04 AD-	terapeutyczne- inhibitory kalcyneurynyinnych
L 04 AX-	inne leki immunosupresyjne
LMPCh-	Leki modyfikujące przebieg choroby
MDHAQ-	Multidimensional Health Assessment Questionnaire
MHAQ-	Modified Health Assessment Questionnaire
MHC-	Major Histocompatibility Complex
MPP1-	metaloproteinaza 1
MPP3-	metaloproteinaza 3
MR-	magnetic resonance- rezonans magnetyczny
NHP-	Nottingham Health Profile
NLPZ-	niesteroidowe leki przeciwzapalne

OB.-	odczyn opadania krwinek (Odczyn Biernackiego)
PRO-	patent- reporter- outcomes
PTPN22-	Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22
QALY	Quality adjusted life year
QOL-	Quality of life- jakość życia
QoWBS-	Quality of Well-Being Scale
RAI-	Ritchie Articular Index- indeks stawowy Ritchiego
RAQoL-	Rheumatoid Arthritis Quality of Life
RF-	Rhumatoid Factor - obecność czynnika reumatoidalnego
RTG-	radiografia klasyczna
RZS-	Reumatoidalne zapalenie stawów
SD –	Standard Deviation- odchylenie standardowe
S 01-	leki oftalmologiczne
S-LMPCh-	Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
SE-	shared epitope- antygen wspólny
SF-36-	Short Form 36
SIP-	Sickness Impact Profile
Stat 4-	Signal transducer and activator of aranscription protein 4- przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji 4
ŚDD-	Średnia dobową dawką
TK-	tomografia komputerowa
TNFR- nowotworów	Tumor Necrosis Factor Receptor- receptor czynnika martiwcy
TNF-α -	Tumor Necrosis Factor- czynnika martiwcy nowotworów
TPZ-	Terapeutyczny Program Zdrowotny
USG-	ultrasonografia
VAS-	Visual Anaque Scale- wizualnej skali analogowej

WHOQOL Group- World Health Organisation Quality of Life Group- Światowa Organizacja Zdrowia ds. jakości życia

WHOQOL-Bref – World Health Organisation Quality-of-life-Brief

ZUS- Zakładu Ubezpieczeń Społecznych

Spis treści

I	Wstęp	8
1.	Charakterystyka reumatoidalnego zapalenia stawów	8
1.1	Definicja i podział	8
1.2	Epidemiologia oraz patogenezę choroby.....	10
1.3	Diagnostyka oraz markery serologiczne reumatoidalnego zapalenia stawów	11
1.4	Identyfikatory aktywności choroby	13
1.5	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów	15
1.5.1	Farmakoterapia reumatoidalnego zapalenia stawów	19
2.	Pojęcie jakości życia	26
2.1	Metody pomiaru jakości życia i ich zmiany w naukach medycznych	27
2.2	Kwestionariusze służące ocenie jakości życia	29
2.3	Jakość życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów	31
3.	Rola farmakoekonomiki w podejmowaniu decyzji dotyczących realizacji programów zdrowotnych	34
3.1	Wytyczne prowadzenia analiz farmakoekonomicznych	35
3.2	Rodzaje analiz farmakoekonomicznych	37
3.3	Koszty i wyniki w ocenie farmakoekonomicznej.....	39
3.4	Koszty społeczne reumatoidalnego zapalenia stawów	41
II	Cel pracy	43
III	Materiał i metody	44
1.	Horyzont czasowy badania	44
2.	Perspektywa badania oraz populacja włączona do badania	44
3.	Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania	45
4.	Kalkulacja kosztów leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów	47
5.	Ocena parametrów klinicznych	49
6.	Ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów	49
6.1	Kwestionariusz Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ- DI).....	49

6.2	Kwestionariusz Word Health Organisation Quality-of-life- Bref (WHOQoL- Bref).....	51
6.3	Kwestionariusz własnego opracowania	51
7.	Analiza statystyczna	52
IV	Wyniki	53
1.	Charakterystyka populacji	53
1.1	Występowanie chorób współistniejących w grupie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów	55
1.2	Leki stosowane u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów	56
1.3	Analiza parametrów klinicznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów	57
2.	Ocena jakości życia mierzona przy użyciu kwestionariusza WHOQoL- Bref	58
3.	Analiza kosztów leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) (n= 78)	61
3.1	Koszty leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów z podziałem na grupy terapeutyczne: pacjenci leczeni syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n =57) oraz pacjenci leczeni biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n= 21)	62
V	Dyskusja	69
VI	Wnioski	78
VII	Streszczenie w języku polskim	79
VIII	Summary	81
IX	Wykaz tabel	187
X	Wykaz rycin	190
XI	Wykaz Załączników.....	194
XII	Bibliografia	195

I Wstęp

1. Charakterystyka reumatoidalnego zapalenia stawów

1.1 Definicja i podział

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej powodującą symetryczne dolegliwości stawowe i pozastawowe. Cechuje się nieswoistym stanem zapalnym prowadzącym do destrukcji chrząstki stawowej oraz nadżerek kości [1].

RZS wywodzi się z grupy chorób kostno-stawowych potocznie zwanych reumatyzmem lub gośćcem. Zgodnie z klasyfikacją Amerykańskiej Szkoły Reumatycznej (American College of Rheumatology – ACR) choroby reumatyczne obejmują około 300 różnych jednostek chorobowych w tym RZS [2] [3] [4].

Precyzyjny termin RZS został wprowadzony w 1859 r. przez Garroda [5], który wyodrębnił je spośród innych chorób reumatycznych.

Rozpoznanie RZS dokonuje się w oparciu o ściśle ustalone kryteria klasyfikacyjne. Pierwsze kryteria zostały opracowane w 1987 roku przez American College of Rheumatology [2] [3], a następnie aktualizowane w kolejnych latach.

Obowiązującymi kryteriami klasyfikacji RZS są kryteria opracowane przez ACR we współpracy z EULAR (Tabela 1) [6] [7].

W Polsce zalecenia postępowania leczniczego u chorych na RZS zostały ogłoszone w 2008 r.[8]. Zasady stosowania leków biologicznych ogłaszano wcześniej [9] [10].

Istnieje kilka podziałów RZS, jeden z nich uwzględnia podział na wczesne RZS oraz wczesne niesklasyfikowane zapalenia stawów [8].

Wczesne RZS jest niezróżnicowanym zapaleniem, którego objawy trwają nie dłużej niż trzy miesiące oraz spełniają, co najmniej trzy kryteria kliniczne ACR, ale nie spełniają kryteriów radiologicznych [8].

Z kolei niesklasyfikowane RZS pomimo braku obecności czynnika reumatoidalnego (RF) oraz przeciwciał antytrulinowych (anty-CCP) charakteryzuje się jednostawowymi, kilkustanowymi lub wielostanowymi dolegliwościami. Dodatkowo jest to zapalenie niespełniające kryteriów ACR, jak również kryteriów klasyfikacyjnych innych chorób stawów [8].

Inny podział różnicuje reumatoidalne zapalenie stawów na:

- typ samoograniczający – cechuje go łagodny przebieg, rzadkie występowanie czynnika reumatoidalnego, dobra odpowiedź na leki modyfikujące; częściej niż w innych typach występuje pełna remisja choroby;
- typ z niewielką progresją choroby – słabsza odpowiedź na leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby, stały powolny postęp zmian stawowych;
- typ z szybką progresją choroby - wysokie miano czynnika reumatoidalnego u większości chorych od początku choroby, ograniczona odpowiedź na tradycyjne leki modyfikujące, stała szybka progresja zmian i postępująca destrukcja stawów, szybki rozwój niepełnosprawności i inwalidztwa [11].

Początkowe objawy RZS mają charakter zróżnicowany z towarzyszącym bólem, obrzękami oraz sztywnością poranną. Pierwszymi stawami atakowanymi przez czynniki zapalne są stawy rąk, stawy stóp, nadgarstkowe i w dalszej kolejności pozostałe stawy. RZS towarzyszą inne choroby, takie jak choroby serca, płuc, oczu, choroby ośrodkowego układu nerwowego, zespół Felty'ego, zespół Sjögrena, amyloidoza [12] [13].

Do pozostałych równocześnie pojawiających się dolegliwości somatycznych należy osłabienie, bóle mięśni, męczliwość, stany podgorączkowe, spadek masy ciała, a także osłabienie siły mięśni [14].

W przebiegu RZS dochodzi także do różnego rodzaju infekcji pojawiających się głównie za sprawą stosowanej farmakoterapii. Do najczęstszych infekcji należą infekcje dróg moczowych oraz odmiedniczkowe zapalenie nerek [15].

Długotrwały, zaostrzony stan zapalny stawów prowadzi do niepełnosprawności, a nawet przedwczesnej śmierci [16].

1.2 Epidemiologia oraz patogeneza choroby

RZS jest jedną z najczęściej występujących zapalnych chorób reumatologicznych. Zapadalność waha się od 31 do 50 osób na 100 000 osób [17] [18].

W Polsce choruje około 400 tysięcy ludzi, a co roku stwierdza się od 8 do 16 tys. nowych zachorowań [18].

Zapadalność na RZS przypada na 4 i 5 dekadę życia, a pacjenci z tą chorobą żyją średnio około 7 lat krócej [19] [20] [21].

Zapadalność i rozpowszechnienie RZS zależy od zróżnicowania terytorialnego. W Azji i Afryce przypadki RZS są rzadziej spotykane niż w Europie, czy Ameryce [22]. Istotne uszkodzenia stawowe ograniczające funkcjonowanie pacjentów pojawiają się w ciągu 2 lat od rozpoznania choroby. Po 5 latach trwania choroby, pacjent traci 50% zdolności do pracy, natomiast po 10 latach niepełnosprawność jest niemal całkowita [21].

RZS znacznie częściej występuje wśród kobiet. Czynnikiem mającym istotny wpływ na przebieg RZS jest ciąża pacjentki. W trakcie ciąży następuje remisja choroby, która niedługo po porodzie ulega zaostrzonemu nawrotowi [23]. RZS jest jedną z najbardziej złożonych pod względem patogenetycznym chorób tkanki łącznej. Etiologia choroby nie jest do końca poznana. Przyjmuje się, że w patogenezie choroby fundamentalną rolę odgrywają limfocyty TCD4, zarówno w odpowiedzi immunologicznej mediowanej przez komórki, jak i humoralnej [24]. RZS rozwija się na podłożu nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej na nieznany antygen. Przypadki choroby w rodzinie mogą stanowić przesłanki do zwiększonego prawdopodobieństwa zachorowań w kolejnych pokoleniach.

Stwierdza się, iż udział czynników genetycznych stanowi 40-60 % w ogólnym ryzyku zachorowania na RZS [25].

Identyfikacja genów związanych z podatnością i aktywnością choroby jest kluczowym elementem pozwalającym na zrozumienie procesów biologicznych leżących u jej podstaw.

Choroba ma charakter wielogenowy. Badania genetyczne wykazały silne powiązania występowania RZS z regionem MHC (Major Histocompatibility Complex) klasy II określanym, jako antygen wspólny („shared epitope”-SE) [24].

Podłoże genetyczne tworzą również polimorficzne geny spoza układu Human Leucocyte Antigen system (HLA), m. in. polimorficzne odmiany takich genów, jak Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (PTPN22), czy też białko Signal

Transducer and Activator of Transcription protein (Stat 4). Wykazano związek polimorfizmu genu Stat4 z podatnością na RZS oraz na toczeń rumieniowaty układowy [26]. Czynniki transkrypcyjne Stat 4 bierze udział w inicjacji i stabilizacji produkcji cytokin prozapalnych, takich jak Interleukina- 12 (IL-12), Interleukina- 15 (IL-15), czy Interleukina-23 (IL-23) [27].

Patogeneza RZS opiera się głównie na autodestrukcyjnym działaniu układu odpornościowego. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie maziowej, w której zbiera się ziarnina reumatoidalna złożona z limfocytów T, B oraz makrofagów. W ziarninie wytwarzane są immunoglobuliny, których część wykazuje własności autooprzeciwiaciał. Ziarnina wnika do stawu niszcząc chrząstkę i kość.

Zarówno przebieg choroby, jak i proces zapalny zależy od pacjenta. W przeciągu zaledwie kilku tygodni może nastąpić gwałtowna remisja, jak również mogą ujawnić się nowe rzuty stanu zapalnego. Zjawisko to w nomenklaturze medycznej określane jest, jako heterogeniczność etiologii RZS [28].

1.3 Diagnostyka oraz markery serologiczne reumatoidalnego zapalenia stawów

Rozpoznanie RZS dokonuje się w oparciu o kryteria klasyfikacyjne określone m.in. przez American College of Rheumatology (ACR) i European League Against Rheumatism (EULAR) (Tabela 1). Najnowsza wersja kryteriów ACR/EULAR została opracowana w 2010 roku [6] [7].

Kryteria te wykazują czułość 91% i specyficzność 89% dla zaawansowanej postaci RZS [2].

Kryteria odnoszą się do parametrów radiologicznych, klinicznych i immunologicznych. Każdej pozycji w zestawie kryteriów przypisuje się odpowiednią liczbę punktów. W trakcie indywidualnej diagnozy pacjent może uzyskać maksymalnie 10 punktów, przy czym przypisanie, co najmniej 6 punktów klasyfikuje pacjenta do leczenia RZS [7].

W przypadku kryteriów obrazowych mówi się o obserwowanych zmianach stanu zapalnego oraz towarzyszących zmianach wielonarządowych. Zmiany widoczne podczas badania radiologicznego zależą od okresu choroby. Najczęściej, a także najwcześniej pojawiają się zmiany w kościach oraz stawach rąk i stóp.

Do badań diagnostycznych, obrazowych należy radiografia klasyczna (RTG), tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MR), ultrasonografia (USG) oraz scyntygrafia. Najczęściej wykonywanym badaniem diagnozującym uszkodzenia narządowe jest badanie rentgenowskie klatki piersiowej, wykonywane m.in. w celu wykluczenia procesu nowotworowego, powikłań narządowych, czy gruźlicy.

Z kolei USG, często wspomagane badaniem dopplerowskim jest pomocne w zakresie diagnostyki stanu zapalnego błony maziowej. Ma na celu ocenę stanu ukrwienia oraz intensywności przepływu krwi. Ponadto dodatkową wartością badania jest identyfikacja zmian w aparacie więzadłowym i obecności zbiorników płynu zapalnego.

Standardowa radiografia klasyczna oraz tomografia komputerowa obrazują jedynie stan zapalny stałych struktur, niedoskonale różnicując zmiany wewnątrzstawowe oraz zlokalizowane w tkankach miękkich, w związku z tym nie należą do kompleksowych narzędzi diagnostycznych.

Metodą idealną pod kątem efektywności diagnozowania jest rezonans magnetyczny, który jednocześnie obrazuje wszystkie tkanki i struktury narządu ruchu.

Celem rzetelnego rozpoznania RZS istotnym rodzajem badań diagnozujących są badania laboratoryjne. Dokonuje się ich w celu potwierdzenia obecności wykładników stanu zapalnego. Parametrem weryfikowanym podczas rozpoznania RZS jest:

- odczyn opadania krwinek (Odczyn Biernackiego, OB),
- stężenie białka C-reaktywnego (CRP, ang. C Reactive Protein),
- obecność czynnika reumatoidalnego (RF, ang. Rheumatoid Factor),
- przeciwciała przeciwjądrowego (ANA, ang. Anti- nuclear Antibodies).

Do pozostałych markerów serologicznych charakterystycznych dla reumatoidalnego zapalenia stawów należą:

- przeciwciała przeciwkeratynowe (AKA, ang. Anti-keratin Antibodies)
- czynnik okołojądrowy (APF, ang. Antiperinuclear Factor)
- przeciwciała anty-RA33
- przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (anty- -CCP, ang. Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibodies)
- przeciwciała przeciwko wimentynie (anty-Sa),
- przeciwciała przeciwko kolagenowi typu II (CII),
- przeciwciała przeciw białku wiążącemu immunoglobuliny (anty-BiP),
- przeciwciała antyfilagrynowe (AFA) [29] [30].

Każdy z powyższych markerów cechuje się odpowiednią swoistością i czułością (Tabela 2) [31].

1.4 Identyfikatory aktywności choroby

Wytyczne dotyczące leczenia RZS wskazują na istotę ciągłego monitorowania aktywności choroby oraz działania w kierunku zapobiegania jej regresji.

Aktywność choroby jest ściśle skorelowana z objawami. Im wyższa aktywność stanu zapalnego, tym silniejsze dolegliwości bólowe, poważniejsze uszkodzenia stawów, szybszy postęp zmian radiologicznych, a w dalszej konsekwencji wyższy stopień niepełnosprawności. Standardowa procedura leczenia i monitorowania RZS obejmuje badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne oraz radiologiczne.

Wśród metod oceny radiologicznej wymienia się metodę opartą o kryteria Steinbrockera [32], metodę Sharpa [33] oraz metodę Larsena-Dale'a [34].

Kryteria Steinbrockera uwzględniają cztery okresy RZS, na które składa się okres wczesnej choroby, zmian uwarunkowanych, zmian ciężkich oraz okres końcowy, charakteryzujący się najcięższymi dolegliwościami ze strony układu kostno-stawowego. Pozostałe radiologiczne mierniki aktywności choroby zostały opracowane w celu udoskonalenia precyzji oceny stawów.

Kliniczno- laboratoryjne metody pomiaru aktywności choroby skupiają się głównie na identyfikacji liczby obrzękniętych i bolesnych stawów, zmierzeniu wskaźnika ostrej fazy, a także ocenie stopnia niepełnosprawności oraz nasilenia bólu [35].

Badanie podmiotowo-przedmiotowe wykonywane w celu identyfikacji bolesnych i obrzękniętych stawów dokonuje się przy użyciu sprawdzonych współczynników, spośród których najczęściej wykorzystywany jest współczynnik bolesności stawów Ritchiego [36], współczynnik stawowy Lansbury'ego [37] oraz wskaźnik aktywności choroby (DAS- Disease Activity Score) [38].

Przy obliczaniu współczynnika stawowego Ritchiego, bolesność stanowi kryterium zajęcia stawów. Wartością wskaźnika jest suma punktów dla wszystkich zajętych stawów. Stawy skroniowo-żuchwowe, mostkowo-obojczykowe, kruczo-obojczykowe, śródstopno-paliczkowe obustronnie, śródrečno-paliczkowe obustronnie oraz międzypaliczkowe rąk po każdej stronie oceniane są, jako jeden staw. Dodatkowo ocenia się także stawy nadgarstkowe, łokciowe, barkowe, kręgosłupa szyjnego, biodrowe, skokowe i śródstopia. Maksymalnie indeks stawowy Ritchiego (RAI, ang. Ritchie Articular Index) może wynieść 78 punktów, minimalnie 0 [39].

W przypadku współczynnika stawowego Lansbury'ego zajęcie stawu ocenia się na podstawie odczynu zapalnego. Punktacja uwzględnia wielkość stawu, a wartością wskaźnika jest suma punktów dla wszystkich zajętych stawów [39].

Badanie aktywności choroby przy użyciu współczynnika DAS polega na uciskaniu stawu oraz przypisywaniu wartości określonym stopniom ich bolesności w skali 4-puntowej. W ocenie DAS analizuje się bolesność oraz obrzęk obustronnych stawów barkowych, łokciowych, nadgarstkowych, śródrečno-paliczkowych, międzypaliczkowych bliższych rąk oraz stawów kolanowych.

W praktyce klinicznej zazwyczaj używa się indeksu DAS 28 będącego uproszczoną wersją oryginalnego DAS. Przy obliczaniu DAS 28 bierze się pod uwagę bolesność i obrzęk 28 stawów, wartość OB oraz wartości subiektywnej oceny chorego na temat ogólnego stanu zdrowia lub oceny aktywności choroby [40]. Innym rodzajem DAS jest DAS-CRP, dla którego obliczenia wykorzystuje się parametr CRP wykonany metodą Elisa.

Wartość DAS mieści się w przedziale od 0 do 10, przy czym wyższa wartość wskazuje na wyższą aktywność choroby.

Interpretacji DAS28 dokonuje się z rozróżnieniem następujące poziomów aktywności choroby [39] [40]:

- wartości ponad 5,1- wysoka aktywność choroby,
- między 5,1 a 3,2 – umiarkowana aktywność choroby,
- między 3,2 a 2,6 – niska aktywność choroby,
- poniżej 2,6- remisja choroby

Subiektywną ocenę ogólnego stanu zdrowia lub aktywności choroby uzyskuje się za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS, ang. Visual Anaque Scale) zarekomendowanej, jako jeden z podstawowych pomiarów efektywności terapii RZS [35] [41]. Pomiaru z użyciem skali VAS dokonuje się w celu uzyskania informacji na temat dolegliwości bólowych związanych z chorobą. Skala stanowi proste narzędzie pomiaru bólu, a także ukazuje czytelne i jasne informacje kliniczne. VAS zbudowana jest z poziomego odcinka o długości 10 cm, którego początek oznacza brak bólu, natomiast koniec odpowiada najsilniejszemu bólowi [42].

Kompleksowa ocena aktywności choroby uwzględnia wykonanie pomiaru stopnia niepełnosprawności powstałej na skutek RZS z użyciem standaryzowanego kwestionariusza Health Assessment Questionnaire (HAQ) [43] [44].

Kwestionariusz HAQ występuje w dwóch wersjach- w wersji oryginalnej (HAQ) i skróconej (Health Assessment Questionnaire- Disability Index- HAQ-DI). Pytania w wersji oryginalnego HAQ poruszają kwestie związane z niesprawnością, dyskomfortem, śmiercią, czynnikami jatrogennymi oraz kosztami związanymi z chorobą.

1.5 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów

Wczesne leczenie RZS jest szczególnie istotne z punktu widzenia postępującej niepełnosprawności, a także pogłębiającej się niezdolności do pracy [45]. Priorytetem leczenia RZS jest uzyskanie remisji, zmniejszenie dysfunkcji oraz osłabienie dolegliwości bólowych [46].

Standardowa terapia ukierunkowana jest na stosowanie monoterapii lub terapii skojarzonej.

Leki włączane do typowej farmakoterapii RZS zostały sklasyfikowane przez International League of Associations for Rheumatology, dawniej The International League Against Rheumatism (ILAR) w 1993 r. [47].

Wyodrębniono trzy podstawowe grupy leków:

- a. leki przeciwzapalne, modyfikujące objawy choroby, w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i kortykosteroidy (GKS),
- b. leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), w tym leki niecytotoksyczne oraz cytotoksyczne,
- c. leki kontrolujące przebieg choroby.

Terapia RZS opiera się głównie na leczeniu objawów symptomatycznych i zapalnych w połączeniu z terapią hamującą postęp choroby w zakresie zmian strukturalnych stawów, ma także na celu poprawę jakości życia.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stosuje się w farmakoterapii reumatoidalnego zapalenia stawów we wstępnej fazie choroby, przed wprowadzeniem leków modyfikujących jej przebieg i do czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie lekami modyfikującymi, a także przejściowo w okresach zaostrzeń procesu chorobowego. Leki te mają silne działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne, jednak nie hamują destrukcji stawów.

Zgodnie z kryteriami American College of Rheumatology (ACR) inicjacja leczenia powinna polegać na wczesnym włączeniu leków modyfikujących przebieg choroby do standardowej farmakoterapii RZS [48].

Stwierdza się, że im wcześniej zostanie rozpoczęte leczenie za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby, tym jest ono skuteczniejsze [49].

Leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) powinny być zastosowane w przeciągu 3 miesięcy od rozpoznania choroby, z kolei European League Against Rheumatism (EULAR) sugeruje inicjację leczenia LMPCh najszybciej, jak to możliwe [50] [51].

Strategia leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, zgodna z zaleceniami ACR obejmuje:

a. prawidłowe rozpoznanie :

- spełnienie kryteriów ACR
- odróżnienie łagodnego od agresywnego reumatoidalnego zapalenia stawów
- stwierdzenie obecności czynnika reumatoidalnego (RF)
- weryfikacja genu HLA-DR4/DW14

b. ocenę stanu chorego :

- badanie ogólnolekarskie (serce, nerki, wątroba, płuca, przewód pokarmowy)
- ocena układu ruchu (liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, badanie radiologiczne,
- ocena stanu funkcjonalnego- HAQ, ogólna ocena stanu chorego dokonana przez chorego i lekarza,
- pomiar OB., CRP,
- ocena wartości RF.

c. stała obserwacja chorego:

- kontrola wskaźników ostrej fazy,
- kontrola zapalenia stawów,
- wczesna modyfikacja leczenia w przypadku braku odpowiedzi lub postępującej utraty wydolności funkcjonalnej.

d. wczesną interwencję:

- nadżerki pojawiają się w ciągu pierwszych 2 lat choroby,
- leczenie rozpocząć jak najwcześniej.

e. aktywne leczenie

- leki modyfikujące przebieg choroby,
- leczenie skojarzone,

- leczenie eksperymentalne (czynniki biologiczne, immunoterapia) [52] [53].

Do klasycznych LMPCh najczęściej stosowanych w farmakoterapii RZS zalicza się sulfasalazynę, metotreksat oraz leflunomid.

Farmakoterapia oparta na stosowaniu metotreksatu, ze względu na wysoką skuteczność terapeutyczną w początkowych stadiach choroby, uznawana jest za tzw. złoty standard. Brak odpowiedzi na monoterapię metotreksatem lub wystąpienie zdarzeń niepożądanych na skutek zażywania metotreksatu, stanowią podstawę do modyfikacji farmakoterapii.

Pomimo zaleceń ACR preferencje klinicystów, co do wczesnego włączenia leków modyfikujących przebieg choroby do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów są podzielone. Obawy te związane są ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia efektów niepożądanych. W związku z tym rozpoczęcie farmakoterapii RZS często rozpoczyna się od włączenia leków przeciwzapalnych typu NLPZ lub GSK [54] [55].

Na podstawie zaleceń EULAR dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, omówionych przez Prof. J.W. Bijlsma przyjmuje się, że:

- a. leczenie syntetycznymi LMPCh należy rozpocząć niezwłocznie po rozpoznaniu RZS,
- b. leczenie powinno być ukierunkowane na możliwie jak najszybsze uzyskanie remisji lub małej aktywności choroby u każdego pacjenta. Tak długo jak ten cel nie zostanie osiągnięty, leczenie powinno być dostosowywane na podstawie ścisłej oceny chorego podczas częstych (co 1–3 miesiące) wizyt kontrolnych,
- c. metotreksat powinien być składową leczenia pierwszego wyboru u pacjentów z aktywnym RZS,
- d. jeśli występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu lub nietolerancja tego leku, jako LMPCh pierwszego wyboru należy rozważyć stosowanie leflunomidu, sulfasalazyny i złota do wstrzyknięć,
- e. u chorych dotychczas nieleczonych LMPCh, niezależnie od tego, czy zastosuje się glikokortykosteroidy, można preferować monoterapię syntetycznym LMPCh, a nie terapię skojarzoną tymi lekami,
- f. glikokortykosteroidy dodane w małej lub średniej dawce do monoterapii syntetycznym LMPCh (albo do terapii skojarzonej syntetycznymi LMPCh) przynoszą korzystne efekty, jako początkowe leczenie krótkoterminowe, ale powinno się je odstawić tak szybko, jak jest to klinicznie możliwe,

- g. jeśli cel leczenia nie został osiągnięty za pomocą pierwszej strategii LMPCh i u pacjenta występują czynniki złego rokowania, należy rozważyć dodanie biologicznego LMPCh, a jeśli te czynniki nie występują – zamianę dotychczas stosowanego syntetycznego LMPCh na inny lek/leki z tej grupy,
- h. u chorych, u których odpowiedź na leczenie metotreksatem i/lub innym syntetycznym LMPCh, w połączeniu z glikokortykosteroidem albo bez glikokortykosteroidu, jest niedostateczna, powinno się rozpocząć leczenie biologicznym LMPCh. Aktualnie zaleca się zastosowanie inhibitora TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab) w skojarzeniu z metotreksatem,
- i. chorzy na RZS, którzy nie odpowiedzieli na leczenie pierwszym wybranym inhibitorem TNF, powinni otrzymać inny inhibitor TNF, abatacept, rytuksymab lub tocylizumab,
- j. w przypadku opornego, ciężkiego RZS lub przeciwwskazań do stosowania leków biologicznych lub uprzednio wymienionych syntetycznych LMPCh, można też rozważyć zastosowanie azatiopryny albo cyklosporyny A (wyjątkowo cyklofosfamidu) w monoterapii lub w skojarzeniu z niektórymi wyżej wymienionymi lekami,
- k. intensywne leczenie farmakologiczne należy rozważyć u każdego pacjenta, ale więcej do zyskania mają ci chorzy, u których występują czynniki złego rokowania,
- l. jeżeli remisja choroby jest utrwalona, to po odstawieniu GKS można rozważyć odstawienie biologicznego LMPCh, zwłaszcza, jeśli jest stosowany w skojarzeniu z syntetycznym LMPCh,
- m. w przypadku remisji utrzymującej się długotrwale można rozważyć ostrożne odstawianie LMPCh, a decyzja powinna zostać podjęta wspólnie przez pacjenta i lekarza,
- n. u chorych dotychczas nieleczonych LMPCh, u których występują czynniki złego rokowania, można rozważyć zastosowanie metotreskatu w skojarzeniu z lekiem biologicznym,
- o. przy dostosowywaniu terapii powinno się brać pod uwagę nie tylko aktywność choroby, ale także takie czynniki jak progresja zmian strukturalnych, choroby towarzyszące i bezpieczeństwo leczenia.

W przypadku nieskuteczności wielu syntetycznych i biologicznych LMPCh istnieją przesłanki do leczenia operacyjnego [56].

1.5.1 Farmakoterapia reumatoidalnego zapalenia stawów

Do leków najczęściej włączanych do farmakoterapii reumatoidalnego zapalenia stawów należą:

- a. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).
- b. glikokortykosteroidy (GSK)
- c. syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (S_LMPCh)
 - metotreksat
 - sole złota
 - D-penicylamina
 - chlorochina, hydroksychlorochina
 - sulfasalazyna
 - cyklosporyna (sandimmun neoral)
- d. biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (B_LMPCh)
 - etanercept
 - adalimumab
 - infliximab
 - rytuksymab
- e. leki immunosupresyjne
- f. leflunomid
- g. tacrolimus [57].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Mechanizm działania NLPZ polega głównie na hamowaniu degradacji kwasu arachidonowego. Leki te mają pośredni wpływ na odpowiedź immunologiczną, hamują metabolizm granulocytów, a także niektóre z nich działają na objawy zapalenia poprzez układ nerwowy [58] [59]. NLPZ stosowane są od wielu lat, jako leki pierwszego wyboru w wielu schorzeniach, jednak coraz częściej obserwuje się występowanie działań niepożądanych szczególnie na skutek ich przewlekłego stosowania [60].

Objawy uboczne związane są głównie z blokowaniem fizjologicznej bariery tworzonej przez eikozanoidy w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego, a także nerek [59] [60].

Zmniejszone wytwarzanie prostaglandyn prowadzi do wzrostu produkcji kwasu solnego w żołądku, osłabienia przepływu krwi w naczyniach błony śluzowej, ograniczenia wytwarzania śluzu, a także produkcji dwuwęglanów w dwunastnicy [61].

Glikokortykosteroidy (GKS)

Glikokortykosteroidy oddziałują na wszystkie komórki odgrywające rolę w odpowiedzi immunologicznej i procesie zapalnym. Mechanizm ich działania jest złożony. Polega on głównie na regulacji genów odpowiedzialnych za transkrypcję. GKS tworzą ze swoistymi receptorami cytoplazmatycznymi kompleksy, które następnie są przenoszone do jądra komórkowego. Wykazano, że u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów gęstość tych receptorów jest zmniejszona, chociaż nie wywołuje to oporności na glikokortykosteroidy [62]. Wpływ GKS na produkcję cytokin to zarówno supresja transkrypcji, jak i osłabienie procesów potranskrypcyjnych i zmniejszenie stabilności mRNA [63]. W badaniach klinicznych wykazano, że pulsacyjne stosowanie GKS u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obniżało stężenie Interleukiny-1 (IL-1), Interleukiny-6 (IL-6) oraz Interleukiny-8 (IL-8) [64].

Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (S-LMPCh)

Sole złota wykazują wyższą efektywność terapeutyczną, gdy stosowane są w postaci tiomaleinianu drogą parenteralną, niż auranofin podawany doustnie. W hodowlach komórek jednojądrowych krwi obwodowej hamują proliferację limfocytów oraz produkcję i uwalnianie nie tylko Interleukiny-1 (IL-1), czynnika martwicy nowotworów (TNF-alfa) i Interleukiny-6 (IL-6), ale także cytokin o aktywności chemotaktycznej – Interleukiny-8 (IL-8) i Interlukiny-2 (IL-2). Zmniejszają ekspresję białek adhezyjnych na granulocytach i komórkach nabłonka naczyniowego, hamują migrację monocytów i fagocytozę makrofagów, a ponadto upośledzają angiogenezę [65] [66]. Sole złota wykazują znaczną skuteczność w eliminacji klinicznych objawów reumatoidalnego zapalenia stawów, nie hamują jednak rozwoju zmian radiologicznych, a tylko spowalniają ich postęp. Średni czas odpowiedzi na leczenie jest długi i wynosi ok. 6 mies. Stosowane są pozajelitowo raz w tygodniu [67].

Metotreksat, zgodnie z klasyfikacją anatomiczno- terapeutyczno- chemiczną zakwalifikowany został do dwóch grup terapeutycznych- innych leków immunosupresyjnych (L 04 AX) oraz antymetabolitów zaliczanych do cytostatyków (L 01 B). Metotreksat jest klasycznym, syntetycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby (LMPCCh, ang.DMARD). Hamuje produkcję i uwalnianie interleukiny 1 (IL-1) w hodowlach komórek jednojądrowych krwi obwodowej, a także synowocytów; obniża stężenie interleukiny 6 (IL-6) we krwi osób leczonych. W sposób pośredni, zmniejszają stężenie IL-1 oraz produkcję metaloproteaz w fibroblastach. Lek ten modyfikuje również syntezę nadtlenków przez granulocyty i ekspresję białek adhezyjnych na tych komórkach, a także hamuje proliferację limfocytów w hodowlach komórek jednojądrowych krwi [11] [68] [69] [70].

D-penicylamina jest coraz rzadziej podawana chorym na reumatoidalne zapalenie stawów. W hodowlach komórek jednojądrowych krwi obwodowej człowieka hamuje produkcję interferonu, a przez to przyczynia się do zahamowania proliferacji komórek- w szczególności limfocytów B- oraz aktywacji tej frakcji limfocytów, czego następstwem jest zmniejszona produkcja immunoglobulin [71] [72].

Chlorochina i hydroksychlorochina zmieniają proces przygotowywania antygeny obcego do prezentacji w połączeniu z własnymi antygenami HLA klasy II (zjawisko określane, jako antigen processing). Wykazano ponadto, że w hodowlach komórek jednojądrowych hamują uwalnianie interleukiny-1 (IL-1) i interleukiny- 6 (IL-6) z monocytów i limfocytów [73] [74]. Hydroksychlorochina ma korzystny wpływ na przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów, nie powoduje jednak spowolnienia rozwoju nadżerek stawowych. Stosowana jest obecnie u chorych z niską aktywnością choroby lub w okresie remisji celem zapobiegania nawrotom [67] [75].

Sulfasalazyna, zgodnie z klasyfikacją anatomiczno-terapeutyczno- chemiczną (ATC), należy do leków z grupy kwasu aminosalicylowego i innych podobnych leków (A 07 EC) zaliczanych do leków przeciwzapalnych stosowanych w chorobach przewodu pokarmowego (A 07 E). Sulfasalazyna zmniejsza ekspresję białek adhezyjnych na leukocytach i komórkach nabłonka naczyniowego oraz produkcję IL-6 w hodowli komórek jednojądrowych krwi obwodowej [76] [77].

Cyklosporyna zgodnie z klasyfikacją anatomiczno- terapeutyczno- chemiczną (ATC) została zakwalifikowana do dwóch grup terapeutycznych- inhibitorów kalcyneuryny (L 04 AD) oraz leków oftalmologicznych (S 01). Wykazano, że poprzez blokowanie w cytoplazmie komórek białek transkrypcyjnych, niezbędnych do transkrypcji niektórych genów, hamuje syntezę cytokin o kluczowym znaczeniu dla indukcji procesu zapalnego. Hamowana jest w szczególności produkcja IL-2 oraz receptora dla tej interleukiny [78] [79].

Cyklosporyna jest skuteczna zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Podczas stosowania leku należy systematycznie kontrolować ciśnienie krwi oraz poziom kreatyniny w surowicy, ze względu na toksyczność cyklosporyny. Przy stosowaniu cyklosporyny dochodzi do upośledzenia funkcji nerek. Proces ten jest odwracalny po zaprzestaniu leczenia [80].

Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (B-LMPCh)

Etanercept, zgodnie z klasyfikacją anatomiczno- terapeutyczno- chemiczną (ATC) jest inhibitorem czynnika martwicy nowotworów (TNF- α , ang. Tumor Necrosis Factor- α) (L 04 AB 01) i należy do grupy leków przeciwnowotworowych i immunomodulujących. Zaliczany jest do biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby. Zastosowanie etanerceptu u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów powoduje zmniejszenie bolesności i obrzęku stawów oraz poprawę parametrów służących do oceny nasilenia choroby [68] [81]. Etanercept jest białkiem receptorowym p75 Fc wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF- α) [68] [81]. Mechanizm działania etanerceptu polega na hamowaniu łączenia się TNF- α z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi Tumor Necrosis Factor Receptor (TNFR), co sprawia, że TNF α staje się biologicznie nieaktywny [82]. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF α . [82].

Etanercept dostępny jest w produkcie Enbrel®. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [83] Enbrel®, może być on podawany w dawce 50 mg na tydzień lub 25 mg dwa razy w tygodniu.

Adalimumab (D2E7), zgodnie z klasyfikacją anatomiczno- terapeutyczno-chemiczną (ATC) jest inhibitorem TNF- α (L 04 AB 04) i należy do grupy leków przeciwnowotworowych i immunomodulujących. Jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym metodami inżynierii genetycznej. Działa poprzez wiązanie się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów (TNF α) i hamowanie jego aktywności poprzez blokowanie wiązania z receptorami TNF p55 i p75 na powierzchni komórki [84]. U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów po leczeniu adalimumabem występuje szybkie zmniejszenie poziomu czynników ostrej fazy zapalenia, cytokin oraz metaloproteinaz macierzy [68] [81].

Adalimumab dostępny jest w produkcie Humira®. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Humira® [84] zalecana dawka adalimumabu u dorosłych pacjentów z RZS wynosi 40 mg podawana podskórnie, co drugi tydzień. Dawkowanie to jest zgodne z wymogami zawartymi w obowiązującym Terapeutycznym Programie Zdrowotnym leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów [68] [81].

W badaniach klinicznych wykazano, że adalimumab podawany podskórnie w odstępach 2-tygodniowych w skojarzeniu z metotreksatem skutecznie hamuje objawy zapalenia stawów. Po 12 miesiącach leczenia nie stwierdzono progresji zmian radiologicznych. Wykazano ponadto, że poziom metaloproteinaz w surowicy (MPP1 i MPP3) obniża się o 50 % w porównaniu z wartościami wyjściowymi u chorych leczonych adalimumabem. W długotrwałych obserwacjach większość pacjentów kontynuowała leczenie, co przemawia za dużym bezpieczeństwem terapii tym lekiem [85].

Infliksymab jest inhibitorem- TNF- α (L 04 AB) i zgodnie z klasyfikacją ATC należy do grupy leków przeciwnowotworowych i immunomodulujących. Jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z czynnikiem martwicy nowotworu alfa (TNF α), ale niewiążącym się z limfotoksyną. Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF α , wykazując silne działanie przeciwzapalne.

W RZS, leczenie infliksymabem zmniejsza naciek komórek zapalnych w obrębie objętych stanem zapalnym stawów, jak również ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek. Po leczeniu występuje zmniejszenie stężenia Interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy,

oraz zwiększenie stężenia hemoglobiny u pacjentów z wyjściową niedokrwistością [68] [81].

Inflixymab dostępny jest w produkcie Remicade®. Zalecana dawka produktu Remicade® u dorosłych pacjentów z RZS wynosi 3 mg/kg masy ciała pacjenta, podawane w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny. Po 2. i 6. tygodniu od pierwszego podania należy podać kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg masy ciała, a następnie powtarzać infuzje co 8 tygodni [86].

Rytuksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, uzyskiwanym metodą inżynierii genetycznej z kultur tkankowych komórek jajnika chomika chińskiego. Wiąże się wybiórczo z antygenem przezbłonowym CD20 występującym na powierzchni prawidłowych i zmienionych limfocytów B, a nieobecnym na pozostałych komórkach. Rytuksymab powoduje śmierć komórek zawierających antygen CD20. Zastosowanie rytuksymabu zmniejsza aktywność procesu zapalnego u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów [81]. Rytuksymab dostępny jest w produkcie MabThera®. Zalecana jednorazowa dawka tego produktu, zgodnie z założeniami Terapeutycznego Programu Zdrowotnego oraz charakterystyką produktu leczniczego wynosi 1000 mg i podawana jest we wlewach dożylnych w tygodniach 0. i 2. Kolejny cykl leczenia może nastąpić nie wcześniej niż po ocenie efektywności terapii po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia [81] [87].

Inne leki immunosupresyjne

Leflunomid jest alternatywą dla metotreksatu stosowany w monoterapii. Jest pierwszym lekiem antrypirymidynowym w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Leflunomid hamuje dihydrogenazę dihydrooratanową, która jest niezbędna do produkcji wszystkich zasad pirymidynowych. Polecany jest chorym, którzy nie tolerują metotreksatu. Leflunomid powoduje zmniejszenie aktywności klinicznej choroby i opóźnia postęp nadżerek stawowych. Istnieje wiele przeciwwskazań do stosowania leflunomidu, takich jak choroby wątroby, zaawansowany wiek, czy zespół niedoborów immunologicznych [88].

Takrolimus (FK-506 – TK) jest pochodną makrolidową o silnym działaniu immunosupresyjnym, podobnym do cyklosporyny. Mechanizm działania tego leku polega na hamowaniu kalcyneuryny z następującą supresją limfocytów T.

Takrolimus hamuje transkrypcję genów dla niektórych cytokin, takich jak Interleukina 2,3,4,5, oraz TNF. Ponadto wpływa on na uwalnianie preformowanych mediatorów z komórek tucznych i granulocytów zasadochłonnych [89].

Na podstawie badań na szczurach stwierdzono, że takrolimus podawany miejscowo wchłania się jedynie w ok. 1% z powierzchni skóry. Jego biodostępność u ludzi nie przekracza 5% w porównaniu z drogą doustną.

Jest stosowany głównie po przeszczepieniu nerek i wątroby, a w niektórych ośrodkach transplantologii również po przeszczepieniu serca lub płuc oraz po równoczesnym przeszczepieniu serca i płuc. Najczęstszymi objawami niepożądanymi po stosowaniu takrolimusu są objawy neurotoksyczne.

2. Pojęcie jakości życia

Jakość życia (Quality of life- QOL) jest szerokim, wielodyscyplinarnym pojęciem dotyczącym subiektywnej oceny pozytywnych i negatywnych aspektów codziennego funkcjonowania [90].

Siegrist i Junge [91] uważają, że jakość życia obejmuje trzy powiązane ze sobą elementy, takie jak:

- fizyczne wskaźniki (niepełnosprawność, ból),
- uwarunkowania psychiczne (samopoczucie, stopień niepokoju, stany depresji),
- społeczne (stopień izolacji od otoczenia, możliwość pełnienia ról społecznych).

Według Stelcer [92], jakość życia jest pojęciem wielowymiarowym. Autorka uważa, że istnieje szereg sposobów rozumienia jakości życia, istotne jest, by pojęcie odnosiło się do tych wymiarów, które mają dla pacjenta kluczowe znaczenie. W ocenie brane są pod uwagę następujące wymiary jakości życia:

- troski fizykalne – symptomy, ból,
- zdolność funkcjonowania – aktywność,
- poczucie zadowolenia w rodzinie,
- emocjonalność – zadowolenie,
- duchowość,
- funkcjonowanie społeczne,
- satysfakcja z leczenia – koszty leczenia,
- orientacja na przyszłość,
- seksualizm, intymność,
- przedmiot zainteresowań

Dokonując sumarycznego zestawienia definicji QOL stwierdza się, że jest to zbiór aspektów życia niezbędnych do życia w pełnym zdrowiu (fizycznym i psychicznym) [93].

Powszechnie obowiązującą definicją QOL jest stworzona przez ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHOQOL Group) jakość życia, określająca indywidualny sposób postrzegania przez jednostkę jej pozycji życiowej w kontekście kulturowym i systemu wartości w odniesieniu do zadań, oczekiwań i standardów wyznaczonych uwarunkowaniami środowiskowymi [94].

Analiza QOL polega na ocenie integralnych sfer życia, wśród których wymienia się m.in. warunki mieszkaniowe, zanieczyszczenia środowiska, sąsiedztwo, czynniki materialne, społeczne, emocjonalne, a także duchowe [93].

Wymienione komponenty życia zajmują określone miejsca w poziomach QOL (Ryc. 1) [95].

2.1 Metody pomiaru jakości życia i ich zmiany w naukach medycznych

Badanie jakości życia prowadzone jest w dwóch wymiarach tj. w wymiarze obiektywnym i subiektywnym [96].

Atutem informacji uzyskanych drogą subiektywną jest możliwość konwertowania ich na informacje obiektywne po uprzednim dokonaniu sumowania i po ocenie statystycznej.

Badania o charakterze obiektywnym przeprowadza się w oparciu o „sztywne zmienne”. Przykładem informacji tego rodzaju są dane instytucjonalne, napływające z urzędów gminnych lub organizacji rządowych, obejmujące m. in. sprawozdania finansowe, ewidencje i statystyki, wskaźnik poziomu zanieczyszczeń i inne rutynowo gromadzone informacje.

Przykładem medycznych informacji o charakterze obiektywnym są statystyki dotyczące zapadalności, zachorowalności, czy śmiertelności z powodu konkretnej jednostki chorobowej i są źródłem cennych informacji [96] dla epidemiologów oraz analityków prowadzących badania farmakoekonomiczne.

Obiektywny wymiar badań uwzględnia populację, jako całość, z kolei subiektywny pomiar, zazwyczaj koncentruje się na określonej populacji lub też na konkretnej zmiennej w niej występującej.

W naukach medycznych ocenia się tak zwaną „jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia” (Heath related quality-of-life- HRQoL) [97].

Pomiar HRQoL jest zbiorem informacji określanych, jako patient- reporter-outcomes (PRO), czyli jest miarą oceny wyników leczenia dokonywanych bezpośrednio przez pacjentów.

Pojęcie HRQoL i jej determinantów ewoluowało od 1990 r.

Celem dokonywania pomiarów jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia jest poznanie samopoczucia poszczególnych pacjentów lub grup chorych oraz porównanie uzyskanych wyników z populacją ludzi zdrowych. HRQOL jest źródłem informacji na temat efektywności stosowanych leków, skuteczności interwencji terapeutycznych, a także wykonywanych zabiegów i ich wpływu na życie pacjenta. Ocenę jakości życia w naukach medycznych podejmuje się również w celu oszacowania korzyści lub strat płynących z podejmowania działań medycznych oraz zasadności ich podejmowania [98]. Ponadto dokonuje się ich w celu identyfikacji indywidualnych i społecznych korzyści, a także kosztów ponoszonych na leczenie danej choroby [99].

Badania nad jakością życia w kontekście zdrowia obejmują wszystkie aspekty ogólnej jakości życia, które mogą mieć wyraźny wpływ na zdrowie, zarówno fizyczne, społeczne, jak i psychiczne [97] [100].

Badania nad HRQOL spełniają w medycynie kilka funkcji. Po pierwsze wskazują punkt widzenia pacjenta, który często odbiega od medycznej wiedzy reprezentowanej przez klinicystów. Poza tym subiektywna ocena dokonywana przez pacjenta jest źródłem dodatkowych informacji, mogących mieć znaczenie przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Istotne jest również, że dane te mogą wskazywać na niedostrzeżenie przez lekarza potrzeb pacjentów związanych z uzyskaniem opieki medycznej poza środowiskiem szpitalnym [91].

Pomiar HRQoL wskazuje na rzetelne informacje dotyczące efektywności terapii, znacznie wykraczając poza utracony paradygmat ograniczający się jedynie do informacji zobrazowanych w badaniach diagnostycznych.

HRQoL może też odgrywać rolę wskaźnika zdrowia, bowiem przekazuje potencjalnie ważne informacje o kondycji zdrowotnej populacji [97].

Istnieją dwa podejścia do pomiaru HRQOL. Pierwszy, mierzy jakość życia przed i po interwencji terapeutycznej, natomiast drugie porównuje dwa sposoby leczenia. Zatem wyniki HRQoL poza wykorzystaniem w monitorowaniu stanu zdrowia populacji, umożliwiają także racjonalne prowadzenie polityki zdrowotnej, identyfikację grup o relatywnie niskiej jakości życia, a uzyskane wyniki dają możliwość rozszerzenia działalności prewencyjnej w zakresie ograniczenia negatywnych czynników.

Ponadto analizy Quality of life (QOL) wykorzystuje się w oszacowaniu wskaźnika użyteczności określonego stanu zdrowia. Poszczególne domeny

kwestionariusza QOL łączy się w celu uzyskania wartości numerycznej znajdującej się w przedziale od 0 do 1. Uzyskana wartość stanowi wskaźnik użyteczności określonego stanu zdrowia w proporcji do zdrowia ogólnego [101].

Wybór odpowiedniego kwestionariusza dla danego badania jest kwestią złożoną. Niezależnie od tego, jaki kwestionariusz jest zastosowany w badaniu, musi być on odpowiedni dla rozpatrywanej sytuacji klinicznej. Z jednej strony wymaga wiedzy, określenia przeznaczenia oraz informacji o metodach uzyskiwania wyniku końcowego i analizy statystycznej; z drugiej strony zależy od charakteru badanej populacji, rodzaju schorzenia, ocenianego problemu, liczebności badanej grupy. Jeszcze innym zagadnieniem jest częstość dokonywanych pomiarów jakości życia w trakcie badania klinicznego i czas trwania obserwacji, który zapewni rzetelność uzyskanych wyników [102].

2.2 Kwestionariusze służące ocenie jakości życia

Podstawowymi narzędziami analiz HRQOL są standaryzowane kwestionariusze, które zgodnie z metodologią dzieli się na kwestionariusze ogólne (generyczne), kwestionariusze specyficzne dla symptomów oraz kwestionariusze specyficzne dla choroby [103].

Kwestionariusze ogólne wykorzystywane są w celu zbadania stanu zdrowia ogólnej populacji, niezależnie od specyfiki i symptomatyki choroby. Możliwości wykorzystania kwestionariuszy generycznych są znacznie szersze, aniżeli kwestionariuszy specyficznych m.in., dlatego że umożliwiają dokonywanie porównań pomiędzy HRQOL wielu chorób. Cechują się jednak znacznie mniejszą swoistością oraz czułością od kwestionariuszy specyficznych [104].

Kwestionariusze specyficzne wykorzystywane są w celu zbadania kondycji zdrowotnej oraz HRQoL w kontekście konkretnej jednostki chorobowej lub populacji, wśród której analizowana choroba jest rozpowszechniona [105] [106].

Specyficzne instrumenty pomiaru jakości życia związanej ze stanem zdrowia umożliwiają lepszą ocenę HRQOL niż kwestionariusze ogólne. Ich atrybutem jest zdolność do dokładniejszego odzwierciedlenia objawów choroby.

Dzięki wysokiej swoistości dla symptomatyki oraz czułości na zachodzące zmiany objawowe, kwestionariusze specyficzne znajdują częste zastosowanie w badaniach klinicznych.

Konstrukcja standaryzowanych kwestionariuszy opiera się o schemat zbudowany z serii powtarzających się pytań, dotyczących konkretnej dziedziny (domeny) życia [107]. Pytania te są konwertowane do wartości numerycznej, które po zsumowaniu dają wartość punktową, będącą wyznacznikiem jakości określonej domeny życia [108].

Obecnie istnieje bardzo szeroki wachlarz dostępnych kwestionariuszy ogólnych (Tabela 3) [109], wśród których wymienia się Short Form 36 (SF-36) [110], EuroQoL (EQ-5D) [111], WHOQOL-Bref [94], Nottingham Health Profile (NHP) [112] [113], Sickness Impact Profile (SIP) [114], a także Quality of Well-Being Scale [115].

Zgodnie z metodologią badań nad jakością życia, standaryzowane kwestionariusze spełniają normy psychometryczne dotyczące rzetelności, czułości oraz swoistości [116].

Rzetelność określa dokładność, z jaką dokonuje się pomiaru; z kolei trafność dotyczy stopnia, w jakim mierzy się to, co pierwotnie zamierzano.

Ponadto, aby kwestionariusz uznawany był za wiarygodne narzędzie, należy zbadać jego „zgodność”.

Najczęściej używaną metodą oceny zgodności jest współczynnik alfa Cronbacha. Narzędzie QOL uważane jest za zgodne wewnętrznie wówczas, gdy współczynnik zgodności alfa Cronbacha mieści się w przedziale od 0,65 do 0,80 i dla całego testu 0,85 [116].

Podsumowując, stwierdza się, że kwestionariusz do oceny jakości życia musi być:

- a. wyczerpujący (coverage) – zawierać pytania dotyczące każdego obiektywnego i subiektywnego czynnika, który odgrywa rolę w badanej populacji i może ulec zmianie pod wpływem naszej interwencji;
- b. niezawodny (reliability) – wskazywać takie same wyniki w podobnych warunkach;
- c. przydatny (validity) – mierzyć założoną wartość;
- d. czuły w wykrywaniu zmian zachodzących u samego pacjenta (responsivness) [99].

2. 3 Jakość życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest jednostką znajdującą się w kategorii chorób, dla których subiektywna opinia pacjenta na temat stanu zdrowia oraz jego wpływ na jakość życia, stanowi miarodajny wskaźnik efektywności terapii, a także wyznacza jej przebieg.

Destrukcyjny wpływ RZS uwidacznia się nie tylko na poziomie społecznym, ale przede wszystkim na poziomie indywidualnych jednostek (pacjenci, pracodawcy, czy opiekunowie).

Jednym z podstawowych zjawisk towarzyszących RZS jest obniżona jakość życia pacjentów oraz ich rodzin [117].

Stwierdza się, że czynnikami determinującymi jakość życia chorych na RZS, zgodnie z modelem van Riela [118], są czynniki kliniczne dotyczące procesu chorobowego, zmienne obrazujące rezultaty choroby, a także czynniki socjodemograficzne.

Wiele spośród wymienionych zmiennych wpływa wzajemnie na siebie i jest ze sobą powiązanych.

Poprawa jakości życia pacjentów stanowi jedno z trzech priorytetowych celów terapii RZS. Pierwszy skupia się na osłabieniu dolegliwości bólowych oraz skróceniu czasu ich trwania, natomiast drugi cel analizuje występowanie chorób współistniejących, a także zapobiega dalszym postępom choroby.

Problem QOL w RZS to nie tylko problem dolegliwości bólowych, ale również występującego zjawiska związanego z tolerancją leczenia i występowania działań niepożądanych po stosowanych lekach. Dodatkowo specyfika choroby, a także jej przewlekły charakter wpływają w sposób negatywny na stan emocjonalny pacjenta, co w perspektywie długoterminowej znajduje pośrednie odzwierciedlenie w powodzeniu terapii. Powyższe stwierdzenie jest argumentem przemawiającym za propagowaniem holistycznego podejścia do leczenia RZS, uwzględniającego subiektywną opinię pacjenta na temat efektywności leczenia i jego wpływu na poprawę ogólnej jakości życia.

Odrębną, ważną kwestię w analizie jakości życia stanowi struktura i dobór kwestionariusza QOL.

Biorąc pod uwagę ograniczenia czasowe podczas standardowej wizyty, reumatolodzy ograniczają się do stosowania jedynie prostych narzędzi pomiaru stanu zdrowia.

Prosta budowa kwestionariusza ma zapewnić kompleksowe i kompletne monitorowanie rzeczywistego stanu pacjenta.

W badaniach QOL pacjentów z RZS stosuje się kwestionariusze specyficzne i ogólne. Wśród najczęściej wykorzystywanych kwestionariuszy ogólnych wymienia się Short Form36 (SF-36), WHOQOL-Bref oraz EuroQoL (EQ-5D).

Z kolei do kwestionariuszy specyficznych o wysokiej popularności wśród reumatologów należy Health Assessment Questionnaire (HAQ) [43], Arthritis Impact Measurement Scale (AIMs-2) [119] oraz Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL) [120]. Ponadto istnieje szereg innych, specyficznych narzędzi do pomiaru QOL w RZS [121] (Tabela 4).

Kwestionariuszem uznawanym za złoty standard oraz najczęściej rekomendowanym do pomiaru jakości życia w RZS jest HAQ.

Jest on jednym z najważniejszych i najczęściej wykorzystywanych narzędzi HRQoL w reumatologii. Skonstruowany został w 1980 roku, a w późniejszych latach przetłumaczony w kilku językach [122].

HAQ jest istotnym wskaźnikiem śmiertelności [123], niepełnosprawności [124] oraz ponoszonych kosztów medycznych [125]. Ocenia on stopień niepełnosprawności generowanej przez RZS. Składa się z siedmiu części odnoszących się do codziennego funkcjonowania, takich jak utrzymywanie higieny, sprawność fizyczna, czy zaspokajanie potrzeb fizjologicznych.

HAQ na przełomie lat poddawany był wielu modyfikacjom, na skutek których opracowano takie kwestionariusze jak Modified HAQ (MHAQ), Multidimensional HAQ (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire Disability Index II (HAQ-DI), oraz Improved HAQ.

Ponadto w RZS pomiarem służącym za miarodajny wskaźnik obciążenia chorobą uznaje się poziom zmęczenia na skutek choroby.

Kwestionariuszem wykorzystywanym do dokonania takiego pomiaru w reumatologii jest Facit- Fatigue Scale [126].

Dodatkową informacją, cenną z klinicznego punktu widzenia jest subiektywna ocena poziomu bólu. Parametr odczuwalnej dolegliwości mierzy się za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) [127] [128]. Istnieje także Globalna wizualna skala analogowa (Global VAS), która wykorzystywana jest głównie do pomiaru jakości życia. Schemat interpretacji wyników Global VAS jest podobny do VAS mierzącego ból [129].

Wzrost zainteresowania jakością życia zależną od zdrowia w kontekście RZS najlepiej obrazuje coraz większa liczba prac dostępnych w literaturze medycznej. Jakość życia zależna od występowania RZS została zaadaptowana do opisu efektu, jaki może wywołać choroba oraz wpływu leczenia na dobrostan fizyczny, psychiczny i społeczny pacjenta. Jakość życia zależna od zdrowia stanowi jedną ze składowych jakości życia, która podlega działaniu wielu czynników, nie tylko w wymiarze zdrowotnym, ale także kulturowym, społeczno-ekonomicznym, zawodowym i w innych sferach działalności człowieka.

Analizowanie jakości życia w sferze zdrowia może napotykać wiele trudności, bowiem podczas badania HRQoL, badamy zmienną, która w istocie ma charakter subiektywny, a staramy się opisać ją obiektywnie i później zinterpretować ją za pomocą liczb. Liczne trudności nie stanowią przeszkody w prowadzeniu analiz HRQoL, poszukiwaniu czynników kształtujących HRQoL. Wynika to z faktu, że analiza HRQoL może być pomocna w budowaniu całościowej strategii terapeutycznej, odnoszącej się nie tylko do poprawy fizycznego dobrostanu człowieka, ale także do jego dobrostanu psychicznego i społecznego [130].

3. Rola farmakoekonomiki w podejmowaniu decyzji dotyczących realizacji programów zdrowotnych

Zgodnie z definicją Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych, programy zdrowotne to zespół zaplanowanych i zamierzonych działań z zakresu opieki zdrowotnej ocenianych, jako skuteczne, bezpieczne i uzasadnione, które umożliwiają osiągnięcie założonych celów, polegających na wykrywaniu i zrealizowaniu określonych potrzeb zdrowotnych oraz zmierzających do poprawy stanu zdrowia określonej grupy świadczeniobiorców [131].

Do realizacji programów zdrowotnych wykorzystuje się sprawdzone metody zapewniające bezpieczeństwo zdrowotne społeczeństwa. W związku z tym poszukuje się narzędzi dostarczających rzetelnych informacji na temat potencjalnych metod wykorzystywanych w opiece zdrowotnej, które finansowane będą z budżetu państwa.

Farmakoekonomika dostarcza potwierdzonych i kompletnych informacji ekonomiczno-medycznych. Jest to interdyscyplinarna dziedzina pomiędzy ekonomią, a medycyną, która dostarcza informacji dotyczących efektywności kosztowej oraz skuteczności określonej interwencji medycznej [132].

Celem farmakoekonomiki jest optymalizacja farmakoterapii oparta na dążeniu do rozsądnego dysponowania ograniczonymi środkami finansowymi w każdym systemie opieki zdrowotnej [133]. W celu prowadzenia analiz farmakoekonomicznych należy wnikliwie rozumieć kwestie dotyczące patofizjologii, diagnostyki oraz schematów terapeutycznych i odnieść zgromadzoną wiedzę do poszczególnych danych ekonomicznych.

Farmakoekonomika ma zastosowanie w wielu sytuacjach związanych z podejmowaniem racjonalnych decyzji medyczno-ekonomicznych w sektorze opieki zdrowotnej. Należą do nich m.in. określenie standardów postępowania w określonych jednostkach chorobowych, tworzenie receptariuszy szpitalnych, konstruowanie list refundacyjnych, a także ustalanie cen leków lub technologii medycznych [134].

Odbiorcami analiz są instytucje ubezpieczeniowe, lekarze, komitety terapeutyczne szpitali, producenci leków, a także wszyscy ci, którzy stanowią strony mające wpływ na kondycję systemu opieki zdrowotnej [135].

Farmakoekonomika jest prężnie rozwijającą się dziedziną wiedzy o szerokich perspektywach. Prawidłowo przeprowadzone analizy farmakoekonomicznej

bezsprzecznie przyczyniają się do bardziej racjonalnego podejmowania decyzji w sektorze opieki zdrowotnej.

Odpowiedzialność za przeprowadzenie analizy farmakoeconomicznej, zarówno w Polsce, jak i w innych krajach, w których wyniki analiz są obowiązkowe w procesie refundacyjnym, ponosi wytwórca leku [136]. Analiza może być przeprowadzona w każdej fazie badań nad lekiem, jednak zaleca się, by były one przeprowadzone po wprowadzeniu leku na rynek, ponieważ wtedy wytwórca dysponuje pełnym zestawem danych umożliwiającymi rzetelne przeprowadzenie badań farmakoeconomicznych.

3.1 Wytyczne prowadzenia analiz farmakoeconomicznych

Zadaniem wytycznych dobrej praktyki farmakoeconomicznej jest określenie celu, statusu oraz zasad etyki obowiązujących przy przeprowadzaniu oraz publikowaniu danych, a także ujednoczenie metodologii badań zapewniającej ich porównywalność [137].

Wytyczne analiz farmakoeconomicznych po raz pierwszy zostały opublikowane w 1987 roku przez Michaela Drummonda [138].

Dokonano także podziału wytycznych na:

1. Formalne- w przypadku krajów, dla których wyniki analiz farmakoeconomicznych są obowiązkowe w procesie ubiegania się o refundację danego leku.
2. Nieformalne- w przypadku krajów, dla których wyniki analiz farmakoeconomicznych nie są obowiązkowe, ale zalecane.
3. Naukowe- wytyczne opracowane w celu dyskusji i poprawy metodyki badań farmakoeconomicznych [139] [140].

Zgodnie z polskimi wytycznymi [136] prowadzenie analiz odbywa się w kilku etapach:

1. Zdefiniowanie problemu- określenie tematyki i problemu badawczego w sposób jasny i zrozumiały warunkujący prawidłowe przeprowadzenie analizy farmakoeconomicznej.

2. Określenie badanej populacji - należy przedstawić dane demograficzne, profil epidemiologiczny, a także społeczną charakterystykę populacji.
3. Określenie alternatywy do porównania- alternatywę porównywanego programu stanowi ta metoda, która najprawdopodobniej zastąpi go w realnej praktyce. Dokonując wyboru alternatywnej metody leczenia, należy określić kryteria jej wyboru. Alternatywą braną pod uwagę w analizach farmakoekonomicznych jest najczęściej stosowana, najbardziej skuteczna lub też najtańsza praktyka.
4. Określenie horyzontu czasowego- określa początek i koniec analizy farmakoekonomicznej. Czas prowadzenia analizy powinien być taki sam dla pomiaru kosztów i efektów zdrowotnych.
5. Określenie perspektywy badania- określa punkt widzenia prowadzonej analizy. W polskim systemie opieki zdrowotnej analizy ekonomiczne prowadzi się z punktu widzenia kilku odbiorców, wśród których wymienia się płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia), Ministerstwo Zdrowia, ubezpieczyciela, pacjenta, a także społeczeństwo. Zaleca się prowadzenie analiz farmakoekonomicznych z perspektywy społecznej z racji tego, że uwzględnia ona wszystkie rodzaje kosztów niezależnie od tego, przez kogo były generowane.
6. Wybór techniki badawczej- technikę badawczą dostosowuje się do celu badania oraz do dostępnych danych wyjściowych wykorzystywanych w analizie.
7. Identyfikacja i pomiar kosztów- należy dokładnie określić źródła i wiarygodność danych.
8. Identyfikacja i pomiar wyników zdrowotnych.
9. Dyskontowanie kosztów i konsekwencji.
10. Analiza inkrementalna- wyliczenia, jakie nakłady są potrzebne do uzyskania dodatkowego efektu. Jest to iloraz różnicy kosztów i różnicy efektywności alternatywnych metod leczenia.
11. Prezentacja wyników.
12. Analiza wrażliwości

3.2 Rodzaje analiz farmakoekonomicznych

Analizy farmakoekonomiczne dzieli się na prospektywne i retrospektywne [141].

Analizy prospektywne prowadzone są w momencie rzeczywistego zaistnienia określonego wydarzenia, tj. pojawienia się konkretnego efektu zdrowotnego, czy też zastosowania danej procedury medycznej. Natomiast w badaniu retrospektywnym wykorzystuje się dane z przeprowadzonych wcześniej badań klinicznych oraz opracowań kosztowo-ekonomicznych. Typowa analiza kosztów nie obejmuje informacji dotyczących efektów zdrowotnych uzyskanych dzięki danemu programowi zdrowotnemu, zatem nie stanowi źródła informacji o jego efektywności.

W zależności od wyniku końcowego oraz sposobu jego prezentowania wyodrębniono kilka rodzajów analiz farmakoekonomicznych [142]:

1. Analiza efektywności kosztów (cost-effectiveness analysis)- bada zarówno koszty, jak i efekty porównywalnych programów zdrowotnych. Wyniki przedstawione są w jednostkach naturalnych np. czas wolny od objawów choroby, czy zyskane lata życia. Warunkiem przeprowadzenia analizy jest użycie tej samej jednostki pomiaru. Miarą jednostki pomiaru mogą być zyskane lata życia, czy lata życia korygowane o jakość. Wynik analizy prezentowany jest w postaci inkrementalnego współczynnika koszt-efektywność.
2. Analiza wydajności kosztów (cost-benefit analysis)- koszty i wyniki wyrażone są w jednostkach monetarnych w związku, z czym możliwe jest porównanie programów zdrowotnych, które się od siebie różnią. Analiza tego typu umożliwia bezpośrednie porównanie nakładów finansowych efektami zdrowotnymi oraz odpowiedzenie, które z alternatywnych metod leczenia są korzystniejsze.
3. Analiza użyteczności kosztów (cost-utility analysis)- różnica w kosztach analizowanych procedur medycznych porównywana jest z efektami zdrowotnymi wyrażonymi w jednostkach wyrażających lata życia skorygowane o jakość oraz latach życia w pełnym zdrowiu. Analiza tego typu umożliwia porównanie programów o różnych konsekwencjach. Wynik analizy przedstawia się w formie inkrementalnego współczynnika podzielonego przez liczbę lat skorygowanych o jakość. Analizę tego typu stosuje się w przypadku, gdy zastosowanie określonego programu ma wyraźny wpływ na jakość życia, a także wówczas gdy porównuje się różne metody

terapeutyczne i konieczne jest zastosowanie tej samej jednostki oceniającej wynik zdrowotny.

4. Analiza minimalizacji kosztów (cost-minimisation analysis)- stosuje się wówczas, gdy wyniki analizowanych programów zdrowotnych są identyczne. Celem analizy jest wykazanie, która z alternatywnych metod leczenia jest korzystniejsza pod względem kosztów.

5. Analiza konsekwencji kosztów (cost-consequences analysis) - stanowi zbiorcze zestawienie danych dotyczących kosztów oraz efektów zdrowotnych. Wynik analizy nie jest przedstawiony w postaci inkrementalnego współczynnika. Analiza stanowi jedynie podstawę do przeprowadzenia innego rodzaju analiz.

Inny podział analiz w farmakoekonomice uwzględnia ich prowadzenie w oparciu o dwa modele- model oparty na rozpowszechnieniu oraz model oparty na zapadalności [143]. Badania kosztów choroby opierające się na rozpowszechnieniu analizują koszty związane z daną jednostką chorobową w ciągu roku. Jeśli dla danej jednostki chorobowej istnieją analizy przeprowadzone w różnych latach, możliwe jest na ich podstawie prześledzenie zmian w kosztach danej choroby na przestrzeni pewnego okresu.

Badania kosztów choroby opierające się na zapadalności analizują koszty choroby w ciągu całego życia osób, u których w danym okresie rozpoznano daną chorobę.

Pełna analiza farmakoekonomiczna polega na kalkulacji kosztów choroby oraz odniesieniu tych kosztów do efektów zdrowotnych. W związku z tym analiza kosztów choroby jest tylko częścią analizy farmakoekonomicznej, bowiem skupia się jedynie na ocenie kosztów danej jednostki chorobowej i nie uwzględnia wyników klinicznych.

3.3 Koszty i wyniki w ocenie farmakoekonomicznej

Koszt w rozumieniu farmakoekonomicznym to wielkość nakładów zużytych do realizacji danego programu zdrowotnego oraz uzyskania określonego wyniku [144].

Wynik w ocenie programów zdrowotnych jest rzeczywistym skutkiem działania danego programu w warunkach naturalnych, mający znaczenie kliniczne (np. zmniejszenie przedwczesnej śmiertelności z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów) i uwzględniający jakość życia [138] [145].

Koszty wykorzystywane w analizach farmakoekonomicznych dzieli się na [138] [146]:

1. Koszty bezpośrednie medyczne- koszty związane bezpośrednio z procesem leczenia. Wśród nich wymienia się koszty profilaktyki, diagnostyki, leczenia, rehabilitacji i opieki długoterminowej oraz bieżące wydatki medyczne i prywatne.
2. Koszty bezpośrednie niemedyczne- wydatki powstałe na skutek choroby lub jej leczenia, wśród nich wymienia się transport do szpitala, koszty specjalnej diety, czy koszty związane z adaptacją urządzeń do potrzeb osoby chorej.
3. Koszty pośrednie- konsekwencje finansowe związane z chorobą osoby aktywnej zawodowo. Koszty te powstają na skutek gorszych wyników w pracy związanych m.in. z utraconą produktywnością, utraconymi zarobkami, a także utraconymi szansami rozwoju członków rodziny.
4. Koszty niewymierne- związane są z psychospołecznymi obciążeniami wynikającymi m.in. z cierpieniem, bólem, czy obniżoną jakością życia. Koszty o charakterze niematerialnym są rzadko uwzględniane w kalkulacjach, ponieważ ich wyrażenie w postaci pieniężnej jest prawie niemożliwe [147].

Koszty stałe- nie zmieniają się w zależności od uzyskanego wyniku oraz od ilości wykonanych procedur medycznych. Do kosztów stałych zaliczają się koszty amortyzacji, koszty związane z zakupem wyposażenia trwałego, a także stałe płace personelu.

Koszty zmienne- związane są z liczbą udzielanych procedur medycznych. Przykładem kosztów zmiennych są koszty leków, czy materiałów opatrunkowych.

W farmakoekonomice wyróżnia się także koszt alternatywny, koszt przeciętny oraz koszt krańcowy (marginalny).

Koszt alternatywny odpowiada wartości najcenniejszej niewykorzystanej alternatywny. Koszt przeciętny (średni) oblicza się dzieląc koszt całkowity przez liczbę

zużytych jednostek określanych, jako dobro, czy usługę medyczną. Natomiast koszt krańcowy określa wzrost kosztów przy wzroście liczby świadczonych usług o jedną jednostkę.

Z kolei identyfikacja i pomiar kosztów składa się z kilku etapów [144]:

- a. Określenia perspektywy pomiaru kosztów.
- b. Wyszczególnienia zużytych zasobów.
- c. Określenia jednostek dla zużytych zasobów.
- d. Ustalenia wartości pieniężnych dla zużytych zasobów.
- e. Dyskontowania.
- f. Analizy wrażliwości.

Wyróżnia się trzy metody obliczania kosztów: metodę kapitału ludzkiego, metodę kosztów frykcyjnych oraz metodę uwzględniającą ocenę stanu zdrowia.

Zgodnie z metodą kapitału ludzkiego utrata produktywności na skutek choroby rozumiana jest, jako utrata wydajności pracy osoby dotkniętej chorobą przez cały okres jej trwania. Do obliczenia wydajności osoby dotkniętej chorobą wykorzystuje się najczęściej wynagrodzenie brutto lub produkt krajowy brutto per capita [148].

W metodzie kosztów frykcyjnych zakłada się, że stopień utraty produkcji w związku z chorobą zależy od okresu, jakiego potrzebuje przedsiębiorstwo, aby przywrócić wyjściowy poziom produktywności [149]. Okres ten zależy od lokalizacji, gałęzi przemysłu, konkretnej firmy i kategorii pracownika [138].

Metoda oceny stanu zdrowia zakłada, że utrata wydajności pracy zawarta jest już w mierze jakości życia pacjenta, to jest spadek wydajności związany jest z brakiem możliwości pełnego wykorzystania własnego czasu, a ten fakt jest odzwierciedlony w jakości życia pacjenta [148].

Należy podkreślić, że wszystkie przedstawione metody obliczania kosztów pośrednich stwarzają trudności, ale ich pominięcie w analizach farmakoekonomicznych lub w ocenie technologii medycznych może prowadzić do nieoptymalnego wykorzystania ograniczonych zasobów z perspektywy społecznej.

Wyniki programów zdrowotnych są to rzeczywiste skutki działania danego programu na jakość życia społeczeństwa oraz polepszenie wyników klinicznych w danej jednostce chorobowej. Wyniki można podzielić na zdrowotne oraz ekonomiczne. Wynikami zdrowotnymi są zmiany w śmiertelności, chorobowości oraz jakości życia, natomiast wyniki ekonomiczne dotyczą oszczędności wynikających ze zmniejszenia kosztów choroby [145].

W zależności od zastosowanej techniki analitycznej, wyniki przedstawione są w jednostkach naturalnych lub w monetarnych. Jednostki monetarne wykorzystywane są w analizie wydajności kosztów, natomiast jednostki naturalne stosuje się w analizach efektywności kosztów i użyteczności kosztów. Do podstawowych jednostek naturalnych należą m.in. odsetek wyleczeń, czas wolny od objawów choroby, czy lata życia skorygowane o jakość.

Lata życia skorygowane o jakość (QALY, eng. Quality adjusted life year) jest to standardowa jednostka naturalna uwzględniająca ilościowe i jakościowe elementy wyniku. QALY łączy w sobie poprawę zdrowia manifestującą się w oczekiwanym przeżyciu oraz jakość życia. Oblicza się ją mnożąc lata życia przez współczynnik, który odzwierciedla preferencje pacjenta. Z kolei współczynnik preferencji znajduje się w przedziale 0-1, gdzie 0 oznacza zgon, a 1-pełnię zdrowia [145].

Alternatywną jednostką naturalną do QALY jest „równoważnik roku życia przeżytego w pełnym zdrowiu” (HYE, eng. healthy-year equivalent) oraz „równoważnik uratowanej od śmierci młodej zdrowej osoby” (SAVE, eng. saved-young-life equivalents) [145].

3.4 Koszty społeczne reumatoidalnego zapalenia stawów

W całkowitych kosztach ponoszonych przez społeczeństwo z tytułu leczenia i opieki nad osobami z reumatoidalnym zapaleniem stawów uwzględnia się koszty bezpośrednie (hospitalizacji, ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, programów terapeutycznych oraz koszty innych leków stosowanych w terapii RZS). Jednak w strukturze kosztów całkowitych dominują koszty pośrednie, ponoszone z tytułu niezdolności do pracy, zwolnień lekarskich oraz rehabilitacji. Dzieje się tak zarówno w Polsce [150], jak i w innych krajach. W Stanach Zjednoczonych koszty pośrednie, związane z pogorszeniem jakości życia oraz utraconymi dochodami spowodowanymi RZS szacowane są na kwotę 3000–9000 dolarów na pacjenta na rok i zależą przede wszystkim od stopnia aktywności choroby [151]. Składowym elementem kosztów całkowitych leczenia RZS są koszty ponoszone dodatkowo przez pacjentów i ich rodziny z tytułu opieki nad osobą chorą, kosztów dodatkowych usług zdrowotnych, pokryciem kosztów intensywnej rehabilitacji, terapii dziennej czy zajęciowej, dopłatami

do leków, sprzętu rehabilitacyjnego, leczenia uzdrowiskowego, czy chociażby transportu. Dodatkowo opieka nad osobą chorą lub niepełnosprawną często zmusza członków rodziny do zwolnień lekarskich lub rezygnacji z własnej aktywności zawodowej, co dodatkowo może stanowić ekonomiczne obciążenie dla społeczeństwa.

Badania Kobelt i Kasteng przeprowadzone w 2009 i ewidencjonowane w raporcie „Access to innovative treatment in RA in EU” [152] wskazują, że w Polsce procentowy udział kosztów ponoszonych przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych z tytułu zwolnień lekarskich i zasiłków chorobowych i rehabilitacyjnych osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów jest istotnie większy niż koszty przeznaczone na leczenie przez płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). Według danych szacunkowych całkowity koszt leczenia pacjenta z RZS w Polsce wynosi 3720 Euro rocznie i stanowi 28% średniej europejskiej. Koszty społeczne natomiast stanowią w Polsce 46% całkowitych kosztów leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów [152].

Należy podkreślić, że wyniki przeprowadzonej analizy kosztów generowanych przez pacjentów z RZS pokazują stały ich wzrost w ciągu ostatnich lat. Stwierdzono, że w samym tylko 2007 roku na leczenie reumatoidalne zapalenia stawów wydano ponad 503 mln zł. Szacuje się, że w Polsce mamy 400 tys. chorych na RZS, a co roku notuje się od 8 do 16 tys. nowych zachorowań.

Analiza kosztów reumatoidalnego zapalenia stawów w Polsce [150] wskazuje, jak poważne obciążenie ekonomiczne dla społeczeństwa i budżetu państwa stanowią skutki zachorowania na tę chorobę. Uważa się, że koszty związane z inwalidztwem i utratą pracy są zdecydowanie wyższe od kosztów bezpośrednich związanych z chorobą.

II Cel pracy

Celem pracy była ocena jakości życia oraz kalkulacja kosztów leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS).

Szczegółowym celem badania było uzyskanie odpowiedzi na pytania:

1. czy jakość życia pacjentów z RZS uwarunkowana jest przez cechy socjodemograficzne, takie jak wiek, poziom wykształcenia, sytuacja rodzinna i mieszkaniowa oraz źródło utrzymania,
2. czy jakość życia pacjentów z RZS uwarunkowana jest przez kondycję zdrowotną tj. sprawność ruchową, występowanie chorób współistniejących, czas trwania choroby, aktywność choroby, stopień niepełnosprawności, poziom stanu zapalnego oraz odczuwany ból,
3. czy pacjenci poddani farmakoterapii biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby charakteryzują się lepszą jakością życia oraz lepszymi parametrami klinicznymi w porównaniu do pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby,
4. czy struktura kosztów leczenia RZS jest uwarunkowana prowadzoną farmakoterapią.

III Materiał i metody

1. Horyzont czasowy badania

Analizą prospektywną oceny jakości życia objęto pacjentów leczonych w Poradni Tkanki Łącznej działającej przy Wielospecjalistycznym Szpitalu Miejskim im. Józefa Strusia w Poznaniu w okresie od 2010 do 2011 roku. Analiza retrospektywna kosztów leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów obejmowała dane zgromadzone w okresie od 01.01.2010 do 31.12.2010.

2. Perspektywa badania oraz populacja włączona do badania

Badanie prowadzono z perspektywy społecznej.

Populację badaną stanowiły osoby dorosłe z reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym lub agresywnym przebiegu choroby.

Pacjenci odbywali wizyty ambulatoryjne w ramach Terapeutycznych Programów Zdrowotnych (TPZ) [153] prowadzonych w Poradni Tkanki Łącznej działającej przy Wielospecjalistycznym Szpitalu Miejskim im. Józefa Strusia w Poznaniu.

Zgodnie z harmonogramem badania, przeprowadzono wstępną weryfikację 2155 historii chorób pacjentów odbywających wizyty ambulatoryjne. Wynikiem weryfikacji było włączenie do badania wszystkich pacjentów (n= 78) uczestniczących w TPZ „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym” [68] [81] [154] (n= 21) oraz „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o dużej i umiarkowanej aktywności choroby lekami modyfikującymi przebieg choroby” [11] (n= 57), u których zdiagnozowano reumatoidalne zapalenie stawów sklasyfikowane zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Pokrewnych Problemów Zdrowia (ICD-10) dostępną na stronie internetowej World Health Organization [155].

Pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od form farmakoterapii, jakiej zostali poddani tj. leczenie syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg

choroby (S-LMPCh) oraz biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) (Ryc. 2).

Pacjenci przed przystąpieniem do badania zostali poinformowani w formie ustnej i pisemnej (Załącznik nr 1) o celu i metodologii badania i wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu (Załącznik nr 2).

Do badania zostali zakwalifikowani pacjenci, którzy przez co najmniej rok kontynuowali leczenie w Poradni Tkanki Łącznej w Poznaniu.

Ze względu na niski odsetek płci męskiej (n= 3) wśród pacjentów odbywających wizyty ambulatoryjne w Poradni Tkanki Łącznej w ramach Terapeutycznych Programów Zdrowotnych, do badania włączono tylko kobiety.

Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 90/11 dnia 17 lutego 2011- Załącznik nr 3), aktualizowaną w 2014 roku (Załącznik nr 4), a także zgodę Dyrektora szpitala oraz Ordynatora Oddziału Reumatologii i Osteoporozy na prowadzenie badania (Załącznik nr 5).

Grupę kontrolną stanowiło 78 osób w wieku 35-73 lat, wśród których nie rozpoznano reumatoidalnego zapalenia stawów.

Osoby zakwalifikowane do grupy kontrolnej dobrano w taki sposób, by stanowiły jednorodną grupę z grupą badaną pod kątem cech społeczno-demograficznych.

3. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjenta z badania

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania były zgodne z kryteriami określonymi w zarządzeniu Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia na rok 2010 [69]. O włączeniu lub wyłączeniu pacjenta z badania decydował lekarz prowadzący.

Grupa pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym

Kryteria włączenia:

1. Uzyskanie pisemnej zgody na udział w badaniu (Załącznik nr 1).
2. Rozpoznanie RZS według kryteriów ACR z 1987 r.
3. Wiek powyżej 18 roku życia.
4. Wymagane wartości parametrów kliniczno- laboratoryjnych.

5. Zakwalifikowanie do Programu Terapeutycznego zgodnie z decyzją Zespołu Koordynującego.

3. Kontynuacja leczenia w ramach Programu Terapeutycznego w 2010 roku.

3. Rozpoznanie wysokiej/ umiarkowanej aktywności choroby.

Kryteria wyłączenia:

1. Brak zgody pacjenta na udział w badaniu.

2. Niska aktywność choroby (DAS 28 < 2,6), stwierdzona w trakcie badania monitorującego, utrzymująca się przez okres krótszy, niż 1 miesiąc.

3. Brak jednoznacznej odpowiedzi na leczenie.

4. Stwierdzenie ciąży, okres karmienia.

5. Wykazanie nadwrażliwości na substancję czynną lub pomocniczą.

6. Stwierdzona niewydolność serca.

7. Przebyte infekcje, takie jak: zapalenie wątroby, płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

8. Przebyte zakażenia oportunistyczne w ciągu ostatnich 2 miesięcy.

9. Udokumentowana infekcja HIV.

10. Nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia.

11. Brak zgody Zespołu Koordynującego na udział w Programie Terapeutycznym.

12. Leczenie w ramach Programu Terapeutycznego w latach innych, niż rok 2010.

Grupa pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o dużej i umiarkowanej aktywności choroby

Kryteria włączenia:

1. Uzyskanie pisemnej zgody na udział w badaniu.

2. Pewne rozpoznanie RZS według kryteriów ACR z 1987 r.

3. Wiek powyżej 18 roku życia.

4. Wymagane wartości parametrów kliniczno- laboratoryjnych.

5. Kontynuacja leczenia w ramach Programu Terapeutycznego w 2010 roku.

6. Rozpoznanie dużej lub umiarkowanej aktywności choroby.

Kryteria wyłączenia:

1. Brak zgody pacjenta na udział w badaniu.

2. Stwierdzenie ciąży, okres karmienia.

3. Nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą.

4. Świeżo przebyte infekcje, takie jak zapalenie wątroby, płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek.
5. Przebyte zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 2 miesięcy.
6. Udokumentowana infekcja HIV.
7. Obecność aktywnej choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby.

4. Kalkulacja kosztów leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Kalkulacji kosztów dokonano uwzględniając podział populacji badanej na dwie grupy zróżnicowane pod względem prowadzonej farmakoterapii (leczenie S-LMPCh/leczenie B-LMPCh).

W analizie uwzględniono podział kosztów na koszty bezpośrednie medyczne i niemedyczne oraz koszty pośrednie.

Wśród analizowanych kosztów bezpośrednich medycznych brano pod uwagę:

- koszty farmakoterapii
- koszty badań diagnostyczno- laboratoryjnych
- koszty badań dodatkowych
- koszty konsultacji lekarskich
- koszty hospitalizacji

Analiza objęła także bezpośrednie niemedyczne koszty transportu do Poradni oraz z Poradni Tkanki Łącznej.

Koszty pośrednie oszacowano metodą kapitału ludzkiego. Kalkulacja kosztów pośrednich uwzględniała koszty rent lub wcześniejszych emerytur, a także dni niezdolności do pracy z powodu zwolnień lekarskich.

Podstawą obliczeń kosztów pośrednich była wielkość produktu krajowego brutto (PKB) per capita (na osobę) w Polsce.

Dane niezbędne do kalkulacji kosztów pośrednich, w tym dane dotyczące wartości PKB, pochodziły z Rocznika Statystycznego Rzeczypospolitej Polskiej zamieszczone na stronie Głównego Urzędu Statystycznego.

Niezbędne dane do oceny klinicznej i ekonomicznej pozyskano z:

- historii chorób pacjentów,
- kart zleceń lekarskich,
- danych księgowych szpitala,
- danych działu Nadzoru Medycznego szpitala,
- danych Głównego Urzędu Statystycznego (Rocznik Statystyczny, Przegląd Statystyczny): liczba osób pracujących, średnie płace w gospodarce narodowej i sferze produkcyjnej oraz produkt krajowy brutto w 2010 roku,
- koszty farmakoterapii obliczono posługując się cennikiem hurtowym leków w 2010 roku,
- ceny badań laboratoryjnych skalkulowano w oparciu o cennik obowiązujący w laboratorium szpitala,
- cenę wizyty ambulatoryjnej oraz konsultacji lekarskiej oszacowano w oparciu o cennik procedur medycznych obowiązujących w szpitalu zgodnie z umową z Narodowym Funduszem Zdrowia
- koszt jednego dnia hospitalizacji został oszacowany na podstawie kosztów osobodnia ustalonego w drodze negocjacji z Narodowym Funduszem Zdrowia,
- koszty transportu ustalono na podstawie cennika PKS i MPK obowiązującego w 2010 roku,
- koszty utraty produktywności obliczono w oparciu o kartoteki szpitalne oraz dane z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) i Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Brano pod uwagę jedynie tych pacjentów, którzy przeszli na rentę na skutek choroby RZS.

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z zastosowaną farmakoterapią u chorych z RZS.

5. Ocena parametrów klinicznych

W ramach wizyty ambulatoryjnej dokonano oceny parametrów klinicznych u pacjentów z RZS (odczyn Biernackiego- OB, współczynnik aktywności choroby- DAS 28, białko C-reaktywne- CRP oraz wskaźnik poziomu bólu- VAS).

Zgodnie z założeniami Terapeutycznych Programów Zdrowotnych, weryfikację wartości poszczególnych wskaźników klinicznych przeprowadzono minimum trzy razy w ciągu roku, w 3-miesięcznych odstępach czasowych.

Źródłem informacji o wartościach parametrów klinicznych były wpisy lekarskie i kartoteki pacjentów.

Pomiar stopnia niepełnosprawności mierzony był kwestionariuszem Heath Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) 2-krotnie, w rocznym odstępie czasowym (grudzień 2010- grudzień 2011).

6. Ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Oceny jakości życia dokonano przy użyciu kwestionariusza własnego opracowania (Załącznik nr 6) oraz dwóch standaryzowanych kwestionariuszy- Heath Assessment Questionnaire Disability Index- HAQ-DI (Załącznik nr 7) oraz World Health Organisation Quality-of-life- Bref- WHOQoL-Bref (Załącznik 8).

6.1 Kwestionariusz Heath Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ- DI)

Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) jest krótszą wersją kwestionariusza Full- Health Assessment Questionnaire opracowanego w Uniwersytecie Stanford w USA w 1978 r.

Jest on specyficzny dla chorób układu mięśniowo-szkieletowego, takich jak zwyrodnieniowe zapalenie stawów (ZZSK), młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), czy reumatoidalne zapalenie stawów(RZS). Kwestionariusz HAQ-DI ze względu na swoją prostotę oraz rzetelność uzyskiwanych wyników jest narzędziem znacznie częściej wykorzystywanym w praktyce w porównaniu do jego oryginalnego odpowiednika.

HAQ został uznany za jeden z głównych instrumentów Patient Reported Outcomes (PRO).

HAQ-DI zbudowany jest z dwóch części. Jego konstrukcja zawiera tzw. Patient Global Health Visual Analogue Scale (Patient Global Health VAS), która służy do pomiaru poziomu bólu oraz jakości życia. Pierwsza część HAQ-DI ocenia stopień upośledzenia aktywności fizycznej związanej z wykonywaniem codziennych czynności zawartych w 8 domenach: ubieranie i mycie się, poranne wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena osobista, podnoszenie, chwytanie, inne czynności.

Druga część kwestionariusza odnosi się do narzędzi wykorzystywanych przy wykonywaniu codziennych czynności. Poszczególnym domenom kwestionariusza odpowiadają takie czynności jak:

1. ubieranie i dbanie o siebie (haczyk do zapinania guzików, przyrząd do podciągania zamka błyskawicznego, łyżka z długą rączką do butów itd.)
2. wstawanie (laska, specjalne krzesło).
3. jedzenie (specjalnie przystosowane przybory do gotowania lub jedzenia).
4. chodzenie (kule, chodziki, wózek inwalidzki).
5. higiena (podwyższony sedes, krzesło do wanny, poręcz przy wannie, przybory z długą rączką w łazience).
6. sięganie (przybory z długą rączką do sięgania).
7. chwytanie (przybory z długą rączką do sięgania).
8. codzienne czynności (otwieracz do słoików).

Struktura HAQ-DI umożliwia udzielenie odpowiedzi w skali 0-3 punktów, gdzie 0– wykonanie czynności bez żadnej trudności, 1– z niewielką trudnością, 2– z dużą trudnością, 3– niemożliwe do wykonania. Jeżeli pacjent odpowiedział twierdząco na pytania o stosowanie pomocy w drugiej części kwestionariusza, w stosownej domenie otrzymuje 2 punkty chyba, że czynność została wcześniej oceniona jako niemożliwa do wykonania – 3 punkty.

Wynik uzyskuje się z zsumowania po jednej, najwyższej punktowanej ocenie w domenie i podzielenia wyniku przez ilość domen [122].

Wartość HAQ > 1 jest uznawana za czynnik sugerujący gorszy przebieg RZS [122]. Natomiast za najmniejszą istotną wartość świadczącą o poprawie sprawności przyjmuje się wartość 0,22 [122].

6.2 Kwestionariusz World Health Organisation Quality-of-life- Bref (WHOQoL)

Kwestionariusz WHOQOL- Bref, w polskiej adaptacji Wołowickiej i Jaracz [94] jest narzędziem generycznym przeznaczonym do subiektywnej oceny jakości życia zarówno przez osoby zdrowe, jak i chore. WHOVoL- Bref został skonstruowany na podstawie oryginalnego WHOQOL-100.

WHOQOL-Bref zawiera 26 pytań i umożliwia otrzymanie profilu jakości życia w zakresie czterech dziedzin: funkcjonowania fizycznego, psychicznego, społecznego i środowiskowego. Punktację dla dziedzin ustala się poprzez wyliczenie średniej arytmetycznej z pozycji wchodzących w skład poszczególnych dziedzin.

Skala oceny w każdej z dziedzin mieści się w przedziale od 1 do 5. Uzyskane wyniki, nazywane wynikami surowymi poddaje się transformacji na wyniki punktowe mieszczące się w przedziale od 4 do 20 lub na wyniki określone procentowo. Transformacja wyników surowych na wyniki procentowe lub punktowe pozwala porównać je do wyników uzyskanych przy użyciu oryginalnej wersji WHOQoL- 100.

Ponadto, konstrukcja kwestionariusza zakłada przeprowadzenie oddzielnej analizy dla dwóch punktów odnoszących się do ogólnej jakości życia i zdrowia.

Zarówno wynik liczbowy ogólnej jakości życia i samooceny stanu zdrowia, jak i wyniki poszczególnych dziedzin mają kierunek pozytywny. Oznacza to, że im większa liczba punktów, tym lepsza jakość życia.

6.3 Kwestionariusz własnego opracowania

Kwestionariusz składa się z 21 pytań podzielonych na kilka części.

Część pierwsza kwestionariusza dotyczy cech społeczno-demograficznych charakteryzujących populację badaną. Pytania dotyczą wieku, wagi, wzrostu, wykształcenia, miejsca zamieszkania, sytuacji rodzinnej, mieszkaniowej oraz sytuacji zarobkowej pacjenta.

Druga część kwestionariusza dotyczy danych charakteryzujących przebieg choroby tj. czasu trwania choroby oraz dotychczasowej farmakoterapii.

Kolejna część kwestionariusza odnosi się do kondycji zdrowotnej pacjenta.

W tej części ankiety znajdują się pytania na temat sprawności ruchowej, występowania chorób współistniejących, konieczności korzystania z dodatkowych usług lekarskich i pielęgniarskich.

7. Analiza statystyczna

Analizę wyników przeprowadzono w programie SPSS 20 [156].

Jakość życia zdefiniowano w skali rangowej. Parametry mierzonych cech przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej, mediany oraz wartości minimalnych i maksymalnych.

Normalność rozkładu sprawdzono za pomocą testów Lille'forsa, D Kołmogorowa - Smirnowa i Shapiro - Wilka.

Analizę jakości życia uwarunkowaną wykształceniem, sytuacją mieszkaniową, źródłem utrzymania, oceną sprawności ruchowej, występowaniem chorób współistniejących oraz stosunkiem do choroby przeprowadzono za pomocą tabel statystyk opisowych, macierzy korelacji (czas choroby a wskaźniki jakości życia) oraz za pomocą testu nieparametrycznego U Manna-Whitneya (w przypadku podziału na dwie grupy) i testu Kruskala-Walisa (w przypadku większej ilości grup).

Analizę różnic poziomu bólu (VAS) oraz białka C-reaktywnego (CRP) między grupą leczoną biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, a grupą leczoną syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby przeprowadzono za pomocą testu U Manna-Whitneya.

Analizę różnic we wskaźniku aktywności choroby (DAS-28) i współczynnika Odczynu Biernackiego (OB) we wspomnianych grupach terapeutycznych przeprowadzono za pomocą testu t- Studenta.

Rozkład zmiennych ilościowych sprawdzono testem Kołmogorowa-Smirnowa (zmienne o rozkładzie normalnym można było analizować testem t, pozostałe różnice zostały weryfikowane za pomocą testu U Manna-Whitneya).

Korelacje oceniono na podstawie wartości współczynnika korelacji rangowej Spearman'a (dla rozkładów różnych od normalnego).

Znamienność statystyczną przyjęto dla poziom istotności $P_{\text{value}} < 0,05$.

IV Wyniki

1. Charakterystyka populacji

Do badania włączono 156 osób; 50% (n=78) stanowiło grupę badaną z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym lub agresywnym przebiegu choroby, a 50% (n=78) grupę kontrolną (Ryc. 2). Grupę kontrolną stanowiły osoby bez oznak choroby (reumatoidalnego zapalenia stawów).

Grupę badaną podzielono na dwie podgrupy w zależności od rodzaju prowadzonej farmakoterapii: chorzy leczeni syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh; n=57) oraz chorzy leczeni biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh; n=21) (Ryc. 2).

Zarówno grupa badana, jak i kontrolna nie wykazywały różnic istotnie statystycznych pod względem wieku, poziomu wykształcenia, sytuacji mieszkaniowej, miejsca zamieszkania oraz źródła utrzymania, natomiast zauważono różnicę istotną statystycznie pomiędzy czasem trwania choroby w badanych grupach (Tabela 5).

Ze względu na specyfikę choroby tj. przeważająca zapadalność na RZS wśród kobiet, w badaniu uczestniczyły jedynie kobiety.

Pacjenci leczeni syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) byli starsi od pacjentów leczonych lekami biologicznymi (B-LMPCh). Średni wiek pacjentów leczonych lekami syntetycznymi i chorych leczonych lekami biologicznymi wynosił odpowiednio 53,35 (\pm 7,77) lata oraz 52,52 (\pm 6,20) lata, natomiast średni wiek osób w grupie kontrolnej wynosił 53,59 (\pm 8,40) lata (Tabela 5).

Wykształcenie średnie stanowiło 52,0% w grupie kontrolnej, 47,36% w grupie pacjentów leczonych S-LMPCh oraz 47,61% u pacjentów leczonych B-LMPCh (Tabela 5).

Dla 61,90% pacjentów leczonych B-LMPCh głównym źródłem utrzymania była praca na etacie. Praca na etacie była także głównym źródłem dochodów dla 52,63% pacjentów leczonych lekami syntetycznymi. Większość osób z grupy kontrolnej utrzymywała się z emerytury lub renty (44,00%) (Tabela 5).

Znaczna część pacjentów z RZS mieszkała z rodziną (85,96% pacjentów leczonych S-LMPCh; 71,42% pacjentów leczonych B-LMPCh). 28,00% osób z grupy kontrolnej mieszkało samotnie (Tabela 5).

Średni czas trwania choroby w grupie pacjentów leczonych S-LMPCh był znacznie dłuższy ($12,41 \pm 8,12$ lat), niż u pacjentów poddanych terapii biologicznej (B-LMPCh) ($7,6 \pm 5,18$ lat) (Tabela 5).

Szczegółowa charakterystyka danych o charakterze klinicznym została przedstawiona w Tabeli 6.

W grupie badanej przeanalizowano parametry kliniczne, takie jak poziom niepełnosprawności (HAQ-DI), wskaźnik aktywności choroby (DAS 28), Odczyn Biernackiego (OB), białko ostrej fazy (CRP) oraz poziom natężenia bólu (VAS) (Tabela 6).

Wyniki pomiaru poziomu niepełnosprawności wskazują na znaczną różnicę w stopniu niepełnosprawności pomiędzy pacjentami leczonymi S-LMPCh oraz B-LMPCh. Stwierdzono różnicę w pomiarze współczynnika HAQ-DI na poziomie 0,21 punktów. Średnia wartość HAQ-DI wśród pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby wynosiła 1,59 punktów, natomiast u pacjentów leczonych syntetycznymi lekami wynosiła 1,38 punktów.

Średnia wartość wskaźnika aktywności choroby (DAS 28) w grupie chorych leczonych lekami syntetycznymi (S-LMPCh) wynosiła 4,48 punktów, natomiast u pacjentów poddanych farmakoterapii biologicznej (B-LMPCh) wynosiła 5,26 punktów (Tabela 6). U większości pacjentów leczonych S-LMPCh (94,73%) zdiagnozowano umiarkowaną aktywność choroby, natomiast u pacjentów leczonych B-LMPCh przeważali pacjenci z dużą aktywnością RZS (61,90%) (Tabela 6).

Wartości OB oraz CRP w obu grupach terapeutycznych wskazywały na charakter zapalny choroby. Średnia wartość OB pacjentów leczonych S-LMPCh wynosiła 26,32 mm/h, natomiast pacjentów poddanych terapii biologicznej (B-LMPCh) 36,03 mm/h (Tabela 6). Średnia wartość CRP wynosiła 30,92 mg/l i 23,95 mg/l kolejno dla pacjentów leczonych lekami biologicznymi (B-LMPCh) oraz leczonych lekami syntetycznymi (S-LMPCh) (Tabela 6).

Poziom odczucia bólu mierzony skalą VAS w grupie leczonej S-LMPCh oceniany był na poziomie $51,04 \pm 8,23$ punktów, natomiast w grupie leczonej B-LMPCh na $54,75 \pm 8,15$ punktów (Tabela 6).

1.1 Występowanie chorób współistniejących w grupie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Strukturę występowania chorób współistniejących przedstawiono na Ryc. 3. Szczegółową analizę występowania chorób współistniejących w poszczególnych grupach terapeutycznych zawiera Tabela 7.

U 72% (n=78) osób z grupy badanej stwierdzono występowanie chorób współistniejących (Tabela 7).

Uwzględniając podział na grupy terapeutyczne oszacowano, że choroby współistniejące występowały u 75% (n=43) pacjentów leczonych S-LMPCh oraz u 61 % (n=13) pacjentów leczonych B-LMPCh (Tabela 7).

Wśród najczęściej występujących chorób współistniejących obserwowano: nadciśnienie tętnicze (39%), choroby układu pokarmowego (34%), osteoporozę (23%), chorobę zwyrodnieniową stawów (21%), oraz chorobę niedokrwienną serca (21%) (Ryc. 3).

Zarówno w grupie pacjentów leczonych B-LMPCh, jak i u pacjentów leczonych S-LMPCh najczęstszymi chorobami towarzyszącymi były choroby układu krążenia. Często obserwowano dolegliwości związane ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym (osłabienie, zawroty, pulsacyjne bóle głowy, a także męczliwość).

Występowanie chorób układu pokarmowego wśród populacji dotkniętej RZS, tłumaczy się zaawansowaną polipragmazją wynikającą z przewlekłej farmakoterapii oraz występowaniem innych chorób także wymagających leczenia, takich jak choroby układu oddechowego (6%), choroby układu nerwowego (4%) oraz choroby układu moczowego (6%) (Tabela 7) (Ryc.3).

1.2 Leki stosowane u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Wszyscy pacjenci przyjmowali lek w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (TPZ).

W grupie pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n= 57) 49 pacjentów (86%) przed przystąpieniem do TPZ przyjmowało metotreksat.

Przed przystąpieniem do TPZ metotreksat najczęściej podawany był w politerapii (74%). Monoterapia metotreksatem przed przystąpieniem do TPZ prowadzona była jedynie u 26% pacjentów leczonych S-LMPCh (Tabela 8)

Od momentu włączenia do Terapeutycznego Programu Zdrowotnego pacjenci przyjmowali metotreksat podskórnie (Metoject[®]) tylko w monoterapii (Tabela 8).

Szczegółowy rozkład dawek metotreksatu przedstawia Ryc. 4. oraz Tabela 9. Pacjenci leczeni S-LMPCh najczęściej przyjmowali metotreksat w dawce 10-15 mg/tydz. (n=29). Pacjenci leczeni B-LMPCh najczęściej przyjmowali metotreksat w dawce 15-20 mg/tydz. (n=12) (Tabela 9).

Leki biologiczne stosowano u 21 pacjentów- adalimumab (Humira[®]) przyjmowany w dawce 40 mg, co 2 tygodnie oraz etanercept (Enbrel[®]) przyjmowany cotygodniowo w dawce 50 mg (Tabela 10).

Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (B-LMPCh) stosowane w Terapeutycznym Programie Zdrowotnym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym” [68] [81] [154] podawane były w monoterapii lub politerapii z metotreksatem (doustnie Ebewe[®]). Monoterapia lekami biologicznymi stosowana była wówczas, gdy metotreksat był źle tolerowany lub, gdy dalsze leczenie metotreksatem było niewskazane zgodnie z założeniami TPZ (Tabela 10).

Pozostałe leki z grupy leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh), niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), inhibitorów pompy protonowej (IPP) oraz witamin najczęściej wykorzystywanych w farmakoterapii przedstawiono w Tabeli 11.

Do najczęściej stosowanych leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) należał diklofenak (36,84%- S-LMPCh; 41%- B-LMPCh), dla którego średnia dobowo dawka (ŚDD) wynosiła 100 mg, ketoprofen (21,05%- S-LMPCh; 20%- B-LMPCh; ŚDD= 150 mg) oraz naproxen (10,53%- S-LMPCh; 9%- B-

LMPCh), w dawce 280 mg/dzień- podawany pacjentom leczonym S-LMPCh oraz w dawce 300 mg/dzień- podawany pacjentom leczonym B-LMPCh (Tabela 11).

Do najczęściej stosowanych leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (IPP) należał omeprazol (14,04%- S-LMPCh; 52%- B-LMPCh), dla którego średnia dobową dawką wynosiła 20 mg u pacjentów leczonych S-LMPCh oraz 20- 40 mg u pacjentów leczonych B-LMPCh (20mg- Helicid®, 40 mg- Polprazol®) (Tabela 11). Najczęściej stosowanymi witaminami był cholekalcyferol (90%- S-LMPCh; 69%- B-LMPCh) oraz kwas foliowy (100%- S-LMPCh; 65%- B-LMPCh) (Tabela 11).

1.3 Analiza parametrów klinicznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Stwierdzono istotnie statystyczną różnicę pomiędzy wartościami parametrów klinicznych, takich jak stopień niepełnosprawności(HAQ-DI) (Ryc.5), aktywność choroby (DAS 28) (Ryc.6.), oraz odczyn Biernackiego (OB.) (Ryc. 7) u pacjentów z RZS pomiędzy grupami S-LMPCh, a B-LMPCh. Szczegółowe wyniki analizy statystycznej przedstawiono w Tabeli 12.

W każdym z pomiarów, wartości parametrów klinicznych były wyższe w grupie pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, co wskazuje na wyższy proces zapalny występujący u pacjentów z tej grupy terapeutycznej.

Dokonując trzykrotnego pomiaru parametrów klinicznych, w 3-miesięcznych odstępach czasowych, zaobserwowano tendencje w zmianach wartości poszczególnych parametrów.

Wśród pacjentów leczonych S-LMPCh obserwowano wzrostową tendencję w ocenie poziomu bólu mierzonego skalą VAS, co może świadczyć o niskim stopniu powodzenia terapii (Ryc.8).

Poziom aktywności choroby, mierzony za pomocą wskaźnika DAS 28 w grupie leczonej lekami biologicznymi maleje wraz z kolejnym pomiarem, co może świadczyć o zmniejszającym się stanie zapalnym wśród pacjentów poddanych farmakoterapii biologicznej (Ryc.9), czego nie obserwowano w grupie leczonej lekami syntetycznymi (S-LMPCh).

Rozkład parametrów klinicznych w poszczególnych grupach terapeutycznych przedstawiono na Ryc. 10. i Ryc. 11.

W obu grupach badanych obserwowano $HAQ-DI > 1$, co wskazuje na wysoki stopień ich niepełnosprawności. Jednakże pacjenci leczeni lekami biologicznymi charakteryzowali się znacznie wyższym stopniem niepełnosprawności ($1,59 \pm 0,14$), niż pacjenci leczeni syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby ($1,38 \pm 0,18$).

Dodatkowo, w grupie leczonej biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby obserwowano spadek średniej wartości $HAQ-DI$ o 0,20 punktu, co świadczy o poprawie funkcjonowania fizycznego leczonych pacjentów (Ryc.12). Podobnej obserwacji nie odnotowano u pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, u których spadek stopnia niepełnosprawności oceniono na 0,03 punkty.

2. Ocena jakości życia mierzona przy użyciu kwestionariusza WHOQoL-Bref

Wykazano znaczne różnice w ocenie jakości życia pomiędzy grupą badaną, a grupą kontrolną. W każdej z analizowanych dziedzin kwestionariusza WHOQoL-Bref, osoby z grupy kontrolnej deklarowały wyższe zadowolenie z życia (Tabela 13).

Niezależnie od rodzaju stosowanej farmakoterapii obserwowano statystycznie istotne różnice w ocenie zdrowia pomiędzy grupą kontrolną, a grupą badaną (Ryc. 13). Średnia ocena zdrowia wśród pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby była nieco wyższa (3,31 pkt.), niż u pacjentów leczonych lekami biologicznymi (3,00 pkt.) i znacznie odbiegała od średniej oceny zdrowia obserwowanej w grupie kontrolnej (3,83 pkt.), co wskazywało na istotny wpływ choroby (reumatoidalnego zapalenia stawów) na ogólne zadowolenie pacjentów z kondycji zdrowotnej (Tabela 13).

Podobne wyniki obserwowano analizując punkt drugi kwestionariusza WHOQoL-Bref dotyczący ogólnej oceny życia (Tabela 13, Ryc.14). Jakość życia mierzona w skali od 0 do 5 punktów była znacznie wyżej oceniana u ankietowanych z grupy kontrolnej (3,65 pkt.); przy czym pacjenci leczeni lekami biologicznymi

deklarowali niższą satysfakcję z życia (2,71 pkt.), niż pacjenci leczeni syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (2,84 pkt.) (Tabela 13, Ryc. 14).

Najgorzej ocenianą dziedziną z perspektywy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów okazała się dziedzina fizyczna (Tabela 13, Ryc.15).

Pacjenci deklarowali znaczne trudności związane z wykonywaniem codziennych czynności fizycznych zarówno w obrębie higieny, jak i obowiązków rodzinnych i domowych. Stwierdzono zależność, że im wyższy poziom zaawansowania choroby, tym większe trudności fizyczne i gorsza ocena dziedziny fizycznej według kwestionariusza WHOQoL- Bref. Pacjenci leczeni biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby oceniali sprawność fizyczną średnio na 42,61 pkt., a pacjenci leczeni lekami syntetycznymi na poziomie 46,92 pkt. Średnia ocena funkcjonowania fizycznego w grupie kontrolnej oceniana była na 63,54 pkt., co potwierdzało, że reumatoidalne zapalenie stawów znacząco upośledza funkcje fizyczne. Różnice w ocenie funkcjonowania fizycznego w zależności od braku (grupa kontrolna) lub występowania (grupa badana) reumatoidalnego zapalenia stawów zostały potwierdzone analizą statystyczną (Tabela 13).

Stosunkowo wysoko ocenianą dziedziną według kwestionariusza WHOQoL-Bref była dziedzina środowiskowa oraz dziedzina społeczna, mierzone w skali 0-100 pkt. Pacjenci leczeni lekami biologicznymi wykazywali wyższe zadowolenie z funkcjonowania społecznego, niż pacjenci leczeni lekami syntetycznymi (Tabela 13, Ryc. 17).

Średnia ocena funkcjonowania w dziedzinie środowiskowej pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg była nieco wyższa (61,60 pkt.) niż pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (59,05 pkt.). Ponadto obserwowano różnice istotne statystycznie w ocenie partycypacji środowiskowej, pomiędzy grupą kontrolną, a grupami badanymi (Ryc. 18).

Pomimo pozytywnych ocen w obu dziedzinach (społecznej i środowiskowej) kwestionariusza WHOQoL-Bref, oceny uzyskane w grupie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów znacznie odbiegały od oceny dokonanej przez osoby z grupy kontrolnej. Różnice istotne statystycznie w ocenie jakości życia pomiędzy grupą kontrolną i badaną zostały potwierdzone w analizie statystycznej (Tabela 13).

Analiza zależności pomiędzy cechami społeczno- demograficznymi, a oceną jakości życia wykazała korelacje pomiędzy wynikami kwestionariusza WHOQoL-Bref,

a wiekiem (Tabela 14), wykształceniem (Tabela 15) oraz źródłem utrzymania (Tabela 16). Im starszy pacjent, tym niższa ocena według kwestionariusza WHOQoL- Bref (Tabela 14).

Poziom wykształcenia warunkował ocenę jakości życia jedynie w obszarze dziedziny fizycznej ($p=0,195$) (Tabela 15). Im wyższy poziom wykształcenia, tym wyższe zadowolenie z jakości codziennego funkcjonowania. Powyższa obserwacja stanowi potwierdzenie, że wraz ze wzrostem świadomości zagrożeń, jakie wynikają ze strony układu mięśniowo- szkieletowego oraz znajomości technik wczesnej prewencji reumatoidalnego zapalenia stawów, tym efektywniejsze zabezpieczenie przed postępującymi dysfunkcjami fizycznymi.

Stwierdzono także zależność pomiędzy źródłem utrzymania, a oceną jakości życia w obrębie każdej z analizowanych dziedzin kwestionariusza WHOQoL- Bref, z wyjątkiem dziedziny środowiskowej ($p=0,6783$) (Tabela 16).

Dodatkowo przeanalizowano korelacje występujące pomiędzy wartościami parametrów klinicznych, a oceną jakości życia (Tabela 17).

Wykazano, że wraz ze wzrostem białka C-reaktywnego (CRP)- świadczącego o występowaniu stanu zapalnego- obserwuje się gorszą ocenę zdrowia pacjentów z RZS.

Podobną, odwrotnie proporcjonalną zależność wykazano pomiędzy wartością CRP, a oceną w dziedzinie psychologicznej oraz w dziedzinie społecznej. Im wyższa wartość CRP, tym niższa ocena jakości życia we wskazanych dziedzinach kwestionariusza WHOQoL-Bref (Tabela 17). Ocena jakości życia w dziedzinie społecznej korelowała także z wartością współczynnika DAS-28- świadczącego o stopniu niepełnosprawności. Im wyższa wartość DAS-28, tym gorsza ocena w dziedzinie społecznej (Tabela 17).

Analizując zależności występujące pomiędzy parametrami klinicznymi stwierdza się, że jedynie współczynnik określający stopień niepełnosprawności (DAS-28) koreluje z innymi parametrami. Wykazano korelację DAS-28 z Odczynnikiem Biernackiego (OB.) (Ryc. 19) oraz wskaźnikiem określającym poziom odczuwanego bólu (VAS) (Ryc. 20) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (Tabela 18). Im wyższy DAS-28, tym wyższe wartości OB. oraz VAS (Tabela 18).

3. Analiza kosztów leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS)

W analizie kosztów leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów uwzględniono podział kosztów całkowitych na koszty bezpośrednie (medyczne i niemedyczne) oraz koszty pośrednie. Wśród medycznych kosztów bezpośrednich analizowano koszty rocznej farmakoterapii, koszty wizyt ambulatoryjnych, koszty hospitalizacji, koszty badań diagnostyczno- laboratoryjnych oraz koszty konsultacji lekarskich. Koszty bezpośrednie niemedyczne dotyczyły kosztów transportu. Koszty pośrednie związane były z utraconą produktywnością pacjentów oraz absencją w pracy z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Całkowite koszty leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów obliczono na podstawie wzoru:

$$KC = KB + KP$$

gdzie:

KC- koszty całkowite

KB- koszty bezpośrednie

KP- koszty pośrednie

Całkowity koszt rocznego leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosił 1874424,62 (24031,08 ± 1462,50) PLN (Tabela 19), w tym całkowity koszt leczenia pacjentów poddanych farmakoterapii syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n= 57) oszacowano na 982941,06 PLN, a całkowity koszt leczenia pacjentów biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n= 21) wynosił 891483,56 PLN (Tabela 19).

Średni koszt całkowity jednego pacjenta leczonego syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oszacowano na 17244,58 (± 576,65) PLN (Tabela 19, Ryc. 21), a średni koszt całkowity jednego pacjenta leczonego biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) wynosił 42451,59 (±1980,30) PLN (Tabela 19, Ryc. 21).

Koszty bezpośrednie (804785,14 PLN) stanowiły 42% w całkowitej strukturze kosztów (Ryc. 22) poniesionych na leczenie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n=78), z czego łączną wartość medycznych kosztów bezpośrednich

oszacowano na 796594,54 PLN (Tabela 19). Średni medyczny koszt bezpośredni wynosił 10212,75 (\pm 373,65) PLN (Tabela 19). Całkowite niemedyczne koszty bezpośrednie dla 78 pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów oszacowano na 8190,60 PLN, co w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniosło 105,00 (\pm 4,75) PLN (Tabela 19).

Znaczny odsetek wygenerowanych kosztów (58%) przeznaczonych na leczenie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n=78) związany był z kosztami pośrednimi (1069639,48 PLN) powstającymi na skutek utraconej produktywności (Ryc. 22).

3.1 Koszty leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów z podziałem na grupy terapeutyczne: pacjenci leczeni syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n= 57) oraz pacjenci leczeni biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n= 21)

U pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh), znaczny odsetek (80%) w strukturze kosztów całkowitych (Ryc. 23) stanowiły koszty pośrednie (790445,92 PLN) (Tabela 19); koszty bezpośrednie medyczne (185833,54 PLN) (Tabela 19, Tabela 20) stanowiły zaledwie 19 % (Ryc. 23), a niemedyczne koszty bezpośrednie oszacowane na 6661,60 PLN (Tabela 19, Tabela 20) stanowiły 1% w całkowitej strukturze kosztów leczenia syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (Ryc.23). Średni koszt bezpośredni medyczny u pacjentów leczonych lekami syntetycznymi wynosił 3260,23 (\pm 450,61) PLN, średni koszt bezpośredni niemedyczny w tej grupie pacjentów oszacowano na 116,87 (\pm 7,28) PLN, a średni koszt pośredni na 13867,47 (\pm 423,85) PLN (Tabela 19, Ryc. 24).

U pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby dominowały bezpośrednie koszty medyczne (69%) (Ryc. 25), które oszacowano na 610761,00 PLN (Tabela 19, Tabela 20); koszty te związane były głównie z wysokimi kosztami farmakoterapii (514450,00 PLN) (Tabela 20, Załącznik 10) stanowiącymi 85% struktury kosztów bezpośrednich leczenia pacjentów biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (Ryc. 26) oraz kosztami hospitalizacji (69423,00 PLN) (Tabela 20) stanowiącymi 11% struktury kosztów bezpośrednich leczenia lekami biologicznymi (Ryc. 26). Średni medyczny koszt bezpośredni u pacjentów leczonych lekami biologicznymi wynosił 29083,85 (\pm 4422,60) PLN, średni niemedyczny koszt

bezpośredni w tej grupie pacjentów oszacowano na 72,80 (\pm 7,68) PLN (Tabela 19, Tabela 20, Ryc. 24).

Koszty pośrednie u pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby oszacowano na 279193,56 PLN (Tabela 19), co stanowiło 31 % całkowitej strukturze kosztów leczenia biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (Ryc. 25), a średni koszt pośredni w tej grupie chorych wynosił 13294,93 (\pm 502,34) PLN (Tabela 19, Ryc. 24).

W trakcie rocznego monitorowania pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dokonano wielu analiz diagnostycznych. Pierwsze badania zlecono przed włączeniem pacjenta do programu- tzw. badanie kwalifikacyjne. Kolejne analizy miały charakter monitorujący przebieg leczenia. Charakterystyka Terapeutycznych Programów Zdrowotnych (TPZ) zakładała przeprowadzanie badań monitorujących, w co najmniej 3-miesięcznych odstępach czasowych.

Łączne koszty badań diagnostyczno- laboratoryjnych zleconych pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n= 78) oszacowano na 29970,00 PLN (Tabela 20).

Koszty badań diagnostyczno- laboratoryjnych zleconych pacjentom leczonym syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby wynosiły 14934,00 (262,00 \pm 6,88) PLN (Tabela 20, Tabela 21). Koszty badań diagnostycznych pacjentów leczonych lekami syntetycznymi stanowiły 8% kosztów bezpośrednich (Ryc.27).

Koszt badań diagnostyczno- laboratoryjnych związanych z kwalifikacją pacjenta do Programu Terapeutycznego opartego na terapii lekami syntetycznymi wynosił 8778,00 PLN (Tabela 21, Ryc. 28). W skład kosztów badań kwalifikacyjnych wchodził koszt następujących rodzajów badań: płytki krwi (456,00 PLN), OB. (399,00 PLN), aminotransferaza asparaginowa (465,00 PLN), aminotransferaza alaninowa (456,00 PLN), stężenie kreatyniny w surowicy (1026,00 PLN), obecność antygenu HBS (1710,00 PLN), przeciwciała anti-HCV (1539,00 PLN), obecność antygenu wirusa HIV (1995,00 PLN), morfologia krwi (741,00 PLN) (Tabela 21).

Koszt badań monitorujących proces leczenia u pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) wynosił 6156,00 PLN (Tabela 21, Ryc. 28). Wśród badań monitorujących znalazły się: morfologia krwi (2223,00 PLN), OB. (1197,00 PLN), aminotransferaza asparaginowa (1368,00 PLN), aminotransferaza alaninowa (1368,00 PLN) (Tabela 21).

Koszt badań diagnostyczno-laboratoryjnych pacjentów poddanych farmakoterapii biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) wynosił 15036,00 (716,00 ± 13,31) PLN (Tabela 22) i stanowił 2% bezpośrednich kosztów medycznych (Ryc. 26) w tej grupie chorych. Koszt badań diagnostyczno-laboratoryjnych związanych z kwalifikacją pacjenta do Programu Terapeutycznego opartego na farmakoterapii lekami biologicznymi wynosił 10626,00 PLN (Tabela 22, Ryc.28). W skład badań kwalifikacyjnych u pacjentów leczonych B-LMPCh wchodziły następujące rodzaje badań: czynnik reumatoidalny w surowicy (441,00 PLN), płytki krwi (168,00 PLN), OB. (147,00 PLN), aminotransferaza asparaginowa (168,00 PLN), aminotransferaza alaninowa (168, 00 PLN), stężenie kreatyniny w surowicy (378,00 PLN), białko C-reaktywne (525,00 PLN), badanie ogólne moczu (210,00 PLN), próbka tuberkulinowa lub Quantiferon test (2184,00 PLN), obecność antygenu HBS (630,00 PLN), przeciwciała anti-HCV (567,00 PLN), obecność antygenu wirusa HIV (735,00 PLN), stężenie elektrolitów w surowicy (420,00 PLN), RTG klatki piersiowej (1050,00 PLN), EKG (315,00 PLN), EKG (315,00 PLN), DAS 28 (147,00 PLN), mammografia lub USG piersi (2100,00 PLN), morfologia krwi (273,00 PLN) (Tabela 22).

Całkowity koszt badań monitorujących proces leczenia biologicznego wynosił 4410,00 PLN (Tabela 22, Ryc.28). W skład badań monitorujących wchodziły: morfologia krwi (819,00 PLN), OB. (441,00 PLN), białko C-reaktywne (1575,00 PLN), stężenie kreatyniny w surowicy (1134,00 PLN), SAD 28 (441,00 PLN) (Tabela 22).

Całkowity koszt wizyt ambulatoryjnych wynosił 53804 (689,79 ± 26,60) PLN (Tabela 23). Na całkowity koszt wizyty ambulatoryjnej składały się koszty porady lekarskiej oraz koszty podania leku (Tabela 23).

Koszt wizyt ambulatoryjnych obliczono na podstawie wzoru:

$$K_{wa} = L_w \times K_{pl} + L_{wl} \times C_{wl}$$

gdzie:

K_{wa} - koszt wizyt ambulatoryjnej

L_w - liczba wizyt ambulatoryjnych

K_{pl} - koszt porady lekarskiej określony w cenniku szpitala

L_{wl} - liczba wlewów (administrowanie leku podawanego podskórnie)

C_{wl} - cena wlewu określona w cenniku szpitala

Koszt wizyt ambulatoryjnych pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby wynosił 44052,00 PLN. Średni koszt wizyty

u pacjentów leczonych S-LMPCh wynosił 772,84 (\pm 10,72) PLN (Tabela 23). Koszty wizyt ambulatoryjnych stanowiły 23% kosztów bezpośrednich w tej grupie chorych (Ryc.27).

Pacjenci leczeni lekami syntetycznymi odbyli łącznie 438 wizyt ambulatoryjnych, średnio po 7,68 (\pm 2,91) na pacjenta (Tabela 23).

Koszt wizyt ambulatoryjnych pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby wynosił 9752,00 PLN (Tabela 23). Średni koszt wizyty wynosił 464,38 (\pm 70,92) PLN (Tabela 23). Koszty wizyt ambulatoryjnych stanowiły 2 % bezpośrednich kosztów medycznych w tej grupie chorych (Ryc.26). Pacjenci leczeni biologicznie odbyli łącznie 95 wizyt ambulatoryjnych, średnio po 4,52 (\pm 3,24) na pacjenta (Tabela 23).

Koszty dodatkowych konsultacji lekarskich pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby wynosiły 5100,00 PLN (Tabela 24). Średni koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosił 89,47 (\pm 16,29) PLN (Tabela 24). Koszty te stanowiły 3% kosztów bezpośrednich (Ryc. 27).

Koszty dodatkowych konsultacji lekarskich pacjentów leczonych B-LMPCh wynosiły 2100 PLN (Tabela 24). Średni koszt w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosił 100 (\pm 28,36) PLN (Tabela 24).

Całkowite koszty związane z hospitalizacją pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n= 78) wynosiły 147812,76 PLN (Tabela 25). Średni koszt pobytu wynosił 6426,64 (\pm 820,09) PLN (Tabela 25).

Koszty hospitalizacji obliczono na podstawie wzoru:

$$K_{\text{hosp.}} = L_{\text{dni hosp.}} \times \text{osobodzień} + K_{\text{dbd.}}$$

gdzie:

$K_{\text{hosp.}}$ - koszt hospitalizacji

$L_{\text{dni hosp.}}$ - liczba dni hospitalizacji

$K_{\text{dbd.}}$ - koszt dodatkowych badań diagnostyczno-laboratoryjnych

W 2010 roku pacjenci leczeni syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) odbyli 112 dni hospitalizacji. Pacjenci leczeni biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) odbyli łącznie 100 dni hospitalizacji, w trakcie których rzadko korzystali z dodatkowych konsultacji lekarskich

oraz zabiegów rehabilitacyjnych (Tabela 25). Koszty hospitalizacji stanowiły znacznie niższy odsetek w strukturze kosztów bezpośrednich pacjentów leczonych lekami biologicznymi (11 %) (Ryc. 26), niż pacjentów leczonych lekami syntetycznymi (40 %) (Ryc. 27).

Koszty hospitalizacji obejmowały koszt osobodnia określonego w cenniku szpitala (689,73 PLN), koszt dodatkowych konsultacji specjalistycznych (540 PLN dla S-LMPCh; 150 PLN dla B-LMPCh) oraz koszt dodatkowych zabiegów rehabilitacyjnych (600 PLN dla S-LMPCh; 300 PLN dla B-LMPCh) (Tabela 25). Pacjenci leczenia S-LMPCh generowali wyższe koszty hospitalizacji w porównaniu z pacjentami leczonymi B-LMPCh. Różnice zauważono zarówno w liczbie hospitalizacji, liczbie świadczonych usług specjalistycznych, jak i w liczbie udzielonych konsultacji lekarskich (Tabela 25).

Analiza kosztów farmakoterapii obejmowała wszystkie leki, jakie zażywał pacjent w ciągu 2010 roku. Na całkowity koszt farmakoterapii składały się koszty leków związanych z leczeniem reumatoidalnego zapalenia stawów (farmakoterapia podstawowa) oraz koszty farmakoterapii uzupełniającej (Ryc. 29) (Załącznik 9-10).

Całkowity koszt farmakoterapii pacjentów chorych na RZS (n= 78) wynosił 557 807,78 PLN (Załącznik 9-10; Tabela 20). Koszty farmakoterapii stanowiły znacznie wyższy odsetek w strukturze kosztów bezpośrednich u pacjentów leczonych B-LMPCh (85%) (Ryc. 26), niż pacjentów leczonych S-LMPCh (23%) (Ryc. 27).

Całkowite koszty farmakoterapii u pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby wyniosły 43357,78 PLN (Załącznik 9; Tabela 20), co w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na 760,66 (\pm 31,01) (Załącznik 9; Tabela 20).

Całkowite koszty farmakoterapii u pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby wyniosły 514450,00 PLN, co w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniosło 24497,62 (\pm 519,36) PLN (Załącznik 10; Tabela 20).

Koszty terapii podstawowej pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby stanowiły 56 % (24187,6 PLN) (Ryc. 29) całkowitych kosztów farmakoterapii (Załącznik 9), natomiast koszty terapii podstawowej pacjentów leczonych lekami biologicznymi wyniosły 511203,60 PLN (Załącznik 10) i stanowiły 99 % (Ryc. 29) całkowitych kosztów farmakoterapii B-LMPCh.

Koszty terapii uzupełniającej były wyższe u pacjentów leczonych S-LMPCh i wynosiły 19170,14 PLN (Załącznik 9, Ryc. 29). Te same koszty u pacjentów leczonych B-LMPCh oszacowano na 3246,40 PLN (Załącznik 10, Ryc. 29).

W grupie pacjentów leczonych S-LMPCh było znacznie więcej osób spoza Poznania, niż w grupie pacjentów leczonych B-LMPCh, ale pacjenci leczeni lekami biologicznymi pokonywali dwukrotnie dłuższą drogę w celu odbycia wizyt w Poradni Tkanki Łącznej (Tabela 26).

Całkowite koszty transportu pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów oszacowano na 8190,60 PLN (Tabela 26). Średni koszt transportu wynosił 105,00 ($\pm 4,75$) PLN (Tabela 26).

Koszty transportu pacjentów leczonych S-LMPCh wynosiły 6661,60 PLN, co w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na 116,87 ($\pm 7,28$) PLN (Tabela 26).

Koszty transportu pacjentów leczonych B-LMPCh wynosiły 1529,00 (72, 80 \pm 7,63) PLN (Tabela 26).

Koszty pośrednie wyliczono na podstawie poniższych wzorów:

$$KP = A + B$$

$$A = C + D$$

$$C = PKB / \text{dzień} / \text{osoba} \times E$$

$$D = PKB / \text{dzień} / \text{osoba} \times F$$

gdzie:

KP- koszty pośrednie

A- koszty absencji w pracy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

B- koszty utraconej produktywności (przejście na rentę z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów)

C- koszty absencji w pracy spowodowanej hospitalizacją

D- koszty absencji w pracy spowodowanej odbywaniem wizyt ambulatoryjnych

E- liczba dni absencji w pracy spowodowanych hospitalizacją

F- liczba dni absencji chorobowej spowodowanej odbywaniem wizyt ambulatoryjnych

Całkowite koszty pośrednie wynosiły 1069639,48 ($13713,32 \pm 521,19$) PLN (Tabela 27). Zarówno w grupie pacjentów leczonych S-LMPCh, jak i w grupie pacjentów leczonych B-LMPCh koszty pośrednie stanowiły znaczną część w strukturze kosztów całkowitych, tj. 80% w grupie pacjentów leczonych S-LMPCh (Ryc. 23) oraz 31% w grupie pacjentów leczonych B-LMPCh (Ryc. 25).

W grupie pacjentów leczonych S-LMPCh koszty pośrednie oszacowano na 790445,92 ($13867,47 \pm 423,85$) PLN (Tabela 27), natomiast u pacjentów leczonych B-LMPCh koszty te były niższe i wynosiły 279193,56 ($13294,93 \pm 502,34$) PLN (Tabela 27, Ryc. 30).

Koszt pośredni przypadający na jednego pacjenta (średni koszt) był podobny w obu grupach terapeutycznych i wynosił 13867,47 PLN dla pacjenta leczonego S-LMPCh (Tabela 27, Ryc. 30) oraz 13294,93 PLN dla pacjenta leczonego B-LMPCh (Tabela 27, Ryc. 30).

Na koszty pośrednie składały się koszty utraconej produktywności na skutek przejścia na rentę oraz koszty nieobecności w pracy z powodu rozpoznanego RZS (Tabela 27, Ryc. 30).

Całkowite koszty utraconej produktywności pacjentów z RZS ($n=78$) oszacowano na 890094,48 PLN (Tabela 28). Średni koszt utraconej produktywności wynosił 38699,76 ($\pm 584,26$) PLN (Tabela 28).

Koszty utraconej produktywności były znacznie wyższe u pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby i wynosiły 657895,92 PLN, co średnio na pacjenta wynosiło $11542 \pm 371,13$ PLN (Tabela 28). Koszty utraconej produktywności pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby oszacowano na 232198,56 ($11057,07 \pm 436,64$) PLN (Ryc. 31, Tabela 28).

Koszty nieobecności w pracy były wyższe u pacjentów leczonych lekami syntetycznymi, oszacowano je na 132550,00 PLN (Tabela 27). Te same koszty u pacjentów leczonych lekami biologicznymi oszacowano na 46995,00 PLN (Ryc. 31, Tabela 27).

Łączne koszty nieobecności w pracy pacjentów z RZS ($n=78$) wynosiły 179545,00 PLN (Tabela 29).

V Dyskusja

Problematyka związana z chorobami reumatycznymi i ich wpływem na społeczeństwo została dostrzeżona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), która biorąc pod uwagę ich negatywny wpływ na ogólną jakość życia, ogłosiła lata 2000-2010 Dekadą Kości i Stawów [157].

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), jako jedna z najszerzej rozpowszechnionych chorób układu ruchu, jest chorobą prowadzącą do niepełnosprawności, oraz znacznie modyfikującą jakość życia pacjentów.

Czynnikiem bezpośrednio związanym z chorobą, wykazującym najistotniejszy wpływ na obniżenie jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów jest niepełnosprawność, uciążliwy ból, aktywność choroby, zmiany pozastawowe, a także powikłania układowe. Jak podkreślają liczne badania, ograniczenie wydolności funkcjonalnej wpływa na integralne dziedziny życia pacjenta (pracę zawodową, wypoczynek, wzajemne relacje w rodzinie, zaspokajanie potrzeb fizjologicznych) [158] [159].

Dolegliwy ból należy do pierwszych sygnałów zapalenia stawów. Zwykle występuje w spoczynku, nasila się przy ucisku i podczas ruchu. Powoduje ograniczenie wykonywania ruchów, w związku z tym dochodzi do pogłębionej niepełnosprawności, która odbierana jest przez chorych jako trudność w przejawianiu pełnej aktywności życiowej w kontekście społecznym.

W pracy dokonano dwukrotnego pomiaru stopnia niepełnosprawności pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Do pomiaru stopnia niepełnosprawności wykorzystano standardowy kwestionariusz HAQ-DI, którego obniżenie wartości o 0,22 punkty wskazuje na poprawę stanu zdrowia [160]. Wykazano, że średnia wartość HAQ-DI w grupie chorych leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby była znacznie wyższa ($1,49 \pm 0,21$ pkt.) niż u pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby ($1,36 \pm 0,21$ pkt.).

Na podstawie obniżenia wartości HAQ-DI o 0,20 punktów stwierdzono, że pacjenci leczeni lekami biologicznymi znacznie lepiej odpowiadali na prowadzoną farmakoterapię. Podobnych relacji nie obserwowano u pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Pacjenci z grupy badanej lepiej oceniali jakość życia mierzoną kwestionariuszem HAQ-DI w porównaniu do chorych w innych krajach [161].

Kolejną obserwacją potwierdzającą skuteczność leczenia biologicznego jest spadek wartości ocenianej na wizualnej skali analogowej (VAS), w trakcie kolejnych pomiarów. Skala VAS mierzy subiektywną opinię pacjenta na temat dolegliwości bólowych, przekazuje istotne informacje na temat skuteczności terapii, ponieważ to właśnie satysfakcja pacjenta jest wymiernym wyznacznikiem jej powodzenia. Poza wspomnianym bólem stawów oraz okolic okołostawowych, pacjenci z RZS dodatkowo odczuwają szereg innych objawów choroby, takich jak sztywność poranna, nocne drętwienia i pieczenie rąk, a także zmiany destrukcyjne w stawach i tkankach okołostawowych.

Ponadto, często na skutek długotrwałego leczenia, wśród pacjentów z RZS stwierdza się występowanie działań niepożądanych oraz chorób współistniejących, wśród których najczęściej wymienia się choroby układu pokarmowego oraz nadciśnienie tętnicze [162] [163] [164].

Występowanie nadciśnienia tętniczego i licznych chorób układu krwionośnego, jako chorób współistniejących u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów potwierdził Meenan i wsp. [119]. Inni autorzy obserwowali u chorych z RZS miażdżycę, która na ogół była przyczyną zgonów [165] [166].

Inni autorzy wskazują, że częstą chorobą współistniejącą może być cukrzyca, która jest efektem przewlekłego stosowania kortykosteroidów, włączanych do podstawowej farmakoterapii reumatoidalnego zapalenia stawów [167].

Ponadto częstym zdarzeniem niepożądanym w przebiegu RZS są licznie występujące infekcje, które mogą mieć charakter wielonarządowy [168]. Literatura donosi, że najczęstszymi infekcjami wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów są infekcje płuc oraz ropne zapalenie stawów [167].

Badania potwierdziły, że występowanie chorób współistniejących stanowi czynnik istotnie zaniżający subiektywną ocenę jakości życia pacjenta dotkniętego reumatoidalnym zapaleniem stawów. Analiza statystyczna wykazała występowanie ujemnych zależności pomiędzy występowaniem chorób współistniejących, a oceną w poszczególnych dziedzinach kwestionariusza WHOQoL-Bref. Wyniki przeprowadzone przez Wisłowską i wsp. [117] potwierdziły te obserwacje.

Doniesienia literaturowe [163] [169] [170] oraz badania własne pozwalają stwierdzić, że poza elementami klinicznymi, takimi jak przewlekła farmakoterapia, czy występowanie chorób współistniejących; na kształtowanie oceny jakości życia wpływają także czynniki społeczno-demograficzne, wśród których wymienia się wiek, czas trwania choroby, sytuację mieszkaniową, źródło utrzymania oraz poziom wykształcenia.

Starszy wiek jest czynnikiem potęgującym niezadowolenie z jakości własnego życia. Im starszy pacjent, tym gorsza jego ocena. W badaniu własnym oszacowano, że średni wiek pacjentów chorych na RZS wynosił około 50 lat. Wiek ten był nieco krótszy niż wiek pacjentów uczestniczących w badaniu przeprowadzonym w Poradni Reumatologicznej Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 w Szczecinie oraz w Klinice Reumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej [171].

Wiek jest ściśle skorelowany z czasem trwania choroby [172], zatem im starszy pacjent, tym dłuższy czas trwania choroby, a w związku z tym gorsza ocena jakości życia [173] [174], co potwierdzone zostało w badaniu własnym.

W pracy przeanalizowano także różnice w czasie trwania choroby w zależności od rodzaju prowadzonej farmakoterapii. Stwierdzono występowanie różnic dotyczących trwania choroby pomiędzy pacjentami leczonymi biologicznymi i syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh). Stwierdzono, że choroba znacznie dłużej występowała wśród pacjentów leczonych syntetycznymi LMPCh ($12,61 \pm 7,91$ lat), niż u pacjentów leczonych biologicznymi LMPCh ($7,6 \pm 5,18$ lat), co było sprzeczne z doniesieniami Wysockiej- Sikorskiej i wsp. [175].

Średni czas trwania choroby w badanej grupie ($n=78$) był dłuższy w porównaniu z chorymi analizowanymi w innych krajach [176] [177].

Wyniki przedstawione w pracy potwierdziły także wpływ sytuacji rodzinnej i środowiskowej oraz źródła utrzymania na ocenę jakości życia, co wcześniej zostało stwierdzone w badaniach Sierakowskiej i wsp. [178], oraz w badaniach Janowskiej i wsp. [163]. Autorzy stwierdzili, że stan cywilny badanych pacjentów wpływa na wyniki funkcjonalnej niepełnosprawności wyrażonej w kwestionariuszu HAQ. Oceniono również gorszą jakość życia osób samotnych, co prawdopodobnie miało związek z postępującą niepełnosprawnością chorych na RZS.

Stwierdza się także, że środowisko, w którym przebywa chory na reumatoidalne zapalenie stawów, wywiera istotny wpływ na samopoczucie chorego oraz na zdolność wykonywania pracy. Obecność barier fizycznych w postaci schodów, wąskich stopni,

niskich krzesel, ograniczenia w komunikacji miejskiej mogą warunkować funkcjonowanie chorego. Istotną rolę w tym aspekcie odgrywa rodzina i najbliższe otoczenie. Obecność bliskiej osoby oraz stopień jej akceptacji względem choroby i częściowej niepełnosprawności chorego może przyczyniać się do większego zadowolenia z życia pacjenta dotkniętego reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Analogicznie do powyższych obserwacji, otrzymane wyniki potwierdzają, że utrzymanie sprawności, systematyczne leczenie, a także satysfakcja z życia uwarunkowane są posiadaniem stałego źródła dochodów. Podobne obserwacje dotyczą źródła dochodów, które mają wpływ na zadowolenie z jakości życia w obrębie każdej z analizowanych dziedzin kwestionariusza WHOQoL-Bref, z wyjątkiem dziedziny środowiskowej ($p= 0,6783$). Stałe źródło dochodów umożliwia utrzymanie ciągłej, bardzo kosztownej farmakoterapii, rehabilitacji oraz dostosowania środowiska domowego do potrzeb zdrowotnych pacjenta chorego na reumatoidalne zapalenie stawów. Charakterystyka RZS zmusza osobę chorą do zaopatrzenia się w odpowiedni sprzęt ułatwiający codzienne funkcjonowanie tj. specjalnych uchwytów, poręczy, czy krzesel. Stwierdza się, że pacjenci, którzy pracują, mają znacznie lepszą sprawność czynnościową oraz jakość życia w porównaniu z osobami, które przestały pracować [179]. Ponadto prawdopodobieństwo kontynuacji pracy po 2 i 5 latach od zdiagnozowania RZS wynosi odpowiednio 80% i 68% [178]. Jak potwierdza literatura, główną przyczyną zahamowania aktywności zawodowej oraz utraty źródła utrzymania pacjentów z RZS są liczne dolegliwości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego oraz ograniczenie funkcjonowania fizycznego, w tym niepełnosprawność [179].

Badania własne wskazują, że RZS przyczynia się do ograniczenia funkcjonowania pacjenta w każdej z analizowanych dziedzin kwestionariusza WHOQoL-Bref służącego do pomiaru jakości życia, przy czym najgorzej ocenianą dziedziną jest dziedzina fizyczna. Obserwacje te zostały potwierdzone w badaniach Sierakowskiej i wsp. [178] [180].

W pracy, podobnie jak w badaniach Bączyk [181] obserwowano sprawność ruchową oraz stan emocjonalny pacjentów z RZS na poziomie średnim. Stwierdzono, że pacjenci poddani farmakoterapii biologicznej gorzej oceniali jakość życia ($2,71 \pm 0,95$), niż pacjenci leczeni syntetycznymi LMPCh ($2,84 \pm 0,94$). Średnia wartość funkcjonowania fizycznego w grupie leczonej lekami syntetycznymi kształtowała się na poziomie $46,92 (\pm 22,26)$, natomiast w grupie leczonej lekami biologicznymi wynosiła $42,61 (\pm 16,85)$. Podobne wyniki uzyskano w badaniu Wysockiej i wsp., w którym

analizowano ocenę jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 [175]. Obok dziedziny fizycznej, najgorzej ocenianą dziedziną jakości życia była dziedzina środowiskowa.

Duże znaczenie dla oceny wpływu na samopoczucie i postrzeganie własnego życia i sprawności fizycznej w reumatoidalnym zapaleniu stawów ma poziom wykształcenia. Wykazano, że wykształcenie pacjenta warunkowało ocenę jakości życia głównie w obszarze dziedzin fizycznej kwestionariusza WHOQoL-Bref. Obserwacje te potwierdzono w badaniu Janowskiej i wsp. [163] [182]. Przypuszcza się, że wykształcenie predysponuje do wyższego poziomu świadomości zdrowotnej oraz świadomego uczestnictwa w procesie terapeutycznym [182] [183].

Zgodnie z założeniami badania potwierdzono, że gorszą kondycją zdrowotną charakteryzują się pacjenci włączeni do terapii opartej na lekach biologicznych- obserwowano występowanie różnic w parametrach klinicznych, przy czym wyższe wartości wspomnianych parametrów występowały wśród pacjentów leczonych lekami biologicznymi w porównaniu do pacjentów przyjmujących syntetyczne LMPCHh.

Analiza stopnia aktywności choroby mierzonej za pomocą współczynnika DAS-28 dowiodła, że osoby leczone lekami biologicznymi wykazały się spadkiem wartości wspomnianego współczynnika. Wartość DAS-28 wśród pacjentów leczonych syntetycznymi LMPCh utrzymywała się na stałym poziomie, co może świadczyć o utrzymującym się procesie zapalnym w populacji leczonej tą grupą leków.

Wykazano również dodatnią zależność pomiędzy aktywnością choroby (DAS 28), a współczynnikiem OB oraz wskaźnikiem VAS. Uzyskany wynik potwierdził, że wraz ze wzrostem aktywności RZS wzrasta wartość parametrów klinicznych będących wyznacznikami procesu zapalnego w stawach.

Korelacje występujące pomiędzy swoistymi dla RZS parametrami klinicznymi obserwowano także w badaniach innych autorów [184] [185] [186]..

Analizując wpływ parametrów klinicznych na ocenę jakości życia, obserwowano występowanie zależności pomiędzy wartością białka C-reaktywnego (CRP), a oceną zdrowia ($P_{\text{value}}= 0,050$), oceną w dziedzinie psychologicznej ($P_{\text{value}}= 0,055$) oraz w dziedzinie społecznej ($P_{\text{value}}= 0,056$). Im wyższa wartość CRP, tym niższa ocena jakości życia we wskazanych dziedzinach kwestionariusza WHOQoL-Bref. Jest to uzasadnione z punktu widzenia klinicznego, bowiem wysoka wartość współczynnika CRP świadczy o występującym stanie zapalnym w organizmie chorego

pacjenta, co z pewnością skutkuje gorszym samopoczuciem chorego oraz licznymi dolegliwościami ze strony organizmu.

Wykazano także występowanie ujemnych korelacji pomiędzy wskaźnikiem aktywności choroby (DAS 28), a wynikami w dziedzinie społecznej ($P_{\text{value}}=0,019$). Ujemne korelacje pomiędzy wspomnianymi zmiennymi świadczą o tym, że im wyższy stopień aktywności choroby, tym niższy stopień partycypacji w życiu społecznym. Nie obserwowano zależności pomiędzy odczuwaniem bólu (VAS), a oceną jakości życia, co było sprzeczne z wcześniejszymi doniesieniami [117] [175] [181].

Na podstawie wyników opisanych w pracy można stwierdzić, że badania nad jakością życia stanowią uzupełnienie wyników medycznych. Poznanie czynników wpływających na jakość życia może być przydatne w identyfikacji najlepszych metod leczenia, a także przyczynić się do ogólnej poprawy funkcjonowania społeczeństwa dotkniętego reumatoidalnym zapaleniem stawów. Dodatkowo przyjmuje się, że badania nad jakością życia stanowią miarodajny wskaźnik powodzenia terapii. Zadowolenie pacjenta z efektów leczenia, które zawiera się w wysokiej ocenie jakości życia wskazuje, który z programów terapeutycznych powinien być dodatkowo finansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ).

Przyjmuje się, że koszty związane z leczeniem chorób przewlekłych, w szczególności reumatoidalnego zapalenia stawów, wymagają ogromnych nakładów finansowych ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia oraz budżetu indywidualnego pacjenta. Tylko w 2010 roku na leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w ramach programu lekowego NFZ wydał ok. 95 mln zł [187].

Jak wskazują dane literaturowe problem kosztowy związany z leczeniem RZS jest nie tylko problemem dostrzeganym w Polsce, ale także w innych krajach- stanowi to podstawę do stwierdzenia, że RZS jest narastającym i globalnym problemem.

Mimo istniejącego problemu, na postawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego stwierdza się, że brak jest wiarygodnych danych farmakoekonomicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, szczególnie w warunkach polskich; można więc wnioskować, że praca ma charakter nowatorski.

Określenie precyzyjnej wartości wydatków poniesionych na leczenie RZS nie jest łatwe. Wynika to z faktu, że na całkowity koszt prowadzonej terapii składa się

szereg kosztów jednostkowych, których oszacowanie często stanowi problem z ekonomicznego punktu widzenia [188].

Struktura kosztów poniesionych na leczenie RZS jest odmienna w zależności od badanego kraju, co wynika z faktu zastosowania odmiennych schematów leczenia, a także odrębnych systemów opieki zdrowotnej.

Jak donosi jedno z badań, polskie wydatki na leczenie RZS są stosunkowo niskie w porównaniu z wydatkami innych krajów europejskich. Stwierdza się, że w 2008 roku Polska wydała na leczenie jednego pacjenta z RZS jedynie $\frac{1}{4}$ wydatków poniesionych w innych krajach przeznaczonych na ten cel [152].

W pracy oszacowano, że roczny koszt leczenia pacjenta z RZS wynosił 24031,08 PLN. Koszty bezpośrednie stanowiły 42% w całkowitej strukturze kosztów, przy czym znaczna ich część związana była z kosztami drogiej farmakoterapii oraz hospitalizacji. Podobne wyniki przedstawiono w pracy Ruszkowskiego i Leśniowskiej [189] wskazujące, że koszty farmakoterapii oraz hospitalizacji stanowią łącznie około 83% wszystkich kosztów przeznaczonych na leczenie pacjentów z RZS w Polsce [189].

W przeprowadzonej pracy dokonano kalkulacji kosztów z uwzględnieniem podziału na rodzaj stosowanej farmakoterapii. Oszacowano, że średni koszt farmakoterapii biologicznej jest kilka razy wyższy (24497,62 PLN) od terapii standardowej, opartej na leczeniu syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (760,66 PLN), co spowodowane jest wysokimi kosztami leków biologicznych. Z przeprowadzonego w 2012 roku polskiego badania [190] wynika, że koszt biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby pochłania znaczną część kosztów poniesionych na leczenie pacjentów z RZS. Średni koszt zakupu etanerceptu wynosi 177,56 zł, a infliksymabu 57 079,09 zł. Stanowi to odpowiednio 97,3% i 86,02% całkowitych kosztów bezpośrednich poniesionych na leczenie RZS. Potwierdzają to inne dane przedstawione w stanowisku Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dotyczącym porównania programu lekowego NFZ z rekomendacjami NICE [191] oraz dane uzyskane w badaniu wykonanym w Holandii [192] oraz Francji [193].

Wysoki koszt leków wpływa znacząco na kształtowanie się struktury kosztów całkowitych, a tym samym znacząco obciąża budżet finansowy państwa. Ponadto wyniki pracy wskazują, że koszty generowane w związku ze stosowaną farmakoterapią, hospitalizacją, wizytami ambulatoryjnymi, poradami lekarskimi, rosną wraz ze wzrostem aktywności choroby szacowaną na podstawie wskaźnika DAS 28.

Podobne wyniki zaobserwowali inni autorzy [125] [194] [195] [196] [197].

Mimo wysokich kosztów przeznaczonych na finansowanie farmakoterapii biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w Polsce nadal obserwuje się utrudniony dostęp do nowoczesnego leczenia biologicznego w porównaniu z innymi, wysokorozwiniętymi krajami.

Jak oszacowano w raporcie Kobalt i wsp. z roku 2008, w Niemczech wydano na leczenie lekami biologicznymi w przeliczeniu na jednego pacjenta 1284 euro, w Wielkiej Brytanii 888 euro, a w Słowacji 549 euro. W Polsce na ten sam cel przeznaczono zaledwie 88 euro [152]. Wydatki poniesione na całkowite leczenie poszczególnych pacjentów wyniosły, odpowiednio w tych samych krajach 18791 euro, 11997 euro, 4263 euro; w Polsce- 3720 euro. Jedynie Litwa, Łotwa, Turcja, Rumunia i Bułgaria spośród 31 krajów uwzględnionych w raporcie, wydały na jednego pacjenta mniej niż Polska [152].

W Europie Zachodniej na koszty medyczne, bezpośrednie (z wyłączeniem leczenia biologicznego), przeznaczają się 32 proc. całej kwoty. Leczenie biologiczne stanowi 9 proc. wydatków, niemedyczne koszty bezpośrednie to 11 proc, opieka nieformalna - 16 proc., zaś koszty pośrednie wynoszą 32 proc. W Europie Wschodniej, odpowiednio, koszty te wynoszą: 39 proc., 6 proc (leczenie biologiczne), 11 proc., 14 proc. i 30 proc [152].

W Polsce leczenie lekami biologicznymi jest nadal uznawane za produkt luksusowy. Jedynie w Bułgarii wydatki na tego rodzaju terapie są niższe niż w Polsce. Ogólną wartość określającą dostęp do leczenia lekami biologicznymi w krajach UE szacuje się na 11 procent [152].

W krajach o zbliżonym PKB do Polski, dostępność do leczenia lekami biologicznymi ocenia się na 3,8 procent (Słowacja, Węgry), oraz 5 procent (Czechy, Słowenia). W czołówce Europy pod względem dostępności do leków biologicznych znajduje się Norwegia, Irlandia, Luksemburg i Belgia [152] [188]. Stosunkowo duża pula środków finansowych przeznaczonych na farmakoterapię obserwowano w USA [125], Francji [193] oraz Australii [198].

Istota kosztownej farmakoterapii wielokrotnie była podkreślana w licznych badaniach innych autorów [199] [200] [201] [202].

Dodatkową kwestią związaną z kosztami leczenia RZS są koszty chorób współistniejących, które jak potwierdzają inne badania [203] są powszechnym zjawiskiem wśród pacjentów ze zdiagnozowanym RZS. Stwierdza się, że choroby

współtowarzyszące negatywnie wpływają na jakość życia pacjentów, na postępującą niepełnosprawność, a także inne objawy będące skutkiem choroby. Mając na uwadze wysokie koszty leczenia chorób towarzyszących należy uwzględnić także koszty przewlekłej farmakoterapii, które dodatkowo zwiększają koszty bezpośrednie.

Wykazano, że głównymi chorobami stanowiącymi obciążenie dla pacjenta dotkniętego RZS są nadciśnienie tętnicze oraz infekcje. Podobne obserwacje potwierdzono w badaniach innych autorów [204] [205] [206] [207] [208], w których stwierdzono, że choroby układu krążenia są przyczyną zwiększonej śmiertelności pacjentów z RZS. Gabriel i wsp. [209] uznali, że jest to spowodowane rosnącym stanem zapalnym. Dodatkowo w badaniu Crowson i wsp. [210], Wolfe i wsp. [211] oraz Solomon i wsp. [212] stwierdzono, że RZS stanowi czynnik ryzyka chorób układu krążenia.

W strukturze kosztów leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przeważają koszty pośrednie związane z utraconą produktywnością oraz nieobecnością w pracy.

W pracy oszacowano koszty pośrednie, które wynosiły 1069639,48 PLN i w obu grupach terapeutycznych stanowiły znaczną część w strukturze kosztów całkowitych (31% w grupie pacjentów leczonych lekami biologicznymi oraz 80% w grupie pacjentów leczonych lekami syntetycznymi).

Średni koszt utraconej produktywności oszacowano na 38699,76 PLN.

Istota kosztów pośrednich w kalkulacji kosztów leczenia RZS została podkreślona w wielu badaniach [202] [213] [214].

Ruszkowski i Leśniowska [189] zwrócili uwagę na fakt, że udział kosztów pośrednich w strukturze kosztów całkowitych w warunkach polskich wynosił w 2006 roku 58% natomiast w 2007 roku oszacowano go na 56%. W kontekście RZS zwraca się szczególną uwagę na wysokie koszty utraconej produktywności, których udział w kosztach pośrednich szacuje się na 75% [189].

Podsumowując, należy stwierdzić, że pomimo rosnącej świadomości na temat leczenia chorób przewlekłych, w niektórych krajach problem RZS nadal stanowi kwestię niedostatecznie dostrzeganą. Należy poświęcić dodatkową uwagę na ciągle wzrastające koszty pośrednie związane z utratą produktywności, które stanowią znaczne obciążenie dla budżetu państwa. Analizy wskazują, że aby je obniżyć, niezbędne jest zwiększenie nakładów na farmakoterapię oraz na poprawę dostępności chorych do nowoczesnych procedur diagnostycznych i terapeutycznych. Wiadomo, że im wcześniej zdiagnozuje się chorobę, tym szybciej można wdrożyć leczenie i zapobiec zmianom zwyrodnieniowym w stawach. Bardzo ważne jest też stworzenie możliwości leczenia chorych nowoczesnymi lekami biologicznymi. Badania potwierdziły, że pod względem skuteczności terapeutycznych leki biologiczne wykazują przewagę nad lekami tradycyjnymi (syntetycznymi), gdyż zapobiegają nawrotom dolegliwości, poprawiają jakość życia chorych i obniżają koszty choroby generując mniej objawów niepożądanych.

VI Wnioski

Uzyskane wyniki potwierdzają hipotezy badawcze, przyjęte w projekcie badania:

1. Reumatoidalne zapalenie stawów znacząco obniża jakość życia pacjentów.
2. Pacjenci leczeni biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby lepiej oceniają jakość życia, niż pacjenci leczeni syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.
3. Reumatoidalne zapalenie stawów generuje wysokie koszty pośrednie i bezpośrednie.
4. Koszty leczenia biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby przewyższają koszty leczenia syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.
5. Koszty pośrednie stanowią wysoki odsetek w całkowitej strukturze kosztów leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Problematyka obniżonej jakości życia pacjentów chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów oraz problematyka kosztów związanych z leczeniem tych pacjentów stanowi istotny obszar wymagający zaangażowania ze strony decydentów systemu opieki zdrowotnej.

Stwierdza się, że Polska nie dysponuje rzetelnymi analizami farmakoekonomicznymi dotyczącymi kalkulacji kosztów leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, podczas gdy tego rodzaju analizy przeprowadzone na rzecz Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministerstwa Zdrowia mogą przyczynić się do racjonalizacji ograniczonych zasobów finansowych polskiego systemu opieki zdrowotnej. Istotną kwestią wydaje się kontrola rosnących kosztów pośrednich generowanych przez pacjentów z RZS, a także zwiększenie dostępności do nowoczesnych terapii lekowych.

VII Streszczenie w języku polskim

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej powodująca symetryczne dolegliwości stawowe i pozastawowe. Zapadalność RZS waha się od 31 do 50 osób na 100 000 osób. W Polsce choruje około 400 tysięcy ludzi, a co roku stwierdza się od 8 do 16 tys. nowych zachorowań.

Charakterystyka choroby oraz jej specyficzne dolegliwości znacząco wpływają na obniżenie jakości życia pacjentów dotkniętych RZS, a także generują bardzo wysokie koszty społeczne. Stwierdza się, że czynnikami determinującymi jakość życia chorych na RZS są czynniki kliniczne dotyczące procesu chorobowego, a także czynniki socjodemograficzne.

Bez znaczenia nie pozostaje kwestia kosztów generowanych przez pacjentów chorujących na RZS. Przyjmuje się, że koszty pośrednie to znaczna część kosztów obciążających budżet państwa i społeczeństwa.

Głównym celem pracy była ocena jakości życia oraz kalkulacja kosztów leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS).

Analizą prospektywną oceny jakości życia objęto pacjentów odbywających leczenie w Poradni Tkanki Łącznej w okresie od grudnia 2010 do grudnia 2011 roku. Analiza retrospektywna kosztów leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów obejmowała dane zgromadzone w okresie od 01.01.2010 do 31.12.2010. Badanie prowadzono z perspektywy społecznej.

Populacja badana składała się z 78 dorosłych osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym lub agresywnym przebiegu choroby. Pacjentów kwalifikowano do badania na podstawie ściśle ustalonych kryteriów włączenia. Grupę kontrolną stanowiło 78 osób w wieku 35-73 lat, wśród których nie rozpoznano reumatoidalnego zapalenia stawów.

Analiza kosztów leczenia obejmowała koszty bezpośrednie (medyczne i niemedyczne) oraz koszty pośrednie. Wśród medycznych kosztów bezpośrednich analizowano koszty rocznej farmakoterapii, koszty wizyt ambulatoryjnych, koszty hospitalizacji, koszty badań diagnostyczno-laboratoryjnych oraz koszty konsultacji lekarskich. Koszty bezpośrednie niemedyczne dotyczyły kosztów transportu. Koszty pośrednie związane były z utraconą produktywnością pacjentów oraz absencją w pracy z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Oceny jakości życia dokonano przy użyciu kwestionariusza własnego opracowania oraz dwóch standaryzowanych kwestionariuszy (Health Assessment Questionnaire Disability Index- HAQ-DI oraz World Health Organisation Quality-of-life-Bref- WHOQoL-Bref).

Analizę wyników przeprowadzono w programie SPSS 20.

Zarówno grupa badana, jak i kontrolna nie wykazywały różnic istotnie statystycznych pod względem cech społeczno-demograficznych za wyjątkiem czasu trwania choroby.

Wykazano znaczne różnice w ocenie jakości życia pomiędzy grupą badaną, a grupą kontrolną. W każdej z analizowanych dziedzin kwestionariusza WHOQoL-Bref, osoby z grupy kontrolnej deklarowały wyższe zadowolenie z życia.

Najgorzej ocenianą dziedziną z perspektywy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów była dziedzina fizyczna.

Analiza zależności pomiędzy cechami społeczno- demograficznymi, a oceną jakości życia wykazała korelacje pomiędzy wynikami kwestionariusza WHOQoL-Bref, a wiekiem, wykształceniem oraz źródłem utrzymania.

Całkowity koszt rocznego leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosił 1874424,62 PLN. Koszty bezpośrednie stanowiły 42% w całkowitej strukturze kosztów poniesionych na leczenie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z czego łączną wartość medycznych kosztów bezpośrednich oszacowano na 796594,54 PLN. Koszty pośrednie stanowiły 58% w całkowitej strukturze kosztów poniesionych na leczenie RZS, co wyniosło 1069639,48 PLN.

Reumatoidalne zapalenie stawów znacząco obniża jakość życia pacjentów, przy czym pacjenci leczeni biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby lepiej oceniają jakość życia, niż pacjenci leczeni syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. Dodatkowo stwierdzono, że RZS generuje wysokie koszty pośrednie i bezpośrednie.

VIII Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic , autoimmune connective tissue disease that causes symmetrical extra-articular and joint conditions. The incidence of RA ranges from 31 to 50 human beings per 100 000 people. In Poland, 400,000 people suffer from this disease and from 8-16 thousand new cases are diagnosed each year.

Characteristics of the disease and its specific problems significantly and adversely affect the quality of life of patients suffering from it, as well as generate very high social costs. It can be concluded that the factors determining the quality of life of patients with RA are clinical factors related to the disease process, as well as socio-demographic factors.

The costs generated by patients suffering from RA cannot be ignored since it is assumed that a significant portion of the costs chargeable to the state budget, and thus society, can be considered as indirect costs.

The main aim of the study was to assess quality of life and the calculation of the cost of treating patients with rheumatoid arthritis (RA).

Prospective analysis of quality of life included patients undergoing treatment at the Clinic Tissue in the period between 2010 and 2011. Retrospective analysis of the cost of treatment of rheumatoid arthritis include data collected during the period from 01.01.2010 to 31.12.2010. The survey was conducted from a social perspective.

The population of the study consisted of 78 adult patients with rheumatoid arthritis or moderately aggressive course of the disease. Patients were eligible for the study based on strictly defined criteria for inclusion. The control group included 78 people in the age group 35-73 years, among whom rheumatoid arthritis was diagnosed.

The analysis of treatment costs included both direct (medical and non-medical) and indirect costs. Among the direct medical costs annual medication costs were analyzed, costs of outpatient visits, hospitalization costs, costs of diagnostic laboratory tests and the cost of medical consultations. Direct costs related to non-medical transportation costs. Indirect costs were associated with the loss of productivity of patients and their absence from work due to rheumatoid arthritis.

The assessment of quality of life was performed with the use of a questionnaire prepared by the authors and two standardized questionnaires (Heath Assessment Questionnaire Disability Index - HAQ -DI , and Word Healt Organisation Quality -of -life- Bref - WHOQOL - Bref).

Analysis of the results was performed in SPSS 20.

The study group and the control showed no significant statistical differences in terms of socio-demographic characteristics except for the duration of the disease. However, a significant differences in quality of life between patients and controls has been demonstrated. In each of the analyzed areas of the WHOQOL - Bref, those in the control group declared a higher life satisfaction.

The worst area evaluated from the perspective of patients with rheumatoid arthritis was the physical realm.

Analysis of relationship between socio - demographic characteristics, and the assessment of quality of life showed a correlation between the results of the questionnaire WHOQOL - Bref, and the age, education and the sources of income.

The total annual cost of treating patients with rheumatoid arthritis amounted to PLN 1,874,424.62. Direct costs accounted for 42 % of the total structure of the costs incurred for the treatment of patients with rheumatoid arthritis, with a total value of direct medical costs estimated at PLN 796,594.54. Indirect costs accounted for 58 % of the total structure of the costs incurred for the treatment of RA, which amounted to PLN 1,069,639.48.

Rheumatoid arthritis significantly reduces the quality of life of patients, were as patients treated with the modifying drugs during the biological course of the disease better evaluate the quality of life than patients treated with disease modifying synthetic drugs. In addition, it was found that RA generates high direct and indirect costs .

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów ACR/EULAR z 2010 [7]

Ocenie można poddać pacjentów, którzy:

Mają, co najmniej jeden staw z pewnym klinicznie zapaleniem błony maziowej (obrzękiem)

Przyczyna zapalenia błony maziowej nie jest lepiej wytłumaczona przez inną chorobę

A. Zajęcia stawów	
1 duży staw	0
2-10 dużych stawów	1
1-3 małych stawów (z zajęciem lub bez zajęcia dużych stawów)	2
4-10 małych stawów (z zajęciem lub bez zajęcia dużych stawów)	3
> 10 stawów (co najmniej jeden małych staw)	5
B. Testy serologiczne	
RF i anty-CCP nieobecne	0
Niski poziom RF lub anty-CCP	2
Wysoki poziom RF lub anty-CCP	3
C. Wskaźnik ostrej fazy	
prawidłowe wartości CRP i OB	0
Nieprawidłowe wartości CRP lub OB	1
D. Czas trwania zapalenia stawów	
< 6 tygodni	0
≥ 6 tygodni	1

Kryteria klasyfikacyjne RZ: należy dodać punkty z kategorii A-D. Wartość >6/10 pozwala zakwalifikować chorego jako mającego pewne RZS

Tabela. 2. Czulość i specyficzność markerów serologicznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów [31]

Przeciwciała	Czulość[%]	Specyficzność [%]
APF	29–79	89–98
AKA	27–47	84–94
AFA	33–76	93–98
Sa	22–40	85–95
anty-RA33	29–36	40–87
anty- BiP/p68	64	93
anty-GPI	64	98
anty-CCP	60–80	98

Tabela 3. Kwestionariusze ogólnego pomiaru jakości życia [109]

Nazwa kwestionariusza	Opis kwestionariusza
The Nottingham Health Profile (NHP)	Profil zdrowia Nottingham: czynności fizyczne, psychiczne i umysłowe niezależnie od stanu zdrowia i choroby.
World Health Organization Quality of Life- WHOQoL-BREF	Kwestionariusz jakości życia Światowej Organizacji Zdrowia. Domeny: fizyczna, psychologiczna, niezależności, socjalna, środowiskowa i duchowa.
Quality of Well-Being Scale (QoWBS)	Skala dobrego samopoczucia. Aktywność fizyczna, społeczna, mobilność i hamujące je dolegliwości.
Sickness Impact Profile (SIP)	Profil wpływu choroby na czynności fizyczne, psychiczne i umysłowe.
EuroQoL Group (EQ-5D)	Europejski kwestionariusz jakości życia. Standaryzowany, niespecyficzny dla chorób (5 sfer).
Short Form – 36 Health Survey Questionnaire- SF-36	Krótką Forma-36. Aktywność fizyczna, socjalna, zdrowie psychiczne, emocje, ból, zmiany w zdrowiu i ograniczenia jego postrzegania.

Tabela 4. Specyficzne kwestionariusze najczęściej wykorzystywane w reumatoidalnym zapaleniu stawów [121]

<p>HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE DISABILITY INDEX (HAQ)</p>	<p>CEL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie populacji z reumatoidalnym zapaleniem stawów i osteoporozą (cel pierwotny). • wykorzystywany także w badaniu populacji o innych dolegliwościach niż reumatoidalne zapalenie stawów i osteoporoza. • Badanie populacji dorosłej oraz dzieci. <p>STRUKTURA</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 kategorii podzielonych na 20 podkategorii badających codzienne funkcjonowanie oraz zdolność do aktywności fizycznej w ciągu ostatniego tygodnia. • Kategorie odnoszące się do ubierania i dbania o siebie, wstawania, jedzenia, chodzenia, higieny, sięgania, chwytania oraz załatwiania spraw domowych. • Pytania dotyczące narzędzi wykorzystywanych do pomocy w codziennym funkcjonowaniu <p>POZYCJE</p> <ul style="list-style-type: none"> • 41 pozycji w tym; • 20 pytań (podkategorii) w 4-punktowej skali Likert’a dotyczących codziennego funkcjonowania • 13 dodatkowych pytań dotyczących urządzeń wykorzystywanych do pomocy w codziennym funkcjonowaniu • 8 dodatkowych pytań dotyczących pomocy osób trzecich w wykonywaniu czynności dnia codziennego • obliczanie alternatywnego indeksu HAQ nie uwzględnia pytań dotyczących narzędzi oraz osób wykorzystywanych do pomocy w codziennym funkcjonowaniu [63] <p>ODPOWIEDZI</p> <ul style="list-style-type: none"> • skala Likert’a mieszcząca się w 4-unktowej ocenie, gdzie 0- bez żadnej trudności, 1- z pewną trudnością, 3- z dużą trudnością, 3- niezdolny do wykonywania <p>OKRES OBJĘTY BADANIEM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ostatni tydzień.
<p>MODIFIED HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (MHAQ)</p>	<p>CEL</p> <ul style="list-style-type: none"> • krótka wersja HAQ • badanie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów • niewielkiej grupa badana • badanie codziennego funkcjonowania w kontekście reumatoidalnego

<p>(Cd.) MODIFIED HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (MHAQ)</p>	<p>zapalenia stawów</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie codziennego funkcjonowania po endoprotezoplastyce [64] <p>STRUKTURA</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 kategorii odnoszących się do życia codziennego- po 1 z każdej z 8 kategorii oryginalnej wersji HAQ <p>POZYCJE</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 kategorii, 1 z każdej z 8 kategorii oryginalnej wersji HAQ • nie zawiera pytań dotyczących narzędzi oraz osób wykorzystywanych do pomocy w codziennym funkcjonowaniu <p>ODPOWIEDZI</p> <ul style="list-style-type: none"> • skala Likert'a mieszcząca się w 4-punktowej ocenie, gdzie 0- bez żadnej trudności, 1- z pewną trudnością, 3- z dużą trudnością, 3- niezdolny do wykonywania <p>OKRES OBJĘTY BADANIEM</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 miesiące
<p>MULTIDIMENSIONAL HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (MDHAQ)</p>	<p>CEL</p> <ul style="list-style-type: none"> • skrócona wersja HAQ • z założenia, ulepszona wersja MHAQ • badanie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów • badanie codziennego funkcjonowania w kontekście reumatoidalnego zapalenia stawów <p>STRUKTURA</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 kategorii odnoszących się do codziennego funkcjonowania: 8 kategorii z MHAQ oraz kategoria dotyczącą "przejścia 2 km." i "uprawiania sportu i rekreacji" <p>POZYCJE</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 pozycji, bez podsmal <p>ODPOWIEDZI</p> <ul style="list-style-type: none"> • skala Likert'a mieszcząca się w 4-punktowej ocenie, gdzie 0- bez żadnej trudności, 1- z pewną trudnością, 3- z dużą trudnością, 3- niezdolny do wykonywania <p>OKRES OBJĘTY BADANIEM</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeden tydzień
<p>HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE II (HAQ-II)</p>	<p>CEL</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena jakości życia pacjentów z RZS <p>STRUKTURA</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 kategorii dotyczących codziennych czynności: toaleta, otwieranie drzwi, siadanie na krześle, chodzenia po płaskiej powierzchni, podnoszenie obiektów, wykonywanie czynności pozadomowych,

<p>(Cd.) HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE II (HAQ-II)</p>	<p>przesuwanie ciężkich obiektów</p> <p>POZYCJE</p> <ul style="list-style-type: none"> • 10 pozycji: 5 pozycji pochodzących oryginalnej wersji HAQ oraz 5 dodatkowych pozycji • wszystkie pozycje dotyczą aktywności dnia codziennego • brak podskal <p>ODPOWIEDZI</p> <ul style="list-style-type: none"> • skala Likert'a mieszcząca się w 4-punktowej ocenie, gdzie 0- bez żadnej trudności, 1- z pewną trudnością, 3- z dużą trudnością, 3- niezdolny do wykonywania <p>OKRES OBJĘTY BADANIEM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeden tydzień
<p>RHEUMATOID ARTHRITIS QUALITY OF LIFE (RAQOL)</p>	<p>CEL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subiektywna ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów <p>ZAWARTOŚĆ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pytania dotyczące codziennego funkcjonowania w kontekście reumatoidalnego zapalenia stawów <p>LICZBA POZYCJI</p> <ul style="list-style-type: none"> • 30 <p>ODPOWIEDZI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do każdego z pytań odpowiedź brzmi: tak lub nie <p>OKRES OBJĘTY BADANIEM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeden tydzień

Tabela 5. Charakterystyka pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) oraz pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)

Zmienne		Grupa kontrolna	Pacjenci leczeni B-LMPCh	Pacjenci leczeni S-LMPCh	Jednorodność grup-poziom istotności statystycznej
Liczebność	Ogółem	78	21	57	
Wiek (lata)	średnia ± SD	53,59 ± 8,40	52,52 ± 6,20	53,35 ± 7,77	0,86
Wykształcenie (%)	Wyższe	35,00	38,09	35,07	0,63
	Średnie	52,00	47,61	47,36	
	Zawodowe	11,00	14,28	17,54	
	Podstawowe	2,00	0,00	0,00	
Źródło utrzymania (%)	Na utrzymaniu	14,00	9,52	15,78	0,34
	Praca zawodowa	42,00	61,90	52,63	
	Emerytura/ renta	44,00	28,57	31,57	
Sytuacja mieszkaniowa (%)	Samotnie	28,00	28,57	14,03	0,42
	Z rodziną	72,00	71,42	85,96	
Miejsce zamieszkania (%)	Miasto	69,00	14,28	71,92	0,55
	wieś	31,00	85,71	28,07	
Czas trwania choroby		-	7,6 ± 5,18	12,41 ± 8,12	0,03*

* różnica istotna statystycznie ($p < 0,05$), pomiędzy badanymi grupami

Tabela 6. Charakterystyka parametrów klinicznych u pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) oraz u pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)

Zmienna	Grupa terapeutyczna	Średnia	Mediana	Min.	Maks.	SD
HAQ-DI	B-LMPCh	1.59	1.60	1.40	1.95	0.14
	S-LMPCh	1.38	1.35	1.00	1.80	0.18
DAS- 28	B-LMPCh	5.26	5.14	4.44	5.98	0.52
	S-LMPCh	4.48	4.47	3.37	6.20	0.47
OB.	B-LMPCh	36.03	36.00	16.66	70.66	14.17
	S-LMPCh	26.32	27.00	11.66	36.00	6.23
CRP	B-LMPCh	30.92	20.16	10.76	81.66	21.79
	S-LMPCh	23.95	25.00	15.00	38.33	6.46
VAS	B-LMPCh	54.75	53.33	36.66	68.66	8.15
	S-LMPCh	51.04	50.00	30.00	68.43	8.23

Tabela 7. Występowanie chorób współistniejących u pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (pacjenci leczenia S-LMPCh) oraz leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (pacjenci leczenia B-LMPCh)

Choroby	Pacjenci leczenia S-LMPCh (n=57)		Pacjenci leczenia B-LMPCh (n=21)		Ogółem (n=78)	
	N	%	N	%	N	%
	Brak chorób współistniejących	14	24,56	8	38,09	22
Obecność chorób współistniejących	43	75	13	61	56	71,79
Choroby układu oddechowego	5	8	0	0	5	6
Choroby układu pokarmowego	20	35	7	33	27	34
Choroby układu nerwowego	3	5	0	0	3	4
Choroby układu moczowego	5	8	0	0	5	6
Choroba niedokrwienna serca	13	22	4	19	17	21
Nadciśnienie tętnicze	25	43	6	30	31	39
Choroba zwyrodnieniowa stawów	15	26	2	9	17	21
Osteoporoza	17	29	1	4	18	23

* tabela uwzględnia występowanie kilku chorób jednocześnie u tego samego pacjenta

Tabela 8. Rodzaj farmakoterapii u pacjentów chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby

	Przed przystąpieniem do TPZ* (n= 49)		Po przystąpieniu do TPZ* (n=57)	
	N pacjentów	% pacjentów	N pacjentów	% pacjentów
Monoterapia metotreksatem	13	26	57	100
Politerapia	36	74	0	0

*TPZ-Terapeutyczny Program Zdrowotny

Tabela. 9. Rozkład dawek metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (leczeni S-LMPCh) oraz leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (leczeni B-LMPCh)

Dawka	≤10 mg/tydz. N	10-15 mg/tydz. N	15-20 mg/tydz. N	>20 mg/tydz. N
Rodzaj leczenia				
Leczeni S-LMPCh (n=57)	2	29	23	3
Leczeni B-LMPCh (n=21)	3	4	12	2

Tabela 10. Rodzaj farmakoterapii biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby u pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów (n=21)

Pacjenci leczeni biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n= 21)

	Substancja czynna (nazwa handlowa)	Częstość podawania	n pacjentów	% pacjentów
Monoterapia	Adalimuab (Humira®)	40 mg, co 2 tygodnie	4	19,04
	Etanercept (Enbrel®)	50 mg, co tydzień	3	14,29
Politerapia z metotreksatem	Adalimumab (Humira®)	40 mg, co 2 tygodnie	5	23,81
	Etanercept (Enbrel®)	50 mg, co tydzień	9	42,86
Razem 21				

Tabela 11. Najczęściej stosowane leki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Cena za opakowanie (PLN)	Liczba tabl. opakowaniu/dawka	Grupy farmakoterapeutyczne	Średnia dobową dawką	% pacjentów
Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh)						
Metotreksat	Metoject	18,37	1 amp./10 ml	S-LMPCh	2,57* ml	100,00
				B-LMPCh	3,07 ml	20
metotreksat	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	S-LMPCh	2,57mg.	77,19*
				B-LMPCh	3,00 mg	46
cyklosporyna	Sandimmun Neoral	139,50	50 kaps./50 mg	S-LMPCh	50mg	8,77
				B-LMPCh	50 mg	1
Sulfasalazy-na	Sulfasalazin EN	27,86	50 tabl./500 mg	S-LMPCh	750 mg	5,26
				B-LMPCh	-	-
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)						
diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./ 100 mg	S-LMPCh	100mg	36,84
				B-LMPCh	100 mg	41
ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/ 150 mg	S-LMPCh	150 mg	21,05
				B-LMPCh	150 mg	20
naproxen	Pabi- Naproxen	15,39	50 tabl./ 250 mg	S-LMPCh	280 mg	10,53
				B-LMPCh	300 mg	9
ketoprofen	Febrofen	14,37	20 kaps/ 200 mg	S-LMPCh	150 mg	19,29
				B-LMCPH	200 mg	10
Inhibitory pompy protonowej (IPP)						
omeprazol	Polprazol	25,98	28 kaps./20 mg	S-LMPCh	20 mg	14,04
				B-LMPCh	40 mg	52
omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./ 20 mg	S-LMPCh	20 mg	53
				B-LMPCh	20 mg	20
Witaminy i suplementacja						
Cholekalcyfe-rol	Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	S-LMPCh	1500 mg	90
				B-LMPCh	1200 mg	69
Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	S-LMPCh	0,71 mg	100
				B-LMPCh	0,71 mg	65

* po włączeniu do Terapeutycznego Programu Zdrowotnego

Tabela 12. Różnice w wartościach paramentów klinicznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) oraz leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)

Zmienna	Grupa terapeutyczna	Średnia	Mediana	Min.	Maks.	Rozstęp kwartyłowy	SD	Jednorodność grup- poziom istotności statystycznej
HAQ-DI	B-LMPCh	1.59	1.60	1.40	1.95	0.25	0.14	0.000008*
	S-LMPCh	1.38	1.35	1.00	1.80	0.25	0.18	
DAS-28	B-LMPCh	5.26	5.14	4.44	5.98	1.01	0.52	0.000000*
	S-LMPCh	4.48	4.47	3.37	6.20	0.57	0.47	
OB.	B-LMPCh	36.03	36.00	16.66	70.66	15.33	14.17	0.002493*
	S-LMPCh	26.32	27.00	11.66	36.00	5.66	6.23	
CRP	B-LMPCh	30.92	20.16	10.76	81.66	24.66	21.79	0.875660
	S-LMPCh	23.95	25.00	15.00	38.33	11.00	6.46	
VAS	B-LMPCh	54.75	53.33	36.66	68.66	10.20	8.15	0.703000
	S-LMPCh	51.04	50.00	30.00	68.43	11.10	8.23	

* różnica istotna statystycznie ($p < 0,05$), pomiędzy badanymi grupami

Tabela 13. Różnice w ocenie jakości życia u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem staw leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh), pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz grupą kontrolną (według kwestionariusza WHOQoL- Bref)

Zmienna	Grupa terapeutyczna	Średnia	Mediana	Min.	Maks.	Rozstęp kwartylowy	SD	Jednorodność grup- poziom istotności statystycznej
Ocena zdrowia	Grupa kontrolna	3.83	4.00	2.00	5.00	1.00	0.75	0.000019*
	B-LMPCh	3.0	3.00	2.00	5.00	2.00	0.94	
	S-LMPCh	3.31	3.00	2.00	5.00	1.00	0.82	
Ocena życia	Grupa kontrolna	3.65	4.00	1.00	5.00	1.00	0.95	0.000000*
	B-LMPCh	2.71	3.00	1.00	4.00	1.00	0.95	
	S-LMPCh	2.84	3.00	1.00	5.00	2.00	0.94	
Dziędzina fizyczna	Grup kontrolna	63.54	66.00	31.00	100.00	31.00	20.09	0.000000*
	B-LMPCh	42.61	44.00	19.00	75.00	25.00	16.85	
	S-LMPCh	46.92	44.00	19.00	100.00	25.00	22.26	
Dziędzina psychologiczna	Grupa kontrolna	66.43	63.00	31.00	100.00	25.00	17.92	0.000008*
	B-LMPCh	53.85	56.00	31.00	75.00	25.00	15.23	
	S-LMPCh	53.17	56.00	18.00	94.00	19.00	19.03	
Dziędzina społeczna	Grupa kontrolna	72.80	75.00	19.00	100.00	25.00	18.80	0.000052*
	B-LMPCh	63.19	69.00	31.00	100.00	31.00	20.96	
	S-LMPCh	59.84	50.00	19.00	100.0	31.00	23.23	
Dziędzina środowiskowa	Grupa kontrolna	75.79	75.00	31.00	100.0	37.00	18.74	0.000000*
	B-LMPCh	61.6	56.00	31.00	100.0	31.00	20.26	
	S-LMPCh	59.05	56.00	31.00	100.00	25.00	19.20	

p*- różnica istotna statystycznie (p< 0,05), pomiędzy badanymi grupami

Tabela 14. Wpływ wieku na ocenę jakości życia u pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów (n=78)

Para zmiennych	N Ważnych	R Spearman	p
Dziedzina fizyczna 0-100 & wiek	78	-0.704526	0.000000*
Dziedzina psychologiczna 0-100 & wiek	78	-0.485599	0.000007*
Dziedzina społeczna 0-100 & wiek	78	-0.486320	0.000006*
Dziedzina środowiskowa 0-100 & wiek	78	-0.298151	0.008019*

p*- różnica istotna statystycznie ($p < 0,05$), pomiędzy badanymi grupami

Tabela 15. Wpływ poziomu wykształcenia na ocenę jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n= 78)

WHOQOL-BREF %	Wykształcenie	Średnia	SD	Min.	Mediana	Maks.	Test Kruskala-Wallisa p*
Dziedzina fizyczna	Zawodowe	37,08	20,39	19,00	31,50	75,00	0,0195*
	Średnie	46,18	19,71	19,00	44,00	81,00	
	Wyższe	60,19	27,62	19,00	53,00	100	
Dziedzina psychologiczna	Zawodowe	52,36	18,59	25,00	50,00	81,50	0,4806
	Średnie	55,41	22,01	19,00	50,00	100	
	Wyższe	52,34	21,06	19,00	47,00	94,00	
Dziedzina społeczna	Zawodowe	51,15	17,66	25,00	48,50	76,00	0,0949
	Średnie	58,85	19,57	31,00	53,00	100	
	Wyższe	58,73	22,92	5,00	56,00	100	
Dziedzina środowiskowa	Zawodowe	56,90	13,36	41,00	56,00	84,50	0,6483
	Średnie	60,94	19,37	31,00	56,00	100	
	Wyższe	61,35	17,30	31,00	56,00	100	

*różnica istotna statystycznie ($p < 0,05$), pomiędzy badanymi grupami

Tabela 16. Wpływ źródła utrzymania na ocenę jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n= 78)

WHOQoL-Bref	Źródło utrzymania	Średnia	SD	Min.	Mediana	Maks.	Test Kruskala-Wallisa p*
Dziedzina fizyczna	Na utrzymaniu	48,07	21,06	19	44	94	0,0106*
	Praca zawodowa	59,03	25,85	19	56	100	
	Emerytura/renta	49,25	20,26	31	44	94	
Dziedzina psychologiczna	Na utrzymaniu	65,46	17,69	31	63	100	0,0003*
	Praca zawodowa	62,03	21,70	31	59,5	100	
	Emerytura/renta	48,12	17,91	31	44	88	
Dziedzina społeczna	Na utrzymaniu	71,84	21,01	44	75	100	0,0078*
	Praca zawodowa	57,76	16,86	31	50	100	
	Emerytura/renta	62,56	19,99	31	59,5	100	
Dziedzina środowiskowa	Na utrzymaniu	58,15	19,84	31	56	100	0,6783
	Praca zawodowa	60,26	16,86	38	56	100	
	Emerytura/renta	63,75	17,28	31	59,5	100	

p*- różnica istotna statystycznie (p< 0,05) pomiędzy badanymi grupami

Tabela 17. Występowanie zależności pomiędzy parametrami klinicznymi, a oceną jakości życia u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n=78)- test Rho-Spearmana

Korelacje		VAS	DAS_28	OB	CRP	
Rho-Spearmana	Współczynnik korelacji	0,067	-0,068	-0,085	-0,219	
	Ocena zdrowia	p	0,557	0,554	0,460	0,050*
	N	78	78	78	78	
	Współczynnik korelacji	-0,160	0-,122	-0,059	-0,195	
	Ocena życia	p	0,161	0,289	0,606	0,063
	N	78	78	78	78	
	Współczynnik korelacji	0,024	0,025	0,081	-0,078	
	Dziedzina fizyczna	p	0,835	0,826	0,482	0,498
	N	78	78	78	78	
	Współczynnik korelacji	0,069	0,098	0,015	-0,216	
	Dziedzina psychologiczna	p	0,550	0,392	0,898	0,055*
	N	78	78	78	78	
	Współczynnik korelacji	-0,033	-0,266*	-0,012	-0,217	
	Dziedzina społeczna	p	0,771	0,019*	0,917	0,056*
	N	78	78	78	78	
	Współczynnik korelacji	0,096	-0,047	0,097	-0,097	
Dziedzina środowiskowa	P	0,405	0,684	0,396	0,397	
N	78	78	78	78		

* zależność istotna statystycznie (p< 0,05)

Tabela 18. Występowanie zależności pomiędzy parametrami klinicznymi u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n=78)

Korelacje	VAS	DAS_28	OB.	CRP
Współczynnik korelacji	1,000	0,326	-0,021	-0,052
VAS	Istotność (dwustronna)	0,004*	0,855	0,652
N	78	78	78	78
Współczynnik korelacji	0,326	1,000	0,308	0,060
DAS 28	Istotność (dwustronna)	0,004*	0,006*	0,601
N	78	78	78	78
Współczynnik korelacji	-0,021	0,308	1,000	0,053
OB.	Istotność (dwustronna)	0,855	0,006*	0,645
N	78	78	78	78
Współczynnik korelacji	-0,052	0,060	0,053	1,000
CRP	Istotność (dwustronna)	0,652	0,601	0,645
N	78	78	78	78

* zależność istotna statystycznie ($p < 0,05$) pomiędzy badanymi parametrami klinicznymi

Tabela 19. Koszty całkowite leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

KOSZTY CAŁKOWITE			
	Pacjenci leczeni syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n= 57)	Pacjenci leczeni biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n= 21)	ŁĄCZNIE $\bar{X} \pm SEM$
Koszty bezpośrednie medyczne PLN $\bar{X} \pm SEM$	185833,54 3260,23 ± 450,61	610761,00 29083,85 ± 4422,60	796594,54 10212,75 ± 373,65
Koszty bezpośrednie niemedyczne PLN $\bar{X} \pm SEM$	6661,60 116,87 ± 7,28	1529,00 72,80 ± 7,68	8190,60 (105,00 ± 4,75)
Koszty pośrednie PLN $\bar{X} \pm SEM$	790445,92 13867,47 ± 423,85	279193,56 13294,93 ± 502,34	1069639,48 13713,32 ± 521,19
SUMA KOSZTÓW CAŁKOWITYCH PLN $\bar{X} \pm SEM$	982941,06 17244,58 ± 576,65	891483,56 42451,59 ± 1980,30	1874424,62 <u>24031,08 ± 1462,50</u>

Tabela 20. Medyczne i niemedyczne koszty bezpośrednie leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

KOSZTY BEZPOŚREDNIE					
	Pacjenci leczeni syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n= 57)		Pacjenci leczeni biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n= 21)		ŁĄCZNIE (n= 78)
MEDYCZNE					
Rodzaj kosztów	PLN	$\bar{X} \pm SEM$	PLN	$\bar{x} \pm SEM$	
Koszty badań diagnostyczno-laboratoryjnych	14934,00	262,00 ± 6,88	15036,00	716,00 ± 13,31	29970,00
Koszty wizyt ambulatoryjnych	44052,00	772,84 ± 10,72	9752,00	464,38 ± 70,92	53804,00
Koszty dodatkowych konsultacji lekarskich	5100,00	89,47 ± 16,29	2100,00	100 ± 28,36	7200,00
Koszty hospitalizacji	78389,76	7838,97 ± 457,89	69423,00	5340,23 ± 877,67	147812,76
Koszty farmakoterapii	43357,78	760,66 ± 31,01	514450,00	24497,62 ± 519,36	557807,78
ŁĄCZNIE KOSZTY BEZPOŚREDNIE MEDYCZNE (PLN) $\bar{X} \pm SD$	185833,54 3260,23 ± 450,61		610761,00 29083,85 ± 4422,60		796594,54 10212,75 ± 373,65
NIEMEDYCZNE					
Transport	6661,60	116,87 ± 7,28	1529	72,80 ± 7,63	8190,60
ŁĄCZNIE KOSZTY BEZPOŚREDNIE NIEMEDYCZNE (PLN)	6661,60 116,87 ± 7,28		1529,00 (72,80 ± 7,63)		8190,60 (105,00 ± 4,75)
SUMA KOSZTÓW BEZPOŚREDNICH (PLN)	804785,14 10317,75 ± 4,41				

Tabela 21. Koszty badań diagnostyczno- laboratoryjnych zleconych pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)

Pacjenci leczenia syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby				
BADANIA KWALIFIKACYJNE				
Rodzaj badania	N pacjentów	N badań	Cena (PLN)	Koszt (PLN)
plytki krwi (PLT)	57	57	8,00	456,00
odczyn Biernackiego (OB.)	57	57	7,00	399,00
aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)	57	57	8,00	456,00
aminotransferaza alaninowa (AIAT)	57	57	8,00	456,00
stężenie kreatyniny w surowicy	57	57	18,00	1026,00
obecność antygenu HBS	57	57	30,00	1710,00
przeciwciała anty-HCV	57	57	27,00	1539,00
obecność antygenu wirusa HIV	57	57	35,00	1995,00
morfologia krwi	57	57	13,00	741,00
ŁĄCZNY KOSZT BADAŃ KWALIFIKACYJNYCH				8778,00
BADANIA MONITORUJĄCE				
morfologia krwi	57	171	13,00	2223,00
odczyn Biernackiego	57	171	7,00	1197,00
aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)	57	171	8,00	1368,00
aminotransferaza alaninowa (AIAT)	57	171	8,00	1368,00
ŁĄCZNY KOSZT BADAŃ MONITORUJĄCYCH				6156,00
ŁĄCZNY KOSZT BADAŃ DIAGNOSTYCZNO-LABORATORYJNYCH				<u>14934,00</u>
$\bar{x} \pm SEM$				262,00 ± 6,88

Tabela 22. Koszty badań diagnostyczno- laboratoryjnych zleconych pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)

Pacjenci leczeni biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby				
BADANIA KWALIFIKACYJNE				
Rodzaj badania	N pacjentów	N badań	Cena (PLN)	Koszt (PLN)
czynnik reumatoidalny w surowicy (RF)	21	21	21,00	441,00
płytki krwi (PLT)	21	21	8,00	168,00
odczyn Biernackiego (OB.)	21	21	7,00	147,00
aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)	21	21	8,00	168,00
aminotransferaza alaninowa (AlAT)	21	21	8,00	168,00
stężenie kreatyniny w surowicy	21	21	18,00	378,00
białko C-reaktywne (CRP)	21	21	25,00	525,00
badanie ogólne moczu	21	21	10,00	210,00
próba tuberkulinowa lub Quantiferon test	21	21	104,00	2184,00
obecność antygenu HBS	21	21	30,00	630,00
przeciwciała anty-HCV	21	21	27,00	567,00
obecność antygenu wirusa HIV	21	21	35,00	735,00
stężenie elektrolitów w surowicy	21	21	20,00	420,00
RTG klatki piersiowej	21	21	50,00	1050,00
EKG	21	21	15,00	315,00
DAS 28 lub DAS	21	21	7,00	147,00
mammografia lub USG piersi	21	21	100,00	2100,00
morfologia krwi	21	21	13,00	273,00
ŁĄCZNY KOSZT BADAŃ KWALIFIKACYJNYCH (PLN)				10626,00
BADANIA MONITORUJĄCE				
morfologia krwi	21	63	13,00	819,00

odczyn Biernackiego	21	63	7,00	441,00
białko C-reaktywne (CRP)	21	63	25,00	1575,00
stężenie kreatyniny w surowicy	21	63	18,00	1134,00
DAS/ DAS 28	21	63	7,00	441,00
ŁĄCZNY KOSZT BADAŃ MONITORUJĄCYCH (PLN)				4410,00
ŁĄCZNY KOSZT BADAŃ DIAGNOSTYCZNO- LABORATORYJNYCH (PLN)				<u>15036,00</u>
$\bar{X} \pm SD$				716,00 ± 13,31

Tabela 23. Koszty wizyt ambulatoryjnych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

	liczba wizyt ambulatoryjnych $\bar{x} \pm SEM$	koszt porady lekarskiej określonej w cenniku szpitala (PLN)	liczba wlewów (administrowanie leku podawanego podskórnie)	cena wlewu określona w cenniku szpitala (PLN)	koszt wizyt ambulatoryjnej (PLN) $\bar{X} \pm SEM$
Pacjenci leczenia syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n= 57)	438 7,68 ± 2 ,91	100,00	14	18,00	44052,00 772,84 ± 10,72
Pacjenci leczenia biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n=21)	95 4,52 ± 3,24	100,00	14	18,00	9752,00 464,38 ± 70,92
SUMA KOSZTÓW (PLN) $\bar{X} \pm SEM$					53804,00 689,79 ± 26,60

Tabela 24. Koszty dodatkowych konsultacji lekarskich u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

	liczba konsultacji $\bar{x} \pm \text{SEM}$	Średni koszt porady lekarskiej określonej w cenniku szpitala (PLN)	Łączne koszty dodatkowych konsultacji lekarskich (PLN) $\bar{X} \pm \text{SEM}$
Pacjenci leczeni syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n= 57)	57	89,47	5100,00 89,47 ± 16,29
Pacjenci leczeni biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n=21)	21	100,00	2100,00 100 ± 28,36
SUMA KOSZTÓW (PLN)			7200,00

Tabela 25. Koszty hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów

	Pacjenci leczeni syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n= 10 hospitalizowanych)	Pacjenci leczeni biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n= 13 hospitalizowanych)
Liczba dni hospitalizacji $\bar{X} \pm SEM$	112 11,2 ± 1,26	100 7,69 ± 1,61
osobodzień (PLN)	689,73	689,73
Koszt dodatkowych konsultacji specjalistycznych $\bar{X} \pm SEM$ (PLN)	540 54,00 ± 5,37	150 11,54 ± 8,04
Koszt dodatkowych zabiegów rehabilitacyjnych $\bar{X} \pm SEM$ (PLN)	600,00 60 ± 7,58	300,00 23,07 ± 11,92
Koszt hospitalizacji $\bar{X} \pm SEM$ (PLN)	78389,76 7838,97 ± 1093,20	69423,00 5340,23 ± 1115,50
SUMA KOSZTÓW HOSPITALIZACJI $\bar{X} \pm SEM$ (PLN)	147812,76 6426,64 ± 820,09	

Tabela 26. Koszty transportu pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów

	Pacjenci leczenia syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n= 57)	Pacjenci leczenia biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n= 21)
Z Poznania	35	14
Średnia odległość od Poznania ± SD (km)*	45,84 ± 54,53	91,43 ± 48,71
Spoza Poznania	22	7
Liczba wizyt ambulatoryjnych	438	95
Cena biletu MPK (w obie strony) (PLN)	6,40	6,40
Średnia cena biletu PKS (w obie strony)* ± SEM (PLN)	20,99 ± 2,55	35,00 ± 4,53
Koszt transportu MPK (PLN) $\bar{X} \pm SEM$	2803,20 (49,17 ± 2,78)	608,00 (28,95 ± 3,92)
Koszt transportu PKS (PLN) $\bar{X} \pm SEM$	3858,40 (175,38 ± 7,02)	921,00 (131,57 ± 10,47)
Łączny koszt transportu PKS + MPK (PLN) $\bar{X} \pm SEM$	6661,60 (116,87 ± 7,28)	1529 (72,80 ± 7,63)
ŁĄCZNIE (PLN) $\bar{X} \pm SEM$	<u>8190,60</u> (105,00 ± 4,75)	

* uzależniona od liczby km. od Poznania

Tabela 27. Koszty pośrednie generowane przez pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

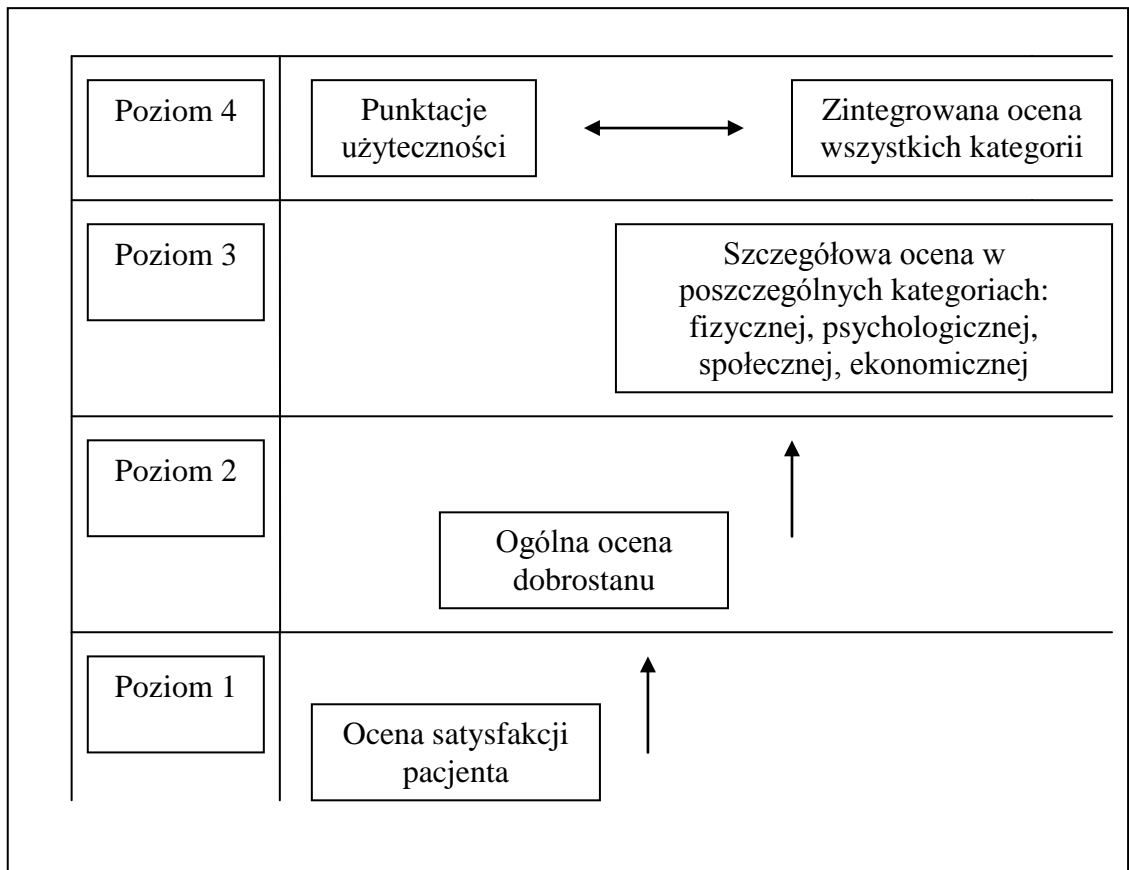
KOSZTY POŚREDNIE				
	Pacjenci leczeni syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n= 57)		Pacjenci leczeni biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (n= 21)	
	PLN	$\bar{X} \pm SEM$	PLN	$\bar{X} \pm SEM$
Koszty na skutek nieobecności w pracy	132550,00	2325,43 ± 52,98	46995,00	2237,85 ± 165,63
Koszty utraconej produktywności	657895,92	11542 ± 371,13	232198,56	11057,07 ± 436,64
ŁĄCZNIE $\bar{X} \pm SEM$ (PLN)		790445,92 13867,47 ± 423,85		279193,56 13294,93 ± 502,34
ŁĄCZNIE (n= 78) $\bar{X} \pm SEM$ (PLN)		1069639,48 13713,32 ± 521,19		

Tabela 28. Koszty utraconej produktywności na skutek reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (pacjenci leczeni S-LMPCh) oraz u pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (pacjenci leczeni B-LMPCh)

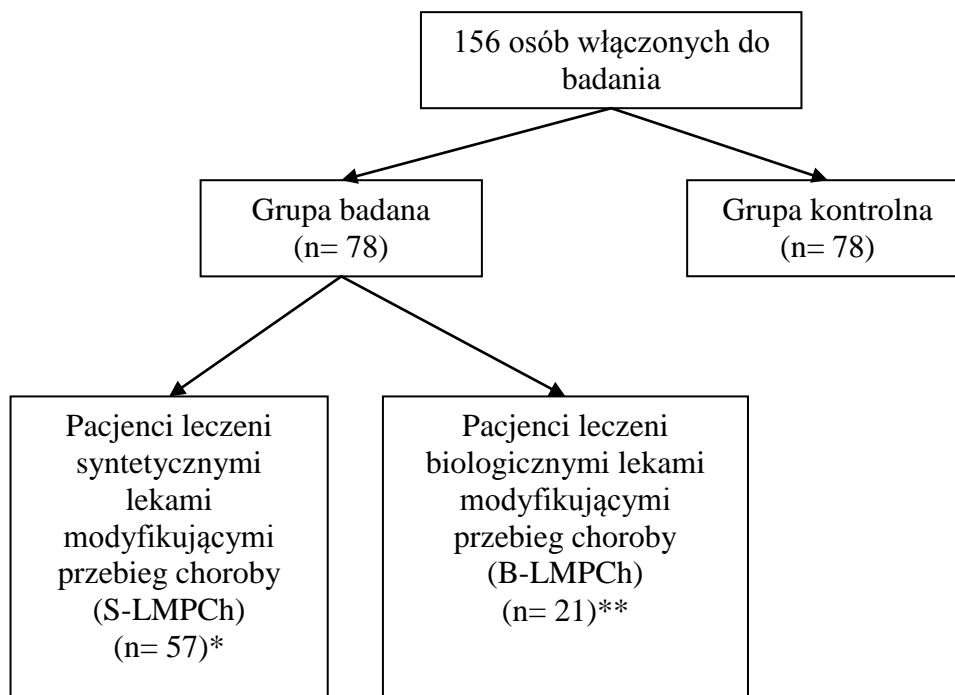
	Średnia pensja krajowa brutto (PLN)	Liczba pacjentów na rencie i emeryturze	Okres pobierania świadczenia (miesiące)	Koszt $\bar{X} \pm \text{SEM}$ (PLN)
Pacjenci leczeni S-LMPCh	3224,98	17	12	657895,92 11542 ± 371,13
Pacjenci leczeni B-LMPCh	3224,98	6	12	232198,56 11057,07 ± 436,64
ŁĄCZNIE $\bar{X} \pm \text{SEM}$ (PLN)				890094,48 38699,76 ± 584,26

Tabela 29. Koszty nieobecności w pracy na skutek reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (pacjenci leczenia S-LMPCh) oraz pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (pacjenci leczenia B-LMPCh)

		PKB/ dzień/ osoba (PLN)	Liczba pacjentów	Łączna liczba dni nieobecności w pracy	Koszt (PLN)	SUMA KOSZTÓW $\bar{X} \pm \text{SEM}$ (PLN)	ŁĄCZNIE KOSZTY ABSENCJI $\bar{X} \pm \text{SEM}$ (PLN)
Pacjenci leczenia S-LMPCh	koszty absencji w pracy spowodowanej hospitalizacją	241	10	112	26992,00	51092,00 2221,39 ± 131,78	179545,00 2301,85 ± 56,84
Pacjenci leczenia B-LMPCh		241	13	100	24100,00		
Pacjenci leczenia S-LMPCh	koszty absencji w pracy spowodowanej odbywaniem wizyt ambulatoryjnych	241	57	438	105558,00	128453,00 1646,83 ± 61,59	
Pacjenci leczenia B-LMPCh		241	21	95	22895,00		



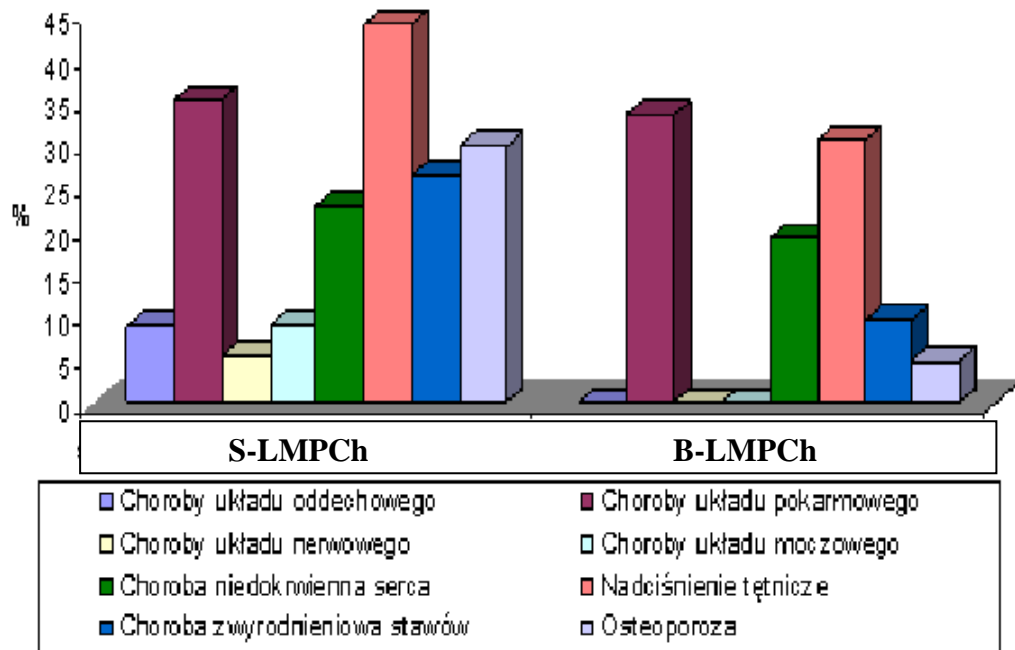
Ryc. 1. Poziomy oceny jakości życia [95]



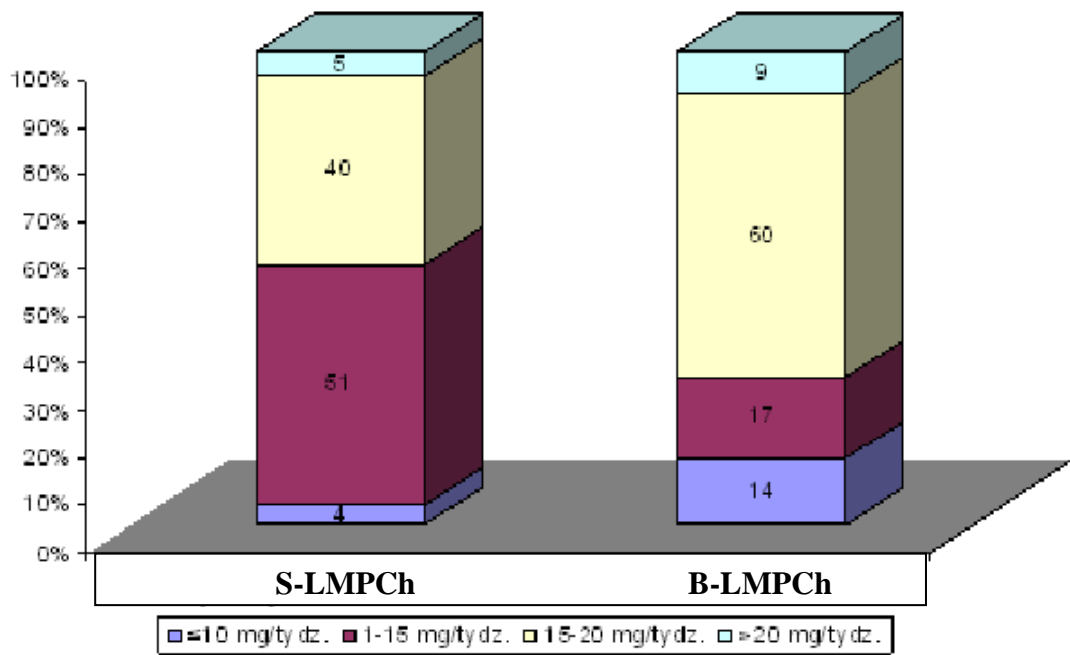
* Terapeutyczny Program Zdrowotny- „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o dużej i umiarkowanej aktywności choroby lekami modyfikującymi przebieg choroby

**Terapeutyczny Program Zdrowotny- „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”

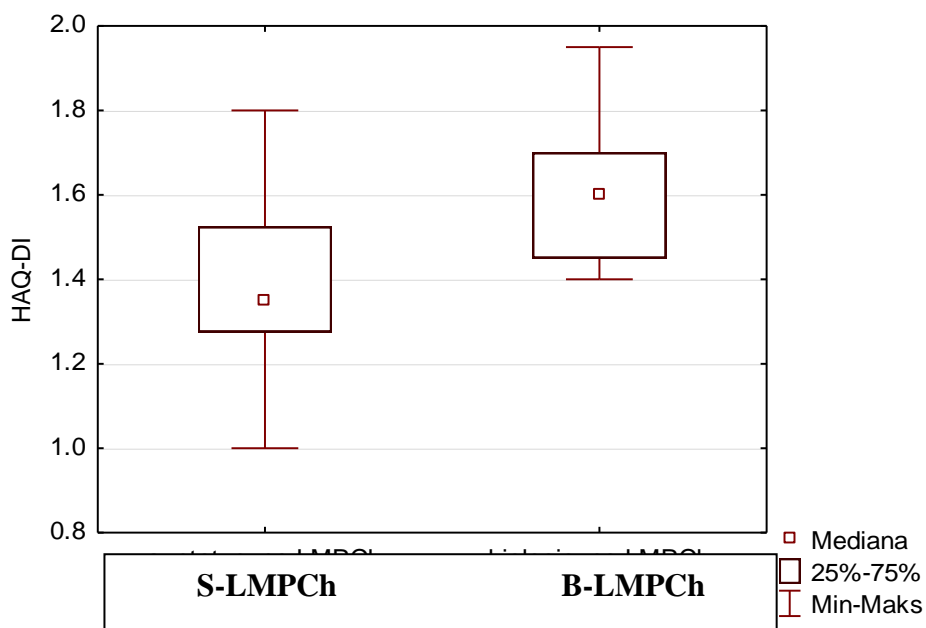
Ryc. 2. Struktura populacji włączonej do badania



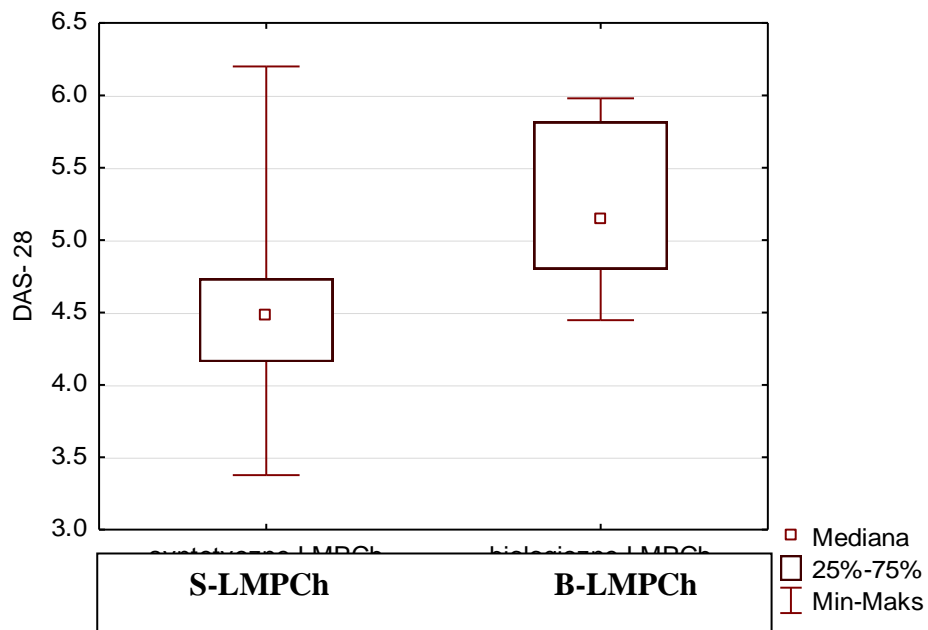
Ryc. 3. Rodzaje chorób współistniejących u pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)



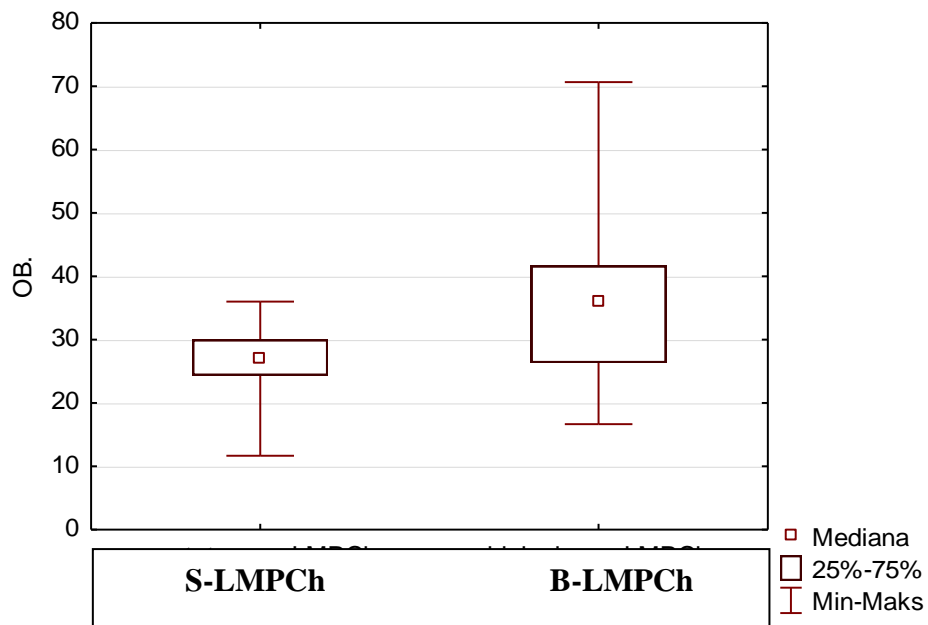
Ryc. 4. Rozkład dawek metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)



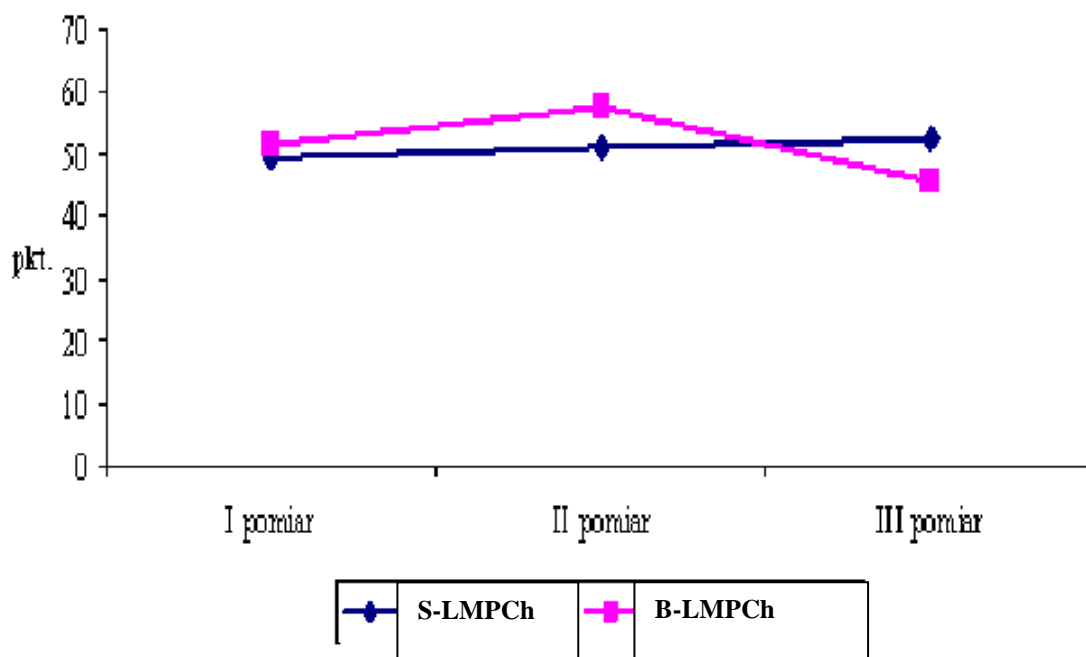
Ryc. 5. Różnice w ocenie stopnia niepełnosprawności (HAQ-DI) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)



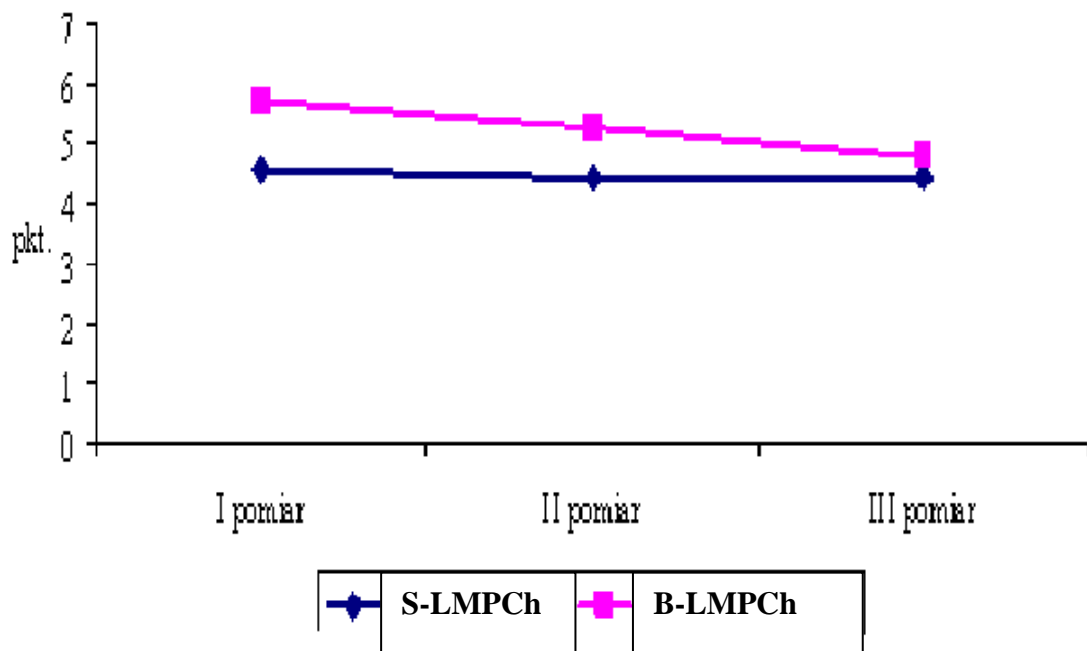
Ryc. 6. Różnice w ocenie aktywności choroby (DAS 28) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)



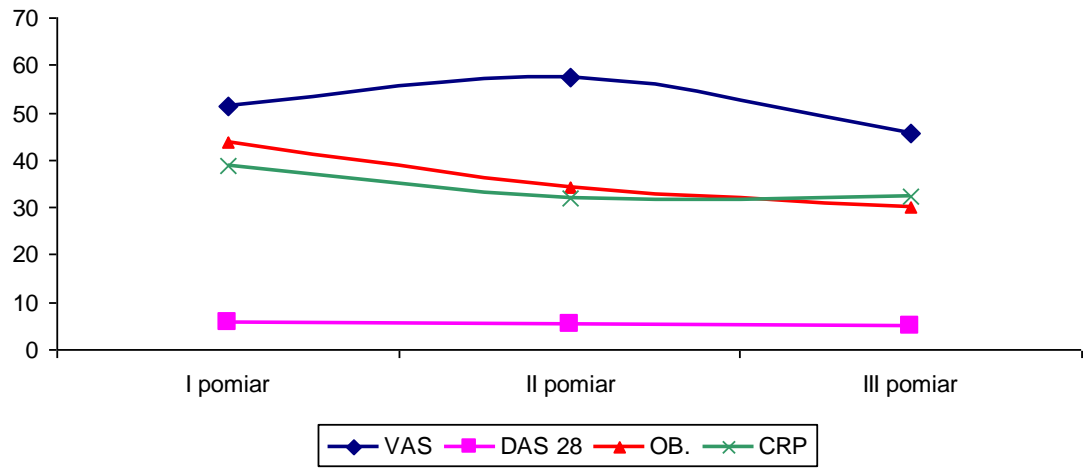
Ryc. 7. Różnice w wartości Odczynu Biernackiego (OB) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)



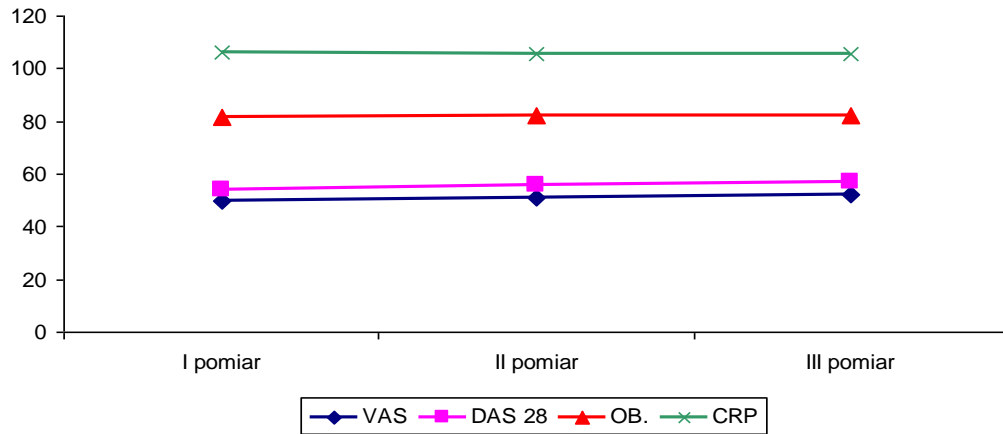
Ryc. 8. Analiza poziomu bólu mierzonego w 3-miesięcznych odstępach czasowy za pomocą skali VAS u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)



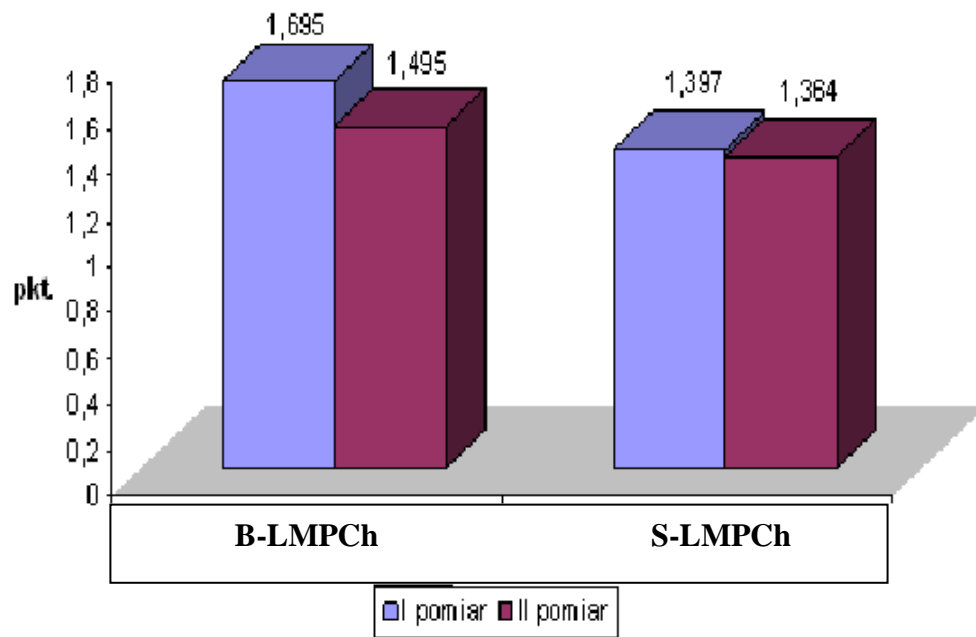
Ryc. 9. Analiza aktywności choroby mierzonej w 3-miesięcznych odstępach czasowych za pomocą wskaźnika DAS 28 u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)



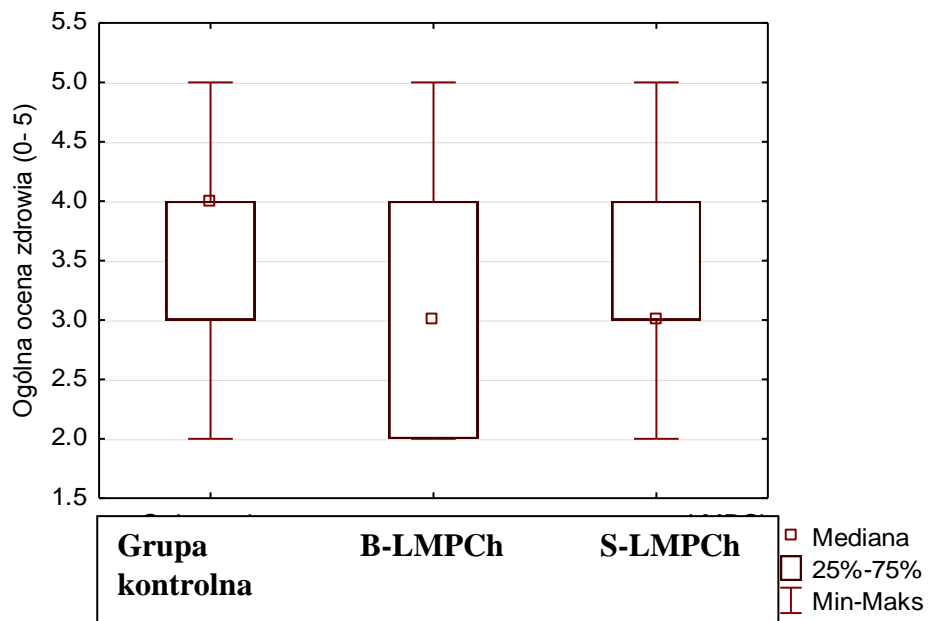
Ryc. 10. Parametry kliniczne mierzone w 3-miesięcznych odstępach czasowych u pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)



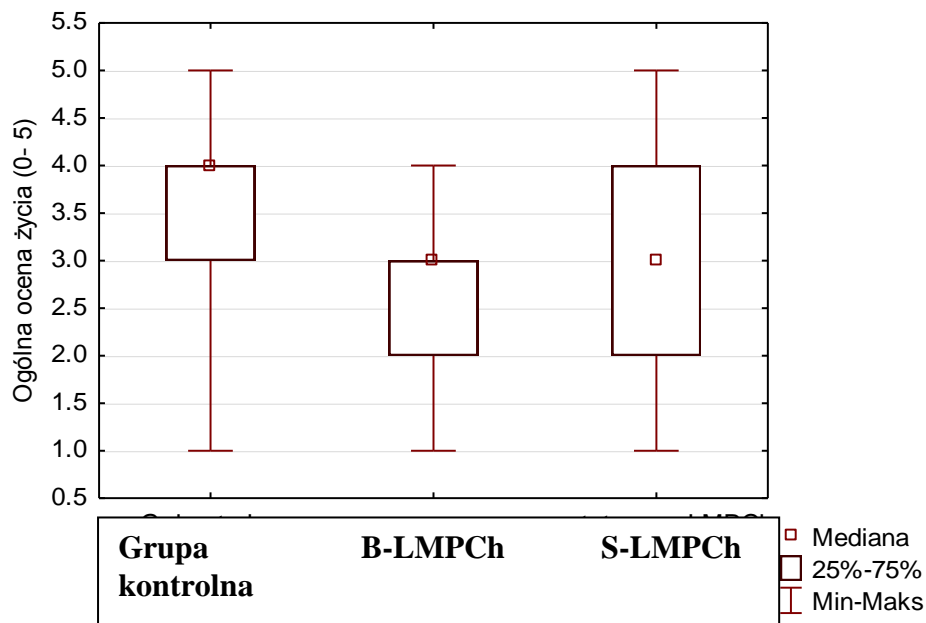
Ryc. 11. Parametry kliniczne mierzone w 3-miesięcznych odstępach czasowych u pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)



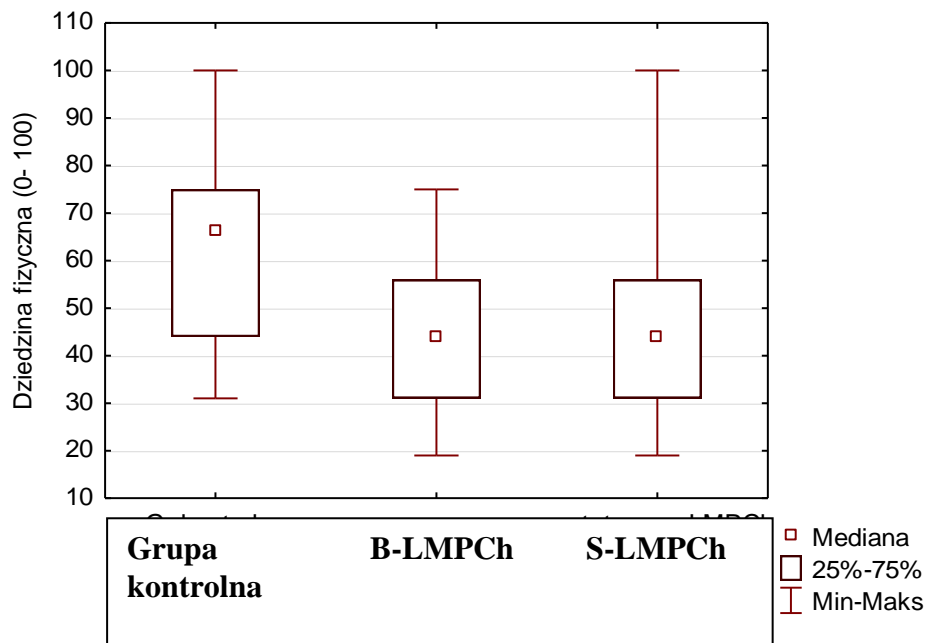
Ryc. 12. Ocena stopnia niepełnosprawności (HAQ-DI) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) mierzonego w rocznym odstępie czasowym oraz syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)



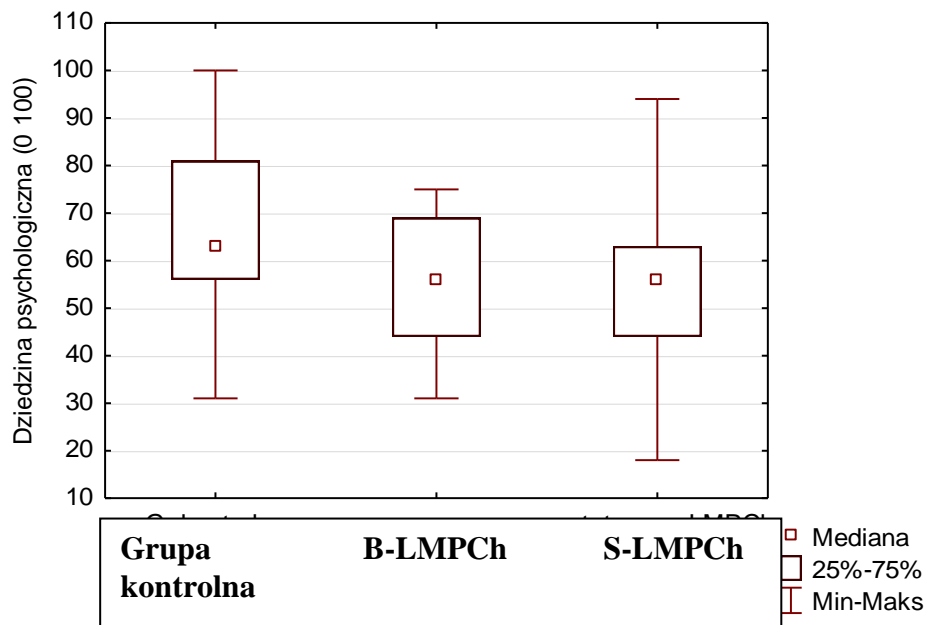
Ryc. 13. Ogólna ocena zdrowia mierzona za pomocą kwestionariusza WHOQoL-Bref w grupie kontrolnej oraz u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) i syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)



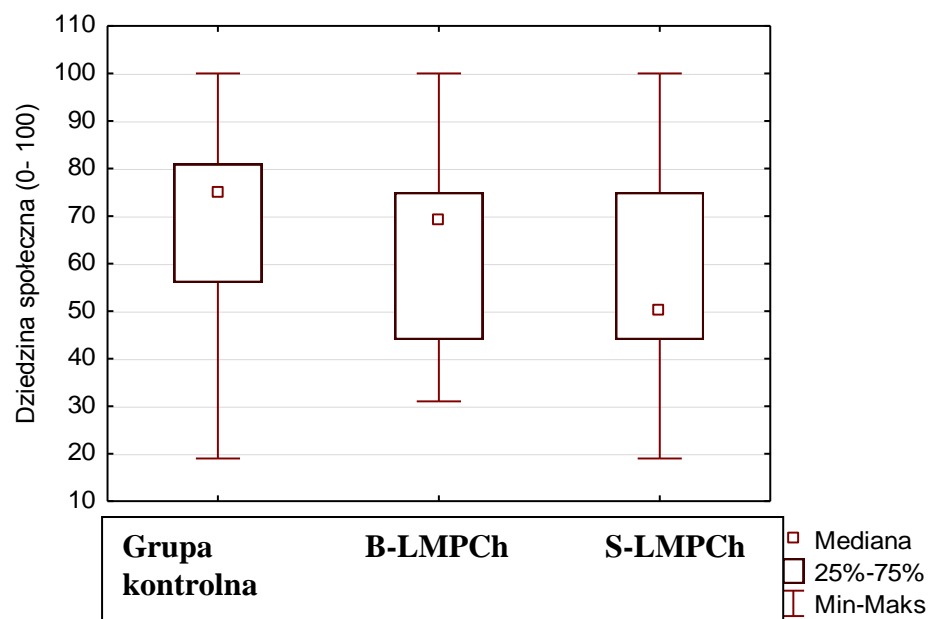
Ryc. 14. Ogólna ocena jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza WHOQoL-Bref w grupie kontrolnej oraz u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) i syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)



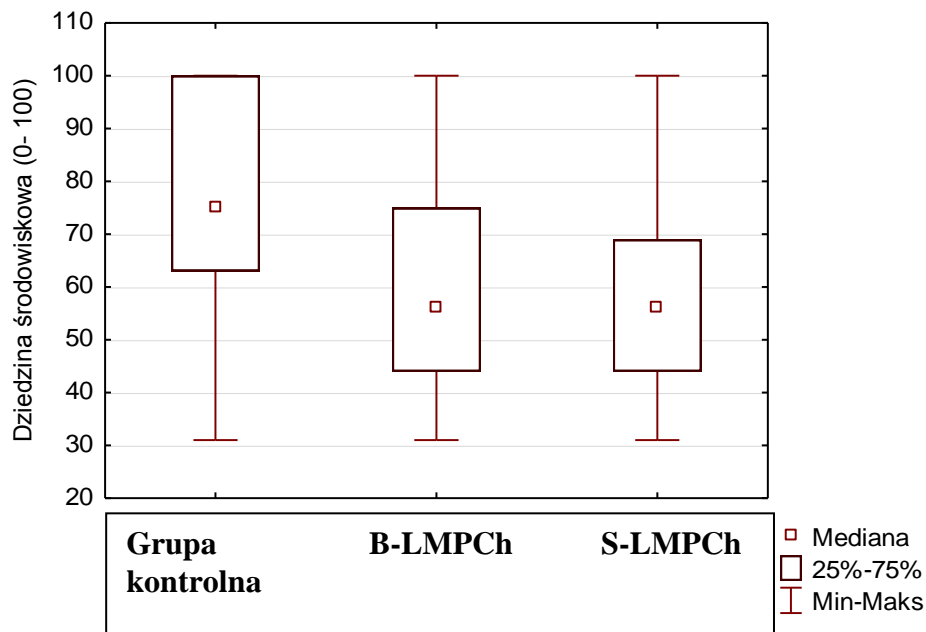
Ryc. 15. Ocena jakości życia dotycząca dziedziny fizycznej, mierzona za pomocą kwestionariusza WHOQoL-Bref w grupie kontrolnej oraz u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) i syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)



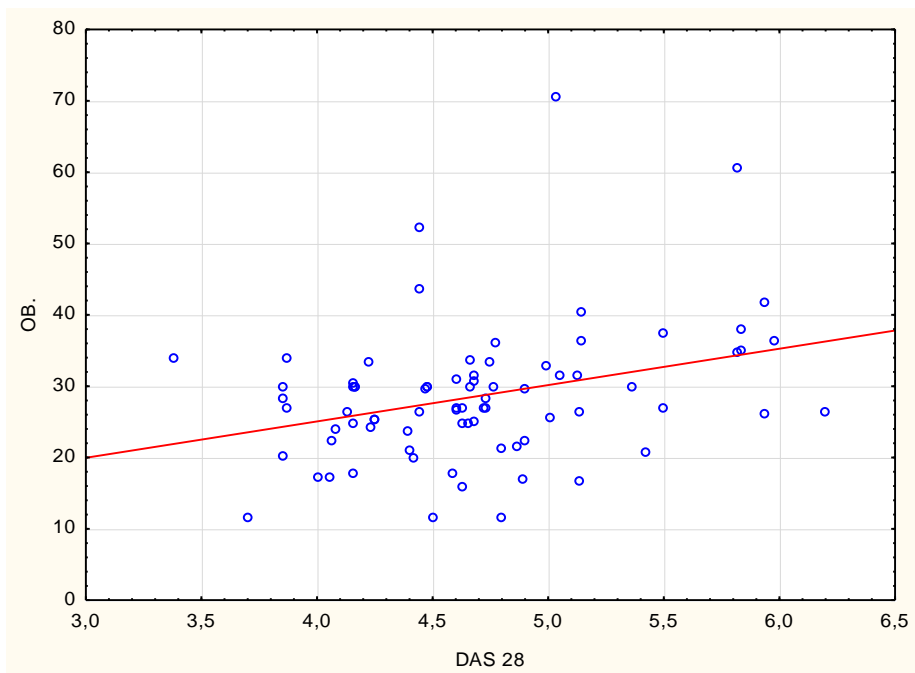
Ryc. 16. Ocena jakości życia dotycząca dziedziny psychologicznej mierzona, za pomocą kwestionariusza WHOQoL-Bref w grupie kontrolnej oraz u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) i syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)



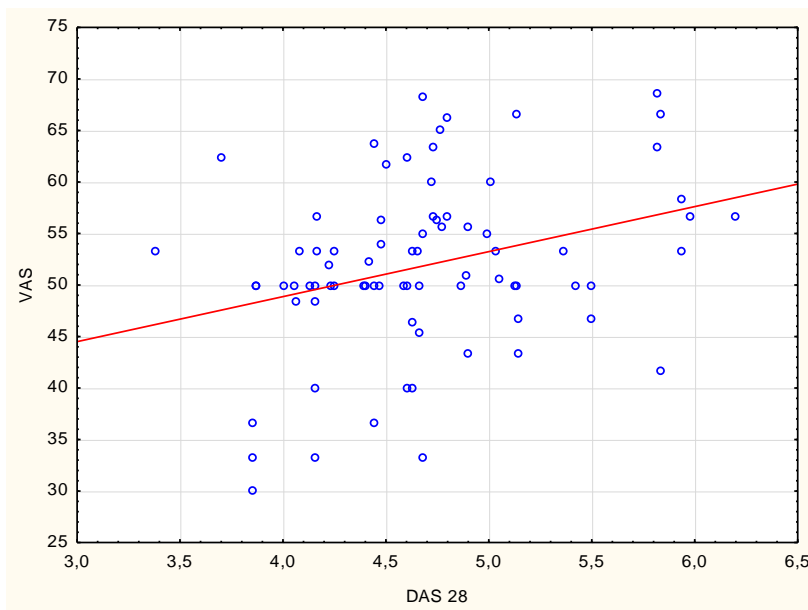
Ryc. 17. Ocena jakości życia dotycząca dziedziny społecznej mierzona za pomocą kwestionariusza WHOQoL-Bref w grupie kontrolnej oraz u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) i syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)



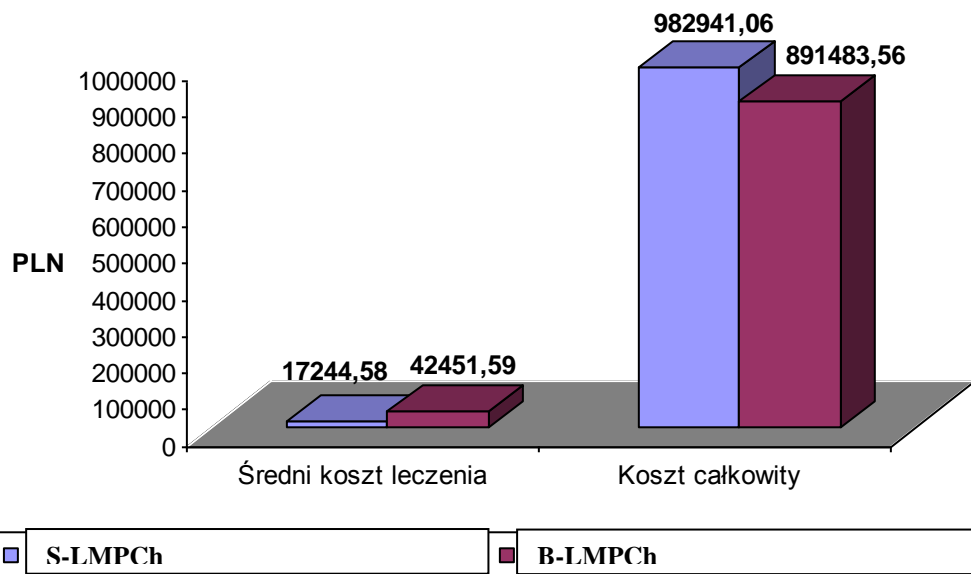
Ryc. 18. Ocena jakości życia dotycząca dziedziny środowiskowej mierzona za pomocą kwestionariusza WHOQoL-Bref w grupie kontrolnej oraz u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)



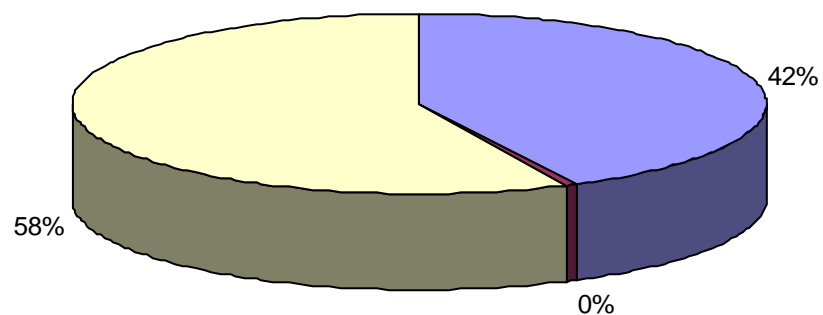
Ryc.19. Zależność pomiędzy wskaźnikiem aktywności choroby (DAS 28) a współczynnikiem Odczynu Biernackiego (OB.) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n=78)



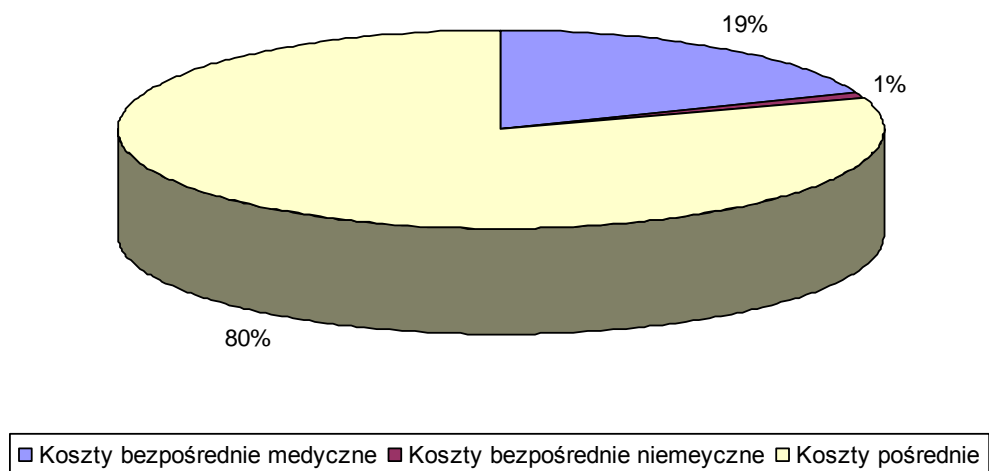
Ryc. 20. Zależność pomiędzy wskaźnikiem aktywności choroby (DAS 28) a poziomem bólu mierzonego wizualną skalą analogową (VAS) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n= 78)



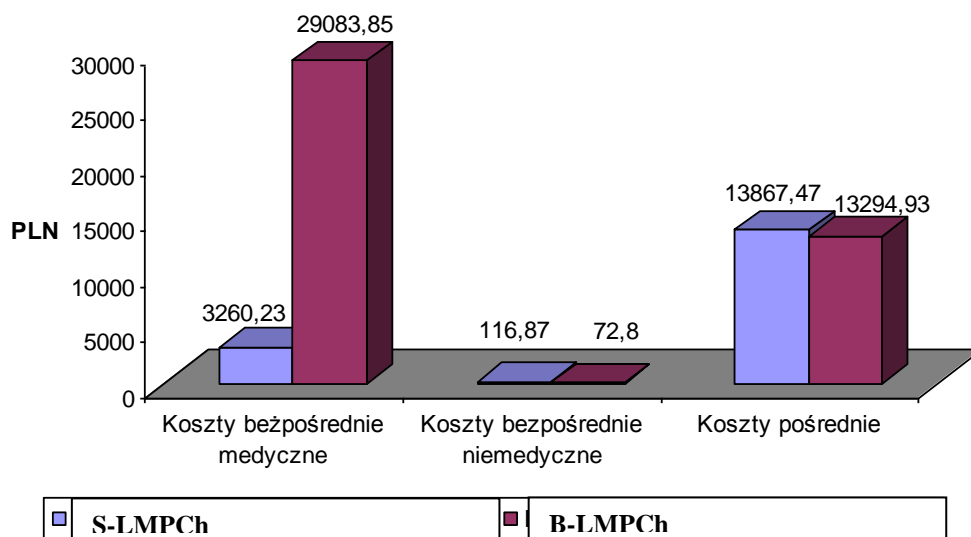
Ryc. 21. Średni oraz całkowity koszt leczenia pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n= 78)



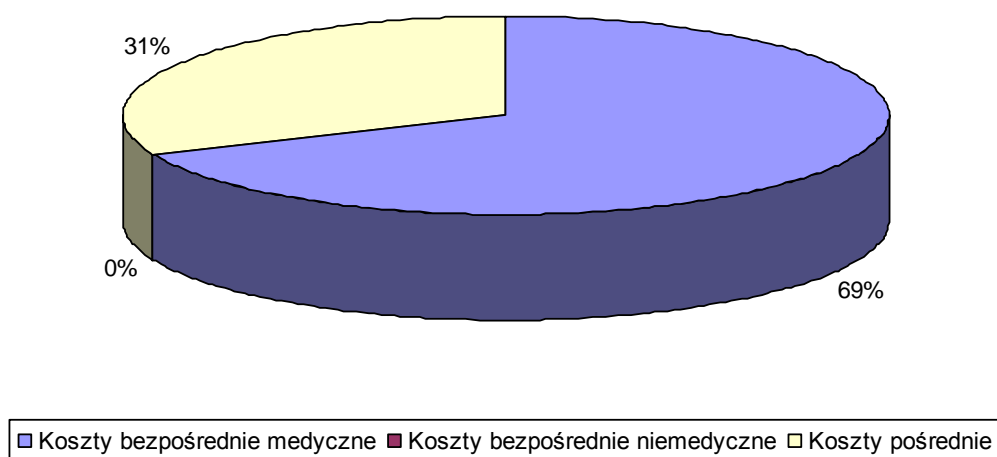
Ryc. 22. Struktura kosztów całkowitych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów



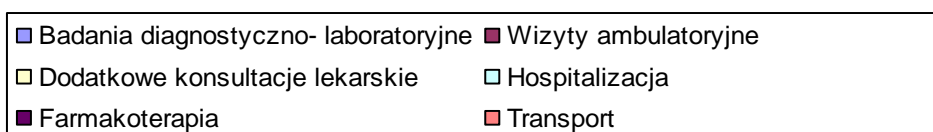
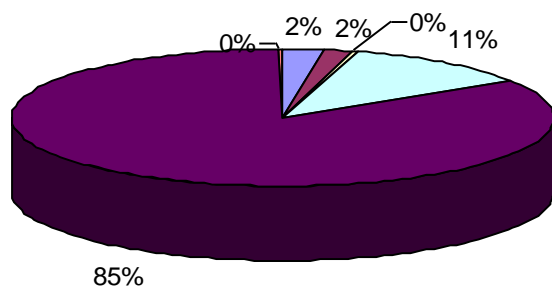
Ryc. 23. Struktura kosztów całkowitych u pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)



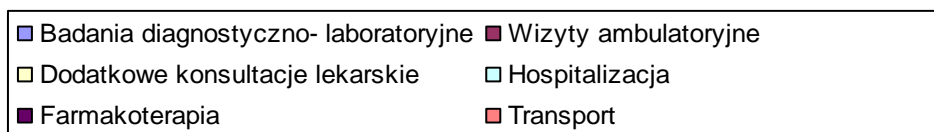
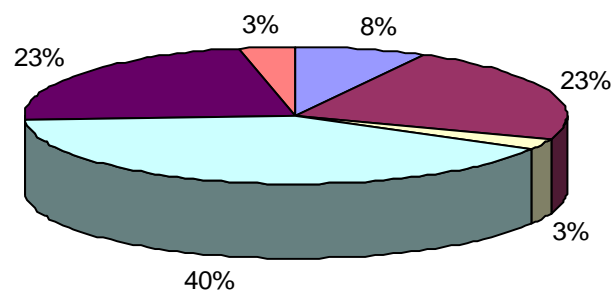
Ryc. 24. Średni koszt leczenia pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów w poszczególnych kategoriach kosztów



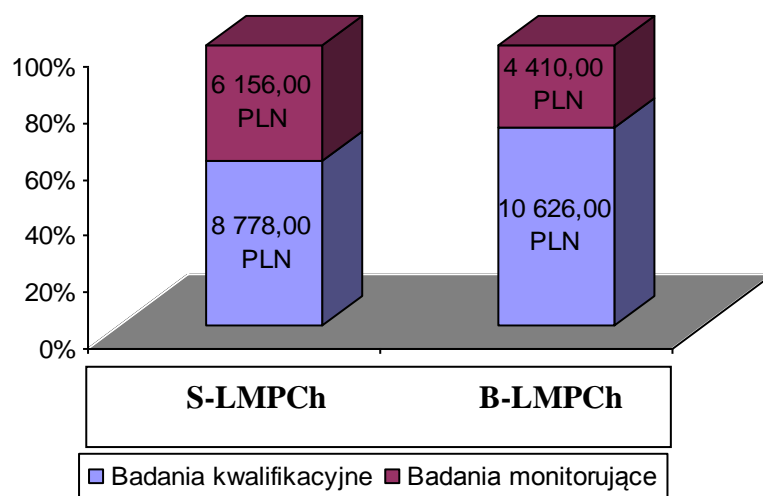
Ryc. 25. Struktura kosztów całkowitych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)



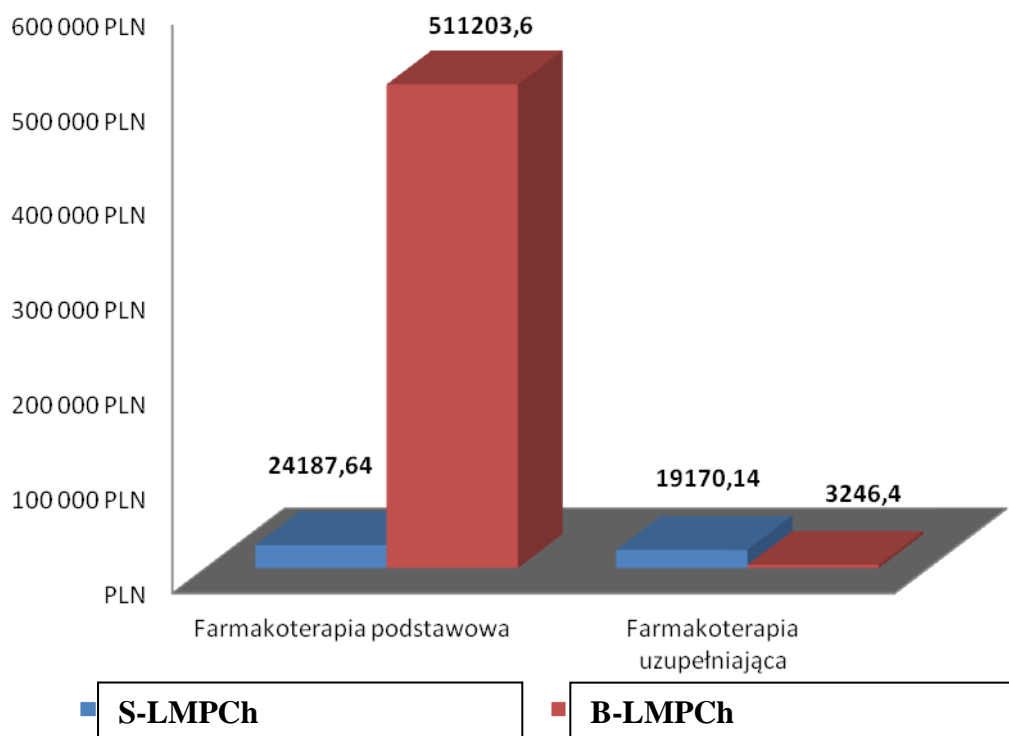
Ryc. 26. Struktura kosztów bezpośrednich u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)



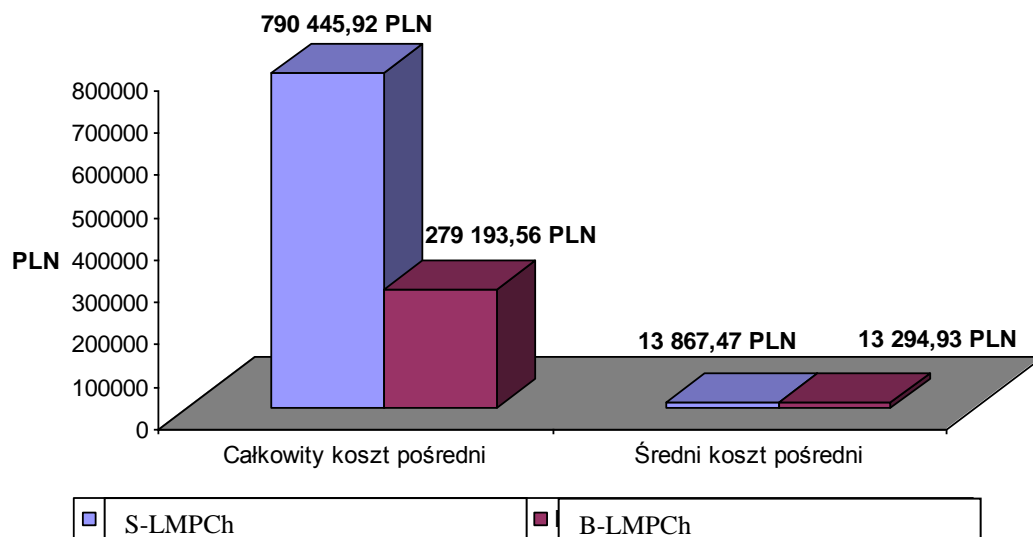
Ryc. 27. Struktura kosztów bezpośrednich u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)



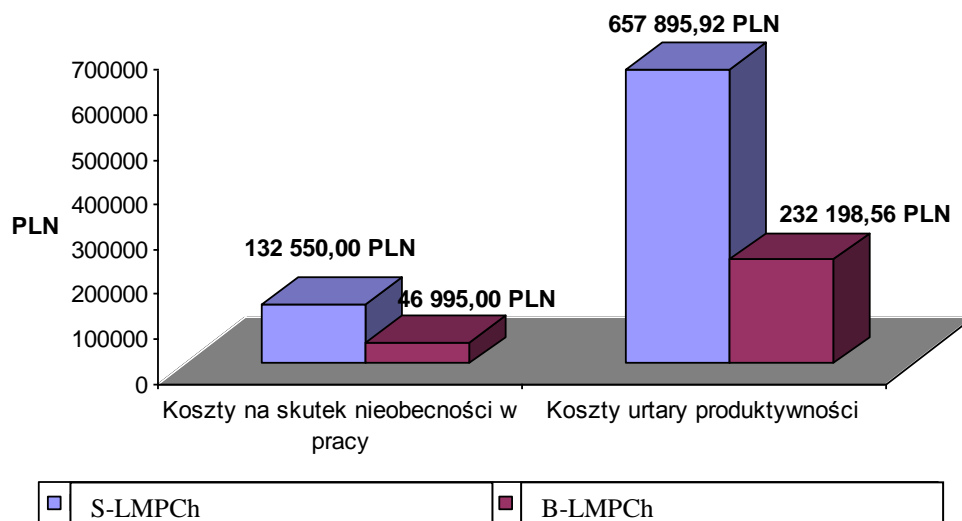
**Ryc. 28. Struktura procentowa kosztów badań diagnostyczno- laboratoryjnych
zleconych pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi
lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz pacjentów leczonych
biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)**



Ryc. 29. Koszty farmakoterapii pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) - podział ze względu na rodzaj farmakoterapii



Ryc. 30. Całkowite i średnie koszty pośrednie generowane przez pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)



Ryc. 31. Koszty pośrednie generowane przez pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) - podział na poszczególne kategorie kosztów pośrednich

Załącznik nr 1

INFORMACJA DLA UCZESTNIKÓW BADANIA

Nazywam się Dorota Koligat. Jestem pracownikiem naukowym w Katedrze i Zakładzie Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Skontaktować się można ze mną w trakcie badań pod adresem: *Katedra i Zakład Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej ul. Dąbrowskiego 79, 61-529 Poznań, tel. : (48 61)854 68 94, e-mail: dorota.kol@vp.pl*

Zwracam się do Państwa z prośbą o udział w badaniach, potrzebnych do realizacji rozprawy doktorskiej na temat „ Kalkulacja kosztów leczenia oraz ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS)”.

Celem badania, w którym będą Państwo uczestniczyć jest subiektywna ocena jakości życia w kontekście reumatoidalnego zapalenia stawów.

Badanie będzie prowadzone od grudnia 2010 roku do grudnia 2011 roku. Perspektywą ujętą w badaniu jest perspektywa społeczna.

Narzędziem badawczym wykorzystanym w projekcie będzie kwestionariusz własnego opracowania oraz dwa standaryzowane kwestionariusze tj. Heath Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) oraz World Health Organisation Quality-of-life- Bref (WHOQoL-Bref).

Kwestionariusz HAQ- DI jest specyficzny dla chorób układu mięśniowo-szkieletowego takich jak zwyrodnieniowe zapalenie stawów (ZZSK), młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), czy reumatoidalne zapalenie stawów(RZS).

HAQ-DI zbudowany jest z dwóch części. Jego konstrukcja zawiera tzw. Patient Global Health Visual Analogue Scale (Patient Global Health VAS), która służy do pomiaru poziomu bólu oraz jakości życia. Pierwsza część HAQ-DI ocenia stopień upośledzenia aktywności fizycznej związanej z wykonywaniem codziennych czynności

zawartych w 8 domenach: ubieranie i mycie się, poranne wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena osobista, podnoszenie, chwytanie, inne czynności.

Z kolei druga część kwestionariusza odnosi się do narzędzi wykorzystywanych przy wykonywaniu codziennych czynności. Kwestionariusz HAQ-DI rozdawany będzie dwa razy w 6-miesięcznych odstępach czasowych.

Kwestionariusz WHOQoL-Bref jest narzędziem ogólnym przeznaczonym do oceny jakości życia osób zarówno zdrowych jak i chorych. Został skonstruowany na podstawie oryginalnego WHOQOL-100.

WHOQOL-Bref zawiera 26 pytań i umożliwia otrzymanie profilu jakości życia w zakresie czterech dziedzin: funkcjonowania fizycznego, psychicznego, społecznego i środowiskowego. Punktację dla dziedzin ustala się poprzez wyliczenie średniej arytmetycznej z pozycji wchodzących w skład poszczególnych dziedzin. Kwestionariusz WHOQoL-Bref rozdawany będzie jeden raz- na początku badania.

Kwestionariusz własnego opracowania będzie służył charakterystyce populacji włączonej do badania. Wśród pytań zawartych w kwestionariuszu znajdują się pytania dotyczące wieku, miejsca zamieszkania, wykształcenia, sytuacji rodzinnej i mieszkaniowej. Ponadto dalsza część kwestionariusza zawiera pytania odnoszące się do subiektywnej opinii na temat efektów leczenia w ramach Programu Terapeutycznego oraz jego wpływu na zahamowanie aktywności choroby, ograniczenie niepełnosprawności, czy zniesienie barier fizycznych w dostępie do leczenia. Kwestionariusz własnego opracowania rozdawany będzie jeden raz- na początku badania.

Uczestnictwo w badaniu nie wiąże się z żadnym ryzykiem tj. w każdym momencie badania pacjent ma prawo do wycofania zgody na udział w badaniu. Ponadto pacjent zostaje zapewniony o poufności udzielonych informacji oraz wykorzystaniu ich wyłącznie w celach naukowych.

Jeżeli są Państwo zainteresowani wynikami mojej pracy, proszę o kontakt pod numerem (61) 854 68 94.

Dziękuję za
współpracę

Wyrażam zgodę: _____

(podpis)

Załącznik nr 2

OŚWIADCZENIE OSOBY BADANEJ
zgoda na udział w badaniach

Nazwisko i imię osoby badanej.....

Wiek

Niniejszym oświadczam, że zostałam/ zostałem szczegółowo poinformowana/
poinformowany o sposobie przeprowadzenia badania i moim udziale w badaniu.

Rozumiem, na czym polega badanie i do czego potrzebna jest moja zgoda.

Zostałem/Zostałam poinformowany/poinformowana, że mogę odmówić uczestnictwa
w badaniu w każdym momencie realizacji projektu badawczego.

Wyrażam świadomą zgodę na uczestnictwo w badaniu.

Kierownik projektu (badacz): mgr Dorota Koligat

.....
podpis głównego badacza

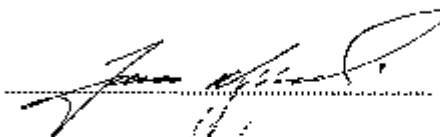
.....
podpis osoby badanej

.....,

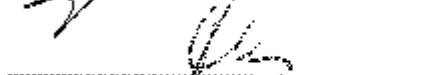
miejsowość data

Podpisy członków Komisji Biotycznej - Dotyczy Uchwały nr 30/M z dnia 17.02.2011r.

prof. dr hab. JANUSZ WIŚNIEWSKI



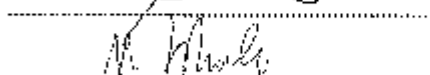
prof. dr hab. ROMAN SZULC



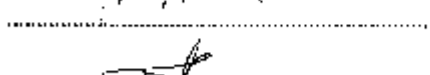
prof. dr hab. JANUSZ SZYMAŚ



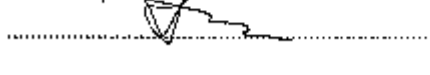
prof. dr hab. WOJCIECH SŁUŻEWSKI



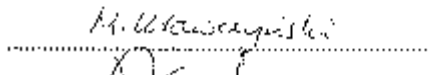
prof. dr hab. HENRYK WYSOCKI



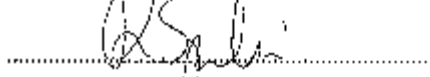
dr hab. MACEJ KRAWCZYŃSKI prof. UM



dr hab. a. med. ROBERT SPACZYŃSKI



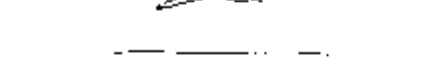
dr med. PIOTR TOMCZAK



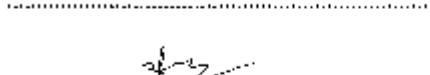
prof. dr hab. PAWEŁ CHĘCIŃSKI



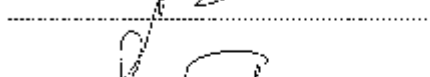
prof. dr hab. JANUSZ PAŁUSZAK



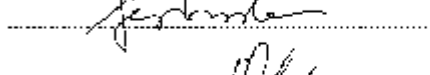
ics, prof. dr hab. JERZY TROSKA



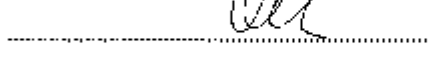
dr hab. JERZY W. OCHMAŃSKI prof. UAM



dr farm. OLIMPIA KLIMASZEWSKA



BARBARA LIPIAK



KOMISJA BIOETYCZNA
 UMIAŁOŚCI I WYKONAWCZOŚCI
 UMIAŁOŚCI I WYKONAWCZOŚCI
 61-79117-01, 02, 03, 04, 05, 06, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60
 fax: (+48 61) 354 81 07

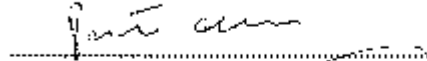
SKŁAD OSOBOWY KOMISJI BIOETYCZNEJ

17.02.2011r.
 z dnia

Lp	Imię i Nazwisko	Specjalność	Miejsce Pracy
1.	Przewodniczący Komisji prof. dr hab. Zygmunt Przybylski	medycyna sądowa	Katedra Medycyny Sądowej LM ul. Święcickiego 6, Poznań
2.	Z-ca Przewodniczącego Komisji prof. dr hab. Janusz Wiśniewski	filozof	Wydział Nauk Politycznych i Dziennikarstwa UAM, ul. Umultowska 89A, Poznań
3.	prof. dr hab. Roman Szulc	anestezjologia i reanimacja, otolaryngologia	I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii UM, ul. Długa 1/2, Poznań
4.	prof. dr hab. Janusz Szymań	anatomia patologiczna	Katedra Patomorfologii Klinicznej LM ul. Przybyszewskiego 49, Poznań
5.	prof. dr hab. Wojciech Służewski	pediatria, neurologia dziecięca, choroby zakaźne	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej LM ul. Szpitalna 27/33, Poznań
6.	prof. dr hab. Henryk Wysocki	choroby wewnętrzne, kardiologia	Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych UM ul. Przybyszewskiego 49, Poznań
7.	dr hab. Maciej Krwoczyński prof. IIM	genetyka kliniczna, okulistyka	Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UM ul. Grunwaldzka 55, Poznań
8.	dr hab. n. med. Robert Spaczyński	ginekologia i płodnicztwo	Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UM, ul. Polna 33, 60-355 Poznań
9.	dr med. Piotr Tomczak	onkologia kliniczna, radioterapia	Klinika Onkologii UM, ul. Łąkowa 1/2, Poznań
10.	prof. dr hab. Paweł Chęciński	chirurgia ogólna, naczyniowa i angiologia	Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii UM, ZOZ MSWiA ul. Dejazd 34, Poznań
11.	prof. dr hab. Janusz Paluszak	fizjologia kliniczna	Katedra i Zakład Fizjologii UM, ul. Święcickiego 6
12.	ks. prof. dr hab. Jerzy Traska	teologia, etyka	Wydział Teologiczny UAM, ul. Wieszowa 2/4, Poznań
13.	dr hab. Jerzy W. Ochmański prof. UAM	prawnik	Wydział Prawa UAM, ul. Św. Marcina 90, Poznań
14.	dr farm. Olimpia Klimaszewska	farmaceuta	Apteka „Kalfarm”
15.	Barbara Lipiak	pielęgniarka	ZOZ Grunwald

Podpisy członków Komisji Biotycznej - Dotyczy Uchwały nr 74/14 z dnia 16.01.2014r.

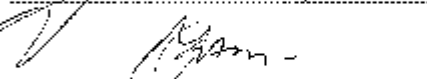
prof. dr hab. PAWEŁ CHECIŃSKI



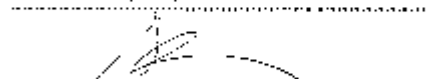
prof. dr hab. JANUSZ WIŚNIEWSKI



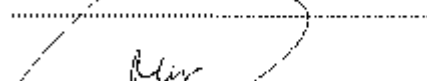
prof. dr hab. ZYGMUNT ADAMSKI



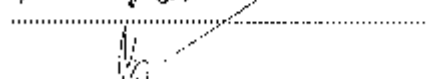
dr KRYSZYNA BABIAK



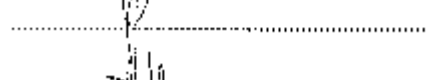
dr hab. MACIEJ KRAWCZYŃSKI prof. UM



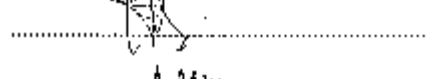
mgr JOLANTA ŁOJKO-KOŁODZIEJCZAK



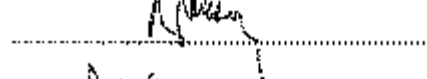
mgr KRYSZYNA MALINGER



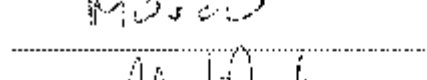
prof. dr hab. ANDRZEJ MARSZAŁEK



prof. dr hab. MACIEJ OWECKI



prof. dr hab. WOJCIECH SŁUŻEWSKI



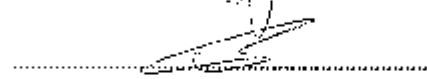
dr hab. ROBERT SPACZYŃSKI prof. UM



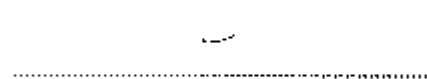
dr med. PIOTR TOMCZAK



prof. dr hab. JOANNA TWAROWSKA-TAUSZNER



ks. prof. dr hab. JERZY TROSKA



prof. dr hab. HENRYK WYSOCKI



z dnia ...16.01.2014r.

l.p.	Imię i Nazwisko	Specjalność	Miejsce Pracy
1.	Przewodniczący Komisji prof. dr hab. Paweł Chęciński	chirurgia ogólna, naczyniowa i angiologia	Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii UM, ZOZ MSWiA ul. Dojazd 14, Poznań
2.	Zastępca Przewodniczącego Komisji prof. dr hab. Janusz Wiśniewski	filozof	Wydział Nauk Politycznych i Dziennikarstwa UAM, ul. Umulnowska 89A, Poznań
3.	prof. dr hab. Zygmunt Adamski	dermatologia i wenerologia	Katedra i Klinika Dermatologii UM, ul. Przybyszewskiego 49, Poznań
4.	dr Krystyna Babiak	prawnik	Okręgowa Izba Radców Prawnych w Poznaniu, ul. Chwaliszewo 69, Poznań
5.	dr hab. Maciej Krawczyński prof. UM	genetyka kliniczna, okulistyka	Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UM ul. Grunwaldzka 55, Poznań
6.	mgr Joanna Łojko-Kołodziejczak	pielęgniarka	Pielęgniarka Oddziałowa Izby Przyjęć Pediatrii Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UM w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, Poznań
7.	mgr Krystyna Małinger	farmaceuta	Apteka Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego UM, ul. Polna 33, Poznań
8.	prof. dr hab. Andrzej Marszałek	patomorfologia	Zakład Patologii Nowotworów UM, ul. Garbary 15, Poznań
9.	prof. dr hab. Maciej Owecki	choroby wewnętrzne, endokrynologia	Klinika Endokrynologii, Precyzyny Materii i Chorób Wewnętrznych UM, ul. Przybyszewskiego 49, Poznań
10.	prof. dr hab. Wojciech Służewski	pediatria, neurologia dziecięca, choroby zakaźne	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UM ul. Szpitalna 27/33, Poznań
11.	dr hab. Robert Szczyński prof. UM	ginekologia i położnictwo	Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UM, ul. Polna 33, 60 535 Poznań
12.	dr med. Piotr Tomczak	onkologia kliniczna, radioterapia	Klinika Onkologii UM, ul. Szumarskiego 82/84, Poznań
13.	prof. dr hab. Joanna Twarowska- Häeser	psychiatria	Klinika Psychiatrii Dorosłych, Zakład Genetyki w Psychiatrii UM, ul. Szpitalna 27/33, Poznań
14.	ks. prof. dr hab. Jerzy Troska	teologia, etyka	Wydział Teologiczny UAM, ul. Wiczowa 2/4, Poznań
15.	prof. dr hab. Henryk Wysocki	choroby wewnętrzne, kardiologia	Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej i Chorób Wewnętrznych UM ul. Przybyszewskiego 49, Poznań

Załącznik nr 5- Zgoda Dyrektora Szpitala oraz Ordynatora Oddziału Reumatologii i Osteoporozy na przeprowadzenie badania

Dorota Koligat
Katedra i Zakład Farmakoeconomiki
i Farmacji Społecznej
Tel. 667278482

Poznań, dn. 21.11.2010 r.

Dyrektor

Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia
dr Bartłomiej Gruszka

Zwracam się z uprzejmą prośbą o wyrażenie zgody na wgląd w dokumentację medyczną pacjentów z Oddziału Reumatologii i Osteoporozy oraz Poradni Tkanki Łącznej działającej przy Oddziale Reumatologii i Osteoporozy Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia, celem kalkulacji kosztów leczenia oraz oceny jakości życia pacjentów z RZS.

Jestem pracownikiem naukowym w Katedrze i Zakładzie Farmakoeconomiki i Farmacji Społecznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Piszę pracę doktorską na temat analizy kosztów leczenia oraz oceny jakości życia pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w związku z czym do napisania w/w pracy niezbędny jest wgląd w dokumentację zawierającą historie chorób pacjentów, a także przeprowadzenie ankiety oceniającej jakość życia osób ze zdiagnozowanym RZS.

Zapewniam, iż informacje uzyskane w trakcie pisania pracy posłużą wyłącznie w celach naukowych.

Proszę o pozytywną decyzję.

Kierownik
Katedra i Zakład Farmakoeconomiki
i Farmacji Społecznej

Prof. dr hab. E. Kłobucka-Nowakowska
Prof. dr hab. E. Kłobucka-Nowakowska

Kierownik Katedry i Zakładu
Farmakoeconomiki i Farmacji Społecznej
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ORDYNATOR
Oddział Reumatologii i Osteoporozy
Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia

dr hab. ił. med. Piotr Leszczyński

Ordynator Oddziału Reumatologii i Osteoporozy

Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego

im. Józefa Strusia

Zakład Farmakoeconomiki i Farmacji Społecznej

dr Bartłomiej Gruszka

Dyrektor Wielospecjalistycznego Szpitala
Miejskiego im. Józefa Strusia

Dorota Koligat

Załącznik nr 6- Kwestionariusz własnego opracowania



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Katedra i Zakład Farmakoeconomiki i Farmacji Społecznej

ul. Dąbrowskiego 79
60-529 Poznań

tel. 061 854 68 95/94
fax 061 854 68 94
e-mail: dorota.kol@vp.pl

ANKIETA

Jestem pracownikiem naukowym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu i prowadzę badania dotyczące oceny jakości życia osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Proszę Państwa o wypełnienie ankiety, która posłuży jako materiał do wyżej wymienionych badań.

Informacje uzyskane na podstawie ankiety posłużą wyłącznie w celach naukowych.

1. Płeć

- a) Kobieta
- b) Mężczyzna

2. Wiek (w latach)

3. Waga (w kilogramach).....

4. Wzrost (w centymetrach).....

5. Wykształcenie

- a) niepełne podstawowe
- b) podstawowe
- c) zawodowe
- d) średnie
- e) wyższe

6. Miejsce zamieszkania (proszę podać nazwę miejscowości).....

- a) Miasto Poznań
- b) Miejscowość oddalona do 50 km od Poznania

c) Miejscowość oddalona powyżej 50 km od Poznania

7. Z kim Pan/Pani mieszka?

- a) Z rodziną
- b) Samotnie

8. Źródło utrzymania

- a) Praca zawodowa
- b) Renta z powodu choroby innej niż RZS
- c) Wcześniejsza emerytura z powodu choroby innej niż RZS
- d) Renta/emerytura na skutek RZS
- e) Na utrzymaniu

9. Praca

- a) pełen etat
- b) niepełny etat
- c) renta
- d) emerytura
- e) bezrobotny(a)

10. Jak długo choruje Pan/Pani na RZS (w latach).....

**11. Leki zażywane przed trafieniem do Poradni Tkanki Łącznej
(nazwa, dawka, okres zażywania)**

.....
.....
.....

12. Jak ocenilby Pan/Pani swoją sprawność ruchową

- a) doskonała
- b) bardzo dobra
- c) dobra
- d) niezbyt dobra
- e) zła

**13. Czy oprócz RZS choruje Pan/Pani na wymienione choroby współistniejące?
(podkreślić właściwe)**

TAK

NIE

- a) choroba niedokrwienna serca
- b) cukrzyca
- c) choroba układu oddechowego
- d) choroba układu nerwowego
- e) choroba układu pokarmowego
- f) nadciśnienie tętnicze
- g) choroba układu moczowego
- h) osteoporoza
- i) choroba zwyrodnieniowa stawów
- j) nowotwory złośliwe
- k) inne (jakie?)

14. Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy korzystał Pan/Pani z usług pielęgniarских lub rehabilitacyjnych? (domowych lub w gabinetach medycznych. Podkreślić właściwe)

TAK

NIE

15. Czy w ciągu ostatnich 6 miesięcy korzystała Pani/Pan z usług któregośkolwiek ze specjalisty (lekarza)? (Podkreślić właściwe)

TAK

NIE

- a) internisty
- b) lekarza rodzinnego
- c) gastroenterologa
- d) urologa
- e) psychiatry
- f) innego (jakiego?).....

16. Czy uczestnictwo w Terapeutycznym Programie Zdrowotnym przyczyniło się do poprawy jakości Pani/Pana życia? (podkreślić właściwe)

TAK

NIE

NIE MAM ZDANIA

Załącznik nr 7- Kwestionariusz HAQ-DI

Proszę zaznaczyć KRZYŻYKIEM (X) odpowiedź, która najlepiej opisuje Pana/Pani możliwości funkcjonowania w życiu codziennym w CIAGU MINIONEGO TYGODNIA

	Bez ZADNEJ trudności	Z PEWNA trudnością	Z DUŻĄ trudnością	NIEZDOLNY/A do zrobienia
UBIERANIE SIĘ I DBANIE O WYGLĄD				
<ul style="list-style-type: none"> ubrać się sam/sama, łącznie z zawiązaniem sznurowadeł zapięciem guzików? 				
<ul style="list-style-type: none"> Umyć sam/sama włosy? 				
WSTAWANIE				
Czy był(a) Pan/Pani w stanie: <ul style="list-style-type: none"> Wstać z krzesła bez poręczy? 				
<ul style="list-style-type: none"> Położyć się do łóżka i wstać? 				
JEDZENIE				
Czy był(a) Pan/ Pani w stanie: <ul style="list-style-type: none"> Pokroić mięso na talerzu? 				
<ul style="list-style-type: none"> Podnieść pełną filiżankę lub szklankę do ust? 				
<ul style="list-style-type: none"> Otworzyć nowy karton mleka? 				
CHODZENIE				
Czy był(a) Pan/Pani w stanie: <ul style="list-style-type: none"> Chodzić po płaskim terenie na zewnątrz? 				
<ul style="list-style-type: none"> Wejść po pięciu schodach? 				

Proszę zaznaczyć te POMOCE LUB PRZYRZĄDY, których zwykle używa Pan/Pani przy wykonywaniu wymienionych wyżej czynności:

- Laska
- Chodzik
- Kule
- Wózek inwalidzki
- Przyrządy używane do ubierania się (haczyk do zapinania guzików, przyrząd do podciągania zamka błyskawicznego, łyżka z długą rączką do butów itd.)
- Specjalnie przystosowane przybory do gotowania lub jedzenia
- Specjalne krzesło
- Inne

Proszę zaznaczyć te czynności, przy wykonywaniu, których zwykle potrzebuje Pan/Pani CZYJEJŚ POMOCY

- Ubieranie się i dbanie o wygląd
- Wstawanie
- Jedzenie
- Chodzenie

Proszę zaznaczyć odpowiedź, która najlepiej opisuje Pana/Pani możliwości funkcjonowania w życiu codziennym w CIĄGU MINIONEGO TYGODNIA

	Bez ZADNEJ trudności	Z PEWNĄ trudnością	Z DUŻĄ trudnością	NIEZDOLNY/A do zrobienia
HIGIENA				
Czy był(a) Pan/Pani w stanie:				
• Umyć się i wytrzeć?				
• Wykąpać się w wannie?				
• Usiąść na sedesie i wstać?				
SIĘGANIE				
Czy był(a) Pan/Pani w stanie:				
• Sięgnąć po około 2- kilogramowy przedmiot znajdujący się tuż nad Pana/Pani głową i zdjąć?				
• Schylić się, aby podnieść odzież z podłogi?				
CHWYTANIE				
Czy był(a) Pan/ Pani w stanie:				
• Otworzyć drzwi samochodu?				
• Otworzyć ponownie wcześniej otwarty słoik?				
• Odkręcić i zakręcić kran?				
CZYNNOŚCI				
Czy był(a) Pan/Pani w stanie:				
• Załatwić różne spray i robić zakupy?				
• Wsiąść do samochodu i wysiąść?				
• wykonać prace domowe, takie jak odkurzanie lub prace w ogrodzie?				

Proszę zaznaczyć te POMOCY LUB PRZYRZĄDY, których zwykle używa Pan/Pani przy wykonywaniu wymienionych wyżej czynności

- Podwyższony sedes
- Krzesło do wanny
- Otwieracz do słoików (wcześniej otwartych)
- Poręczy przy wannie
- Przybory z długą rączką do sięgania
- Przybory z długą rączką w łazience
- Inne

Proszę zaznaczyć te czynności, przy wykonywaniu których zwykle potrzebuje Pan/ Pani CZYJEJŚ POMOCY:

- Higiena
- Sięganie po coś
- Chwytnie i otwieranie czegoś
- Wykonywanie prac domowych

Załącznik nr 8- Kwestionariusz WHOQoL- Bref

WHOQOL- BREF

W tym kwestionariuszu pytamy się jak odczuwasz jakość swojego życia, zdrowia i innych dziedzin życiowych. Jeżeli nie jesteś pewien jaką dać odpowiedź, prosimy o wybór tej, która wydaje się najbardziej odpowiednia. Często będzie to ta, która jako pierwsza wydawała się najlepsza.

Proszę przy wypełnianiu tej ankiety wziąć pod uwagę swoje oczekiwania, nadzieje, zwyczaje, i to, co sprawia przyjemność. Zawsze pytamy się o Twoje odczucia w danej sferze życia w ostatnich 2 tygodniach.

Z góry dziękujemy za wypełnienie ankiety.

1. Jak zadowolony jesteś z jakości Twojego życia?

1. Bardzo niezadowolony
2. Niezadowolony
3. Ani zadowolony, ani niezadowolony
4. Zadowolony
5. Bardzo zadowolony

2. Jak zadowolony jesteś ze swojego zdrowia?

1. Bardzo niezadowolony
2. Niezadowolony
3. Ani zadowolony, ani niezadowolony
4. Zadowolony
5. Bardzo zadowolony

Powyższe pytania odnoszą się do tego, w jakim stopniu lub **jak bardzo odczuwałeś** pewne sprawy w ciągu ostatnich **2 tygodni**.

3. W jakim stopniu czujesz, że ból fizyczny ogranicza Ciebie w robieniu tego,

na co masz ochotę?

1. Wcale
2. Trochę
3. Dość mocno
4. Bardzo mocno
5. Niezwykle mocno

4. W jakim stopniu prowadzenie normalnego, codziennego życia zależy od zastosowanego leczenia?

1. Wcale
2. Trochę
3. Dość mocno
4. Bardzo mocno
5. Niezwykle mocno

5. Jak bardzo cieszysz się życiem?

1. Wcale
2. Trochę
3. Dość mocno
4. Bardzo mocno
5. Niezwykle mocno

6. W jakim stopniu odczuwasz, że Twoje życie ma sens, znaczenie?

1. Wcale
2. Trochę
3. Dość mocno
4. Bardzo mocno
5. Niezwykle mocno

7. Czy możesz się skupić?

1. Wcale
2. Trochę
3. Dość mocno
4. Bardzo mocno
5. Niezwykle mocno

8. Czy czujesz się bezpieczny w codziennym życiu?

1. Wcale
2. Trochę
3. Dość mocno
4. Bardzo mocno
5. Niezwykle mocno

9. Na ile zdrowa wydaje Ci się okolica, w której żyjesz?

1. Wcale
2. Trochę
3. Dość mocno
4. Bardzo mocno
5. Niezwykle mocno

Poniższe pytania odnoszą się do tego, w jakim stopniu odczuwałeś i byłeś zdolny do wykonywania rzeczy w ciągu **ostatnich 2 tygodni**.

10. Czy masz wystarczająco sił- „energii” do prowadzenia normalnego życia?

1. Wcale
2. Trochę
3. Dość mocno
4. Bardzo mocno
5. Niezwykle mocno

11. Na ile jesteś zdolny zaakceptować swój wygląd?

1. Wcale
2. Trochę
3. Średnio
4. W większości
5. Całkowicie

12. Czy masz wystarczająco dużo pieniędzy by zaspokoić swoje potrzeby?

1. Wcale
2. Trochę
3. Średnio
4. Prawie wystarczająco
5. Całkowicie wystarczająco

13. Na ile dostępne są informacje potrzebne do codziennego życia?

1. Wcale
2. Trochę
3. Średnio
4. W większości
5. Całkowicie

14. W jakim stopniu masz możliwość takiego spędzania wolnego czasu jakbyś chciał?

1. Wcale
2. Niewielkim
3. Średnim
4. Prawie wystarczającym
5. Całkowicie wystarczającym

15. W jakim stopniu możesz się poruszać?

1. Bardzo źle
2. Źle
3. Ani źle, ani dobrze
4. Dobrze
5. Bardzo dobrze

Poniższe pytania odnoszą się do tego **jak zadowolony i szczęśliwy** czuleś się w odniesieniu do różnych sfer swojego życia w ciągu **ostatnich 2 tygodni**.

16. Jak zadowolony jesteś ze swego snu?

1. Bardzo niezadowolony
2. Niezadowolony
3. Ani zadowolony, ani niezadowolony
4. Zadowolony
5. Bardzo zadowolony

17. Jak zadowolony jesteś ze swoich możliwości prowadzenia normalnego, codziennego życia?

1. Bardzo niezadowolony
2. Niezadowolony
3. Ani zadowolony, ani niezadowolony
4. Zadowolony
5. Bardzo zadowolony

18. Jak zadowolony jesteś ze swoich zdolności do pracy (nauki, zarobkowej lub niezarobkowej)?

1. Bardzo niezadowolony
2. Niezadowolony
3. Ani zadowolony, ani niezadowolony
4. Zadowolony
5. Bardzo zadowolony

19. Jak zadowolony jesteś z samego siebie?

1. Bardzo niezadowolony
2. Niezadowolony
3. Ani zadowolony, ani niezadowolony
4. Zadowolony
5. Bardzo zadowolony

20. Jak zadowolony jesteś ze swoich związków osobistych?

1. Bardzo zadowolony
2. Niezadowolony
3. Ani zadowolony, ani niezadowolony
4. Zadowolony
5. Bardzo zadowolony

21. Jak zadowolony jesteś ze swojego życia seksualnego?

1. Bardzo niezadowolony
2. Niezadowolony
3. Ani zadowolony, ani niezadowolony
4. Zadowolony
5. Bardzo zadowolony

22. Jak zadowolony jesteś ze wsparcia, które otrzymujesz od swoich przyjaciół, rodziny?

1. Bardzo niezadowolony
2. Niezadowolony
3. Ani zadowolony, ani niezadowolony
4. Zadowolony
5. Bardzo zadowolony

23. Jak zadowolony jesteś z warunków, w których mieszkasz?

1. Bardzo niezadowolony
2. Niezadowolony
3. Ani zadowolony, ani niezadowolony
4. Zadowolony
5. Bardzo zadowolony

24. Jak zadowolony jesteś z dostępności do opieki medycznej?

1. Bardzo niezadowolony
2. Niezadowolony
3. Ani zadowolony, ani niezadowolony
4. Zadowolony
5. Bardzo zadowolony

25. Czy zadowolony jesteś ze swojej możliwości przemieszczania się?

1. Bardzo niezadowolony
2. Niezadowolony
3. Ani zadowolony, ani niezadowolony
4. Zadowolony
5. Bardzo zadowolony

Poniższe pytanie odnosi się do tego jak często odczuwałeś pewne rzeczy, odczuwałeś pewne stany w ciągu **ostatnich 2 tygodni**.

26. Jak często przeżywasz nieprzyjemne nastroje takie jak: smutek, chandra, lęk, przygnębienie?

1. Nigdy
2. Rzadko
3. Dość często
4. Bardzo często
5. Zawsze

Załącznik nr 9- Farmakoterapia pacjentów leczonych S-LMPCh

Pacjent	Rodzaj terapii	Substancja czynna	Nazwa handlowa	Cena za opakowanie (PLN)	Liczba tabl. w opakowaniu/dawka	Cena za tabl./amp.	Częstość zażywania	Okres zażywania (dni)	Koszt	Koszt terapii PLN
1	Podstawowa	Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./ 15 ml	18,49	1/ tydz.	210	554,70	<u>571,41</u>
		Metotreksat 25	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./ 10 mg	0,78	2,5/ tydz.	60	16,71	
	Uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	300	2,57	<u>521,61</u>
		ketoprofen	Febrofen	14,37	20 kaps/ 200 mg	0,72	1/ dzień	30	21,60	
		ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/ 150 mg	0,65	2/ dzień	90	117,00	
		Omeprazol	Polprazol	25,98	28 kaps./ 20 mg	0,93	2/ dzień	60	111,34	
		omeprazol	Helicid	21,22	28kaps./ 20mg.	0,76	1/ dzień	210	159,60	
diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./ 100 mg	0,73	1/ dzień	150	109,50			
2	Podstawowa	Metotreksat 10	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1/ tydz.	210	23,40	<u>593,95</u>
		Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./ 15 ml	18,49	1/ tydz.	216	570,55	
	Uzupełniająca	podstawowa	nimesil	16,12	30saszetek/100mg	0,53	1/ tydz.	22	1,66	<u>33,33</u>
		Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	150	1,29	
		diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./ 100 mg	0,72	1/ dzień	90	9,26	
		ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/ 150 mg	0,65	1/ dzień	15	9,75	
omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./ 20 mg	0,76	1/ dzień	15	11,37			
3	podstawowa	Metotreksat 20	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2/ tydz.	150	33,42	<u>476,29</u>
		Metotreksat 25	Metoject	18,67	1 amp./ 25 ml	18,67	1/ tydz.	165	440,08	
		cyklosporyna	Sandimmun Neoral	139,50	50 kaps./50 mg	2,79	1/ dzień	7	2,79	
	Uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	192	1,65	<u>251,25</u>
		naproxen	Pabi- Naproxen	12,94	20 tabl./500 mg	0,65	2/ dzień	192	249,60	

4	podstawowa	Metotreksat 20	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2/tydz.	140	31,20	<u>603,67</u>
		Metotreksat 25	Metoject	18,67	1 amp./10 ml	18,67	1/tydz.	195	520,09	
		Bursztynian metyloprednizolonu	metypred	6,63	30 tabl/4mg.	0,22	1/dzień	237	52,38	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz.	196	20,16	<u>323,40</u>
		diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./100 mg	0,72	1/dzień	171	123,12	
omeprazol		Helicid	21,22	28 kaps./20 mg	0,76	1/dzień	237	180,12		
5	podstawowa	Metotreksat 10	Metoject	18,37	1 amp./10 ml	18,37	1/tydz.	296	776,79	<u>776,79</u>
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz.	187	1,60	<u>649,00</u>
		Bursztynian metyloprednizolonu	metypred	6,63	30 tabl/4mg.	0,22	1/dzień	260	57,20	
		ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/150 mg	0,65	1/dzień	260	169,00	
		omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./20 mg	0,76	1/dzień	260	197,60	
Cholekalcyferol, wapń	Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	1/dzień	260	223,60			
6	podstawowa	Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./10 ml	18,49	1/tydz.	60	158,49	<u>158,49</u>
7	podstawowa	Metotreksat 15	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1,5/tydz.	22	3,68	<u>88,64</u>
		Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./10 ml	18,49	1/tydz.	31	81,88	
		Bursztynian metylopredniz	metypred	6,63	30 tabl/4mg.	0,22	1/dzień	14	3,08	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz.	14	0,12	<u>27,98</u>
		diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./100 mg	0,72	1/dzień	14	10,13	
		Omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./20 mg	0,76	1/dzień	14	10,61	
		Naproxen	Pabi- Naproxen	12,94	20 tabl./500 mg	0,65	1/dzień	11	7,12	

8	podstawowa	Metotreksat 25	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2,5/tydz.	188	52,37	<u>459,17</u>
		Metotreksat 25	Metoject	18,67	1 amp./10 ml	18,67	1/tydz.	141	376,07	
		Sól sodowa diklofenaku	Majamil	6,68	30 tabl/50mg	0,22	2/dzień	69	30,73	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz.	270	2,31	<u>225,64</u>
		Omeprazol	Polprazol	11,58	14 kaps./10 mg	0,83	1/dzień	270	223,33	
9	podstawowa	Metotreksat 15	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1,5/tydz.	258	43,12	<u>209,53</u>
		Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./10 ml	18,49	1/tydz.	63	166,41	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz.	258	2,21	<u>670,11</u>
		ketoprofen	Febrofen	14,37	20 kaps/200 mg	0,72	1/dzień	321	230,64	
		omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./20 mg	0,76	1/dzień	131	99,28	
Cholekalcyferol, wapń	Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	3/dzień	131	337,98			
10	podstawowa	Metotreksat 15	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1,5/tydz.	203	33,93	<u>509,10</u>
		Metotreksat 20	Metoject	18,60	1 amp./10 ml	18,60	1/tydz.	153	406,52	
		Bursztynian metylopredniz	metypred	6,63	30 tabl/4mg.	0,22	1/dzień	304	66,88	
		Sól sodowa diklofenaku	Majamil	1,47	30 kaps./50mg	0,05	1/dzień	35	1,75	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz.	304	2,61	<u>494,32</u>
		ketoprofen	Febrofen	14,37	20 kaps/200 mg	0,72	1/dzień	304	218,88	
		omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./20 mg	0,76	1/dzień	360	272,83	
11	podstawowa	Metotreksat 10	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1/tydz.	90	10,03	<u>349,58</u>
		Metotreksat 10	Metoject	18,37	1 amp./10 ml	18,37	1/tydz.	120	314,91	
		Bursztynian metylopredniz	metypred	6,63	30 tabl/4mg.	0,22	1/dzień	112	24,64	
		Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz.	202	1,73	<u>16,13</u>
		diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./100 mg	0,72	1/dzień	20	14,40	

12	podstawowa	Metotreksat 20	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2/tydz.	102	22,73	<u>623,58</u>
		Metotreksat 20	Metoject	18,60	1 amp./10 ml	18,60	1/tydz	117	310,88	
		Meloksykam	Movalis	21,39	20 tabl./15 mg.	1,07	1/dzień	271	289,97	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz.	300	2,57	<u>295,49</u>
		Cholekalcylferol, wapń	Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	2/dzień	146	251,12	
		Omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./20 mg	0,76	1/dzień	55	41,80	
13	podstawowa	Metotreksat 25	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2,5/tydz.	131	36,49	<u>461,12</u>
		Metotreksat 25	Metoject	18,67	1 amp./10 ml	18,67	1/tydz	150	400,07	
		Bursztynian metylopredniz	metypred	6,63	30 tabl/4mg.	0,22	1/dzień	112	24,64	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz.	270	2,31	<u>383,01</u>
		ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/150 mg	0,65	1/dzień	270	175,50	
		Omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./20 mg	0,76	1/dzień	270	205,20	
14	podstawowa	Metotreksat 25	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2,5/tydz.	144	40,11	<u>497,14</u>
		Metotreksat 20	Metoject	18,60	1 amp./10 ml	18,60	1/tydz	172	457,03	
	uzupełniająca	ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/150 mg	0,65	1/dzień	300	195,00	<u>423,00</u>
		Omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./20 mg	0,76	1/dzień	300	228,00	
15	podstawowa	Metotreksat 10	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1/tydz.	102	11,36	<u>701,29</u>
		Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./10 ml	18,49	1/tydz	67	176,97	
		Sulfasalazyna	Sulfasalazin EN	27,86	50 tabl./500 mg	0,56	4/dzień	229	512,96	
	uzupełniająca	Omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./20 mg	0,76	1/dzień	138	104,88	<u>104,88</u>
16		Metotreksat 20	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2/tydz.	102	11,36	<u>546,79</u>

		Metotreksat 20	Metoject	18,60	1 amp./ 10 ml	18,60	1/ tydz	201	534,08	833,52	
		Sól sodowa diklofenaku	Majamil	1,47	30 kaps./50m g	0,05	1/ dzień	27	1,35		
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	322	2,76		
		diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./ 100 mg	0,72	1/ dzień	322	231,84		
		Omeprazol	Polprazol	25,98	28 kaps./20 mg	0,93	2/ dzień	322	598,92		
17	podstawowa	Metotreksat 15	Methotrexat- Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1,5 /tydz .	215	39,93	232,75	
		Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./ 10 ml	18,49	1/ tydz	73	192,82		
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	328	2,81	1429,61	
		omeprazol	Ortanol	18,61	14 kaps./20 mg	1,33	1/ dzień	328	436,24		
		Cholekalcyfe- rol, wapń	Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	2/ dzień	328	564,16		
		ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/ 150 mg	0,65	2/ dzień	328	426,40		
	18	podstawowa	Metotreksat 20	Methotrexat- Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2/ tydz.	55	12,26	546,34
			Metotreksat 20	Metoject	18,60	1 amp./ 10 ml	18,60	1/ tydz	201	534,08	
uzupełniająca		Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	205	1,76	782,67	
		Omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./ 20 mg	0,76	1/ dzień	250	190,00		
		Cholekalcyfe- rol, wapń	Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	2/ dzień	254	436,88		
		diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./ 100 mg	0,73	1/ dzień	211	154,03		
19	podstawowa	Metotreksat 15	Methotrexat- Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1,5/ tydz.	191	31,92	380,59	
		Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./ 10 ml	18,49	1 /tydz	132	348,66		
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1 /tydz .	224	1,92	471,16	
		omeprazol	Ortanol	18,61	14 kaps./20 mg	1,33	1/ dzień	128	170,24		
		naproxen	Pabi- Naproxen	12,94	20 tabl./500 mg	0,65	2/ dzień	230	299,00		

20	podstawowa	Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./ 10 ml	18,49	1/ tydz	178	470,17	<u>470,17</u>
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	178	1,53	<u>1,53</u>
21	podstawowa	Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./ 10 ml	18,49	1/ tydz.	230	607,52	<u>621,45</u>
		Metotreksat 25	Methotrexat- Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2,5/ tydz.	125	13,93	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1 /tydz .	277	2,37	<u>709,73</u>
		ketoprofen	Febrofen	14,37	20 kaps/ 200 mg	0,72	1/ dzień	205	147,60	
		ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/ 150 mg	0,65	2/ dzień	100	130,00	
		Omeprazol	Polprazol	25,98	28 kaps./20 mg	0,93	2/ dzień	112	208,32	
	omeprazol	Helicid	21,22	28kaps./2 0mg.	0,76	1/ dzień	203	154,28		
	diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./ 100 mg	0,73	1/ dzień	92	67,16		
22	podstawowa	Metotreksat 20	Methotrexat- Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2/ tydz.	58	12,93	<u>493,02</u>
		Metotreksat 25	Metoject	18,67	1 amp./ 10 ml	18,67	1/ tydz.	180	480,08	
		cyklosporyna	Sandimmun Neoral	139,50	50 kaps./10 mg	2,79	1/ dzień	102	284	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	203	1,74	<u>357,24</u>
		naproxen	Pabi- Naproxen	12,94	20 tabl./500 mg	0,65	2/ dzień	55	71,50	
23	podstawowa	Metotreksat 20	Methotrexat- Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2/ tydz.	112	24,96	<u>646,63</u>
		Metotreksat 25	Metoject	18,67	1 amp./ 10 ml	18,67	1/ tydz.	225	600,11	
		Bursztynian metylopredniz	metypred	6,63	30 tabl/4mg.	0,22	1/ dzień	98	21,56	
	Uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	242	2,07	<u>74,25</u>
		diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./ 100 mg	0,73	1/ dzień	100	7,30	

		omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./ 20 mg	0,76	1/ dzień	57	43,32	
24	podstawowa	Metotreksat 10	Metoject	18,37	1 amp./ 10 ml	18,37	1/ tydz.	198	519,61	<u>552,61</u>
		Bursztynian metyloprednizolonu	metypred	6,63	30 tabl/4mg.	0,22	1/ dzień	150	33,00	
	uzupełniająca	ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/ 150 mg	0,65	1/ dzień	100	65,00	<u>307,64</u>
		Omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./ 20 mg	0,76	1/ dzień	59	44,84	
		Cholekalfcyferol, wapń	Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	1/ dzień	230	197,80	
25	Podstawowa	Metotreksat 15	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1,5/ tydz.	236	39,45	<u>311,52</u>
		Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./ 15 ml	18,49	1/ tydz	103	272,07	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	254	2,18	<u>607,42</u>
		omeprazol	Ortanol	18,61	14 kaps./20 mg	1,33	1/ dzień	328	436,24	
		naproxen	Pabi- Naproxen	12,94	20 tabl./500 mg	0,65	2/ dzień	130	169,00	
26	Podstawowa	Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./ 15 ml	18,49	1/ tydz.	222	586,39	<u>623,06</u>
		Metotreksat 25	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2,5/ tydz.	130	36,67	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	267	2,28	<u>382,22</u>
		ketoprofen	Febrofen	14,37	20 kaps/ 200 mg	0,72	1/ dzień	230	23,65	
		ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/ 150 mg	0,65	2/ dzień	81	105,30	
		Omeprazol	Polprazol	25,98	28 kaps./20 mg	0,93	2/ dzień	82	152,52	
		Omeprazol	Helicid	21,22	28kaps./2 0mg.	0,76	1/ dzień	55	41,80	
diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./ 100 mg	0,73	1/ dzień	79	57,67			
27	podstawowa	Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./ 10 ml	18,49	1/ tydz	162	427,91	<u>427,91</u>
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	152	1,30	<u>1,30</u>

28	Podstawowa	Metotreksat 25	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2,5 /tydz	150	41,78	<u>566,63</u>
		Metotreksat 20	Metoject	18,60	1 amp./10 ml	18,37	1/tydz	200	524,85	
	Uzupełniająca	ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps./150 mg	0,65	1/dzień	244	158,60	<u>311,36</u>
		Omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./20 mg	0,76	1/dzień	201	152,76	
29	podstawowa	Metotreksat 20	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2/tydz.	190	42,34	<u>465,51</u>
		Metotreksat 20	Metoject	18,60	1 amp./10 ml	18,60	1/tydz	115	305,57	
		Sulfasalazyna	Sulfasalazin EN	27,86	50 tabl./500 mg	0,56	3/dzień	70	117,60	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz.	260	2,22	<u>246,42</u>
		diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./100 mg	0,72	1/dzień	210	151,20	
		Omeprazol	Polprazol	25,98	28 kaps./20 mg	0,93	2/dzień	50	93,00	
30	podstawowa	Metotreksat 10	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1/tydz.	141	15,71	<u>565,03</u>
		Metotreksat 15	Metoject	18,37	1 amp./10 ml	18,37	1/tydz.	205	537,97	
		nimesulid	nimesil	16,12	30saszete k/100mg	0,53	1/tydz.	150	11,35	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz.	250	2,14	<u>335,70</u>
		diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./100 mg	0,72	1/dzień	198	142,56	
		Ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps./150 mg	0,65	1/dzień	100	65,00	
		omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./20 mg	0,75	1/dzień	168	126,00	
	31	podstawowa	Metotreksat 20	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2/tydz.	98	21,84
Metotreksat 25			Metoject	18,67	1 amp./10 ml	18,67	1/tydz.	206	549,43	
Bursztynian metylopredniz			metypred	6,63	30 tabl/4mg.	0,22	1/dzień	140	30,80	
Kwas foliowy			Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz.	260	2,22	<u>282,72</u>
Diklofenak			Dicloberl retard	14,47	20 kaps./100 mg	0,72	1/dzień	150	108,00	
omeprazol			Helicid	21,22	28 kaps./20 mg	0,75	1/dzień	230	172,50	
32		Metotreksat 20	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2/tydz.	100	22,28	<u>686,56</u>

		Metotreksat 20	Metoject	18,60	1 amp./ 10 ml	18,60	1/ tydz	250	664,28	
		Sulfasalazyna	Sulfasalazin EN	27,86	50 tabl./500 mg	0,56	2/ dzień	40	44,80	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	300	2,57	
		diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./ 100 mg	0,72	1/ dzień	250	180,00	<u>634,55</u>
		Omeprazol	Polprazol	25,98	28 kaps./20 mg	0,93	2/ dzień	243	451,98	
33	podstawowa	Metotreksat 20	Methotrexat- Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2/ tydz.	100	22,28	<u>293,64</u>
		Metotreksat 20	Metoject	18,60	1 amp./ 10 ml	18,60	1/ tydz	53	140,82	
		Meloksykam	Movalis	21,39	20 tabl./15 mg.	1,07	1/ dzień	122	130,54	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	200	1,71	<u>497,71</u>
		Cholekalcyfe- rol, wapń	Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	2/ dzień	200	344,00	
		Omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./ 20 mg	0,76	1/ dzień	200	152,00	
34	podstawowa	Metotreksat 25	Methotrexat- Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2,5/ tydz.	90	25,07	<u>189,47</u>
		Metotreksat 25	Metoject	18,67	1 amp./ 10 ml	18,67	1 /tydz	59	157,36	
		Bursztynian metylopredniz	metypred	6,63	30 tabl/4mg.	0,22	1/ dzień	32	7,04	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	100	0,85	<u>108,11</u>
		ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/ 150 mg	0,65	1/ dzień	82	53,30	
		Omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./ 20 mg	0,76	1/ dzień	71	53,96	
35	Podstawo- wa	Metotreksat 10	Metoject	18,37	1 amp./ 10 ml	18,37	1/ tydz.	139	364,77	<u>371,15</u>
		Bursztynian metylopredniz	metypred	6,63	30 tabl/4mg.	0,22	1/ dzień	29	6,38	
	Uzupełniaj- -ąca	Omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./ 20 mg	0,76	1/ dzień	147	111,72	<u>240,72</u>
		Cholekalcyfe- rol, wapń	Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	1/ dzień	150	129,00	
36	Podstawo- wa	Metotreksat 15	Methotrexat- Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1,5/ tydz.	150	25,07	<u>289,21</u>
		Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./ 10 ml	18,49	1/ tydz.	100	264,14	
			Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	200	1,71

36		ketoprofen	Febrofen	14,37	20 kaps/ 200 mg	0,71	1/ dzień	200	142,00	
		omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./ 20 mg	0,75	1/ dzień	132	99,00	
		Cholekalcyferol, wapń	Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	2/ dzień	132	227,04	
37	podstawowa	Metotreksat 10	Methotrexat- Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1/ tydz.	59	6,57	<u>418,67</u>
		Metotreksat 10	Metobject	18,37	1 amp./ 10 ml	18,37	1/ tydz	151	396,26	
		Bursztynian metylopredniz	metypred	6,63	30 tabl/4mg.	0,22	1/ dzień	72	15,84	
	Uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	200	1,71	<u>137,79</u>
		diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./ 100 mg	0,72	1/ dzień	189	136,08	
38	Podstawowa	Metotreksat 15	Methotrexat- Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1,5 /tydz	120	20,05	<u>387,20</u>
		Metotreksat 15	Metobject	18,49	1 amp./ 10 ml	18,49	1/ tydz	139	367,15	
	uzupełniająca	omeprazol	Ortanol	18,61	14 kaps./20 mg	1,33	1/ dzień	140	186,20	<u>447,48</u>
		naproxen	Pabi- Naproxen	12,94	20 tabl./500 mg	0,65	2/ dzień	200	260,00	
		Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	150	1,28	
39	podstawowa	Metotreksat 10	Metobject	18,37	1 amp./ 10 ml	18,37	1/ tydz.	82	215,19	<u>229,71</u>
		Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	180	1,54	
		Bursztynian metylopredniz	metypred	6,63	30 tabl/4mg.	0,22	1/ dzień	59	12,98	
	uzupełniająca	ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/ 150 mg	0,65	1/ dzień	167	108,55	<u>253,01</u>
		Omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./ 20 mg	0,76	1/ dzień	26	19,76	
		Cholekalcyferol, wapń	Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	1/ dzień	145	124,70	
40	Podstawowa	Metotreksat 15	Methotrexat- Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1,5 /tydz	236	39,45	<u>311,52</u>
		Metotreksat 15	Metobject	18,49	1 amp./ 15 ml	18,49	1/ tydz	103	272,07	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	254	2,18	<u>607,42</u>
		omeprazol	Ortanol	18,61	14 kaps./20 mg	1,33	1/ dzień	328	436,24	
		naproxen	Pabi- Naproxen	12,94	20 tabl./500 mg	0,65	2/ dzień	130	169,00	

41	Podstawowa	Metotreksat 20	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2/tydz.	89	19,83	<u>473,24</u>
		Metotreksat 25	Metoject	18,67	1 amp./10 ml	18,67	1/tydz.	170	453,41	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz.	222	1,90	<u>170,80</u>
		diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./100 mg	0,72	1/dzień	170	122,40	
		omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./20 mg	0,75	1/dzień	62	46,50	
42	Podstawowa	Metotreksat 10	Metoject	18,37	1 amp./10 ml	18,37	1/tydz.	190	498,61	<u>539,53</u>
		Bursztynian	metypred	6,63	30 tabl/4mg.	0,22	1/dzień	186	40,92	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz.	213	1,82	<u>371,57</u>
		ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/150 mg	0,65	1/dzień	195	126,75	
		omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./20 mg	0,76	1/dzień	150	114,00	
Cholekalfcyferol, wapń		Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	1/dzień	150	129,00		
43	Podstawowa	Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./10 ml	18,49	1/tydz.	55	145,27	<u>155,18</u>
		Metotreksat 25	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2,5/tydz.	89	9,91	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz.	143	1,22	<u>515,93</u>
		ketoprofen	Febrofen	14,37	20 kaps/200 mg	0,72	1/dzień	56	40,32	
		ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/150 mg	0,65	2/dzień	92	119,60	
		Omeprazol	Polprazol	25,98	28 kaps./20 mg	0,93	2/dzień	100	186,00	
		omeprazol	Helicid	21,22	28kaps./20mg.	0,76	1/dzień	200	152,00	
diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./100 mg	0,73	1/dzień	23	16,79			
44	podstawowa	Metotreksat 25	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2,5/tydz.	90	25,07	<u>189,47</u>
		Metotreksat 25	Metoject	18,67	1 amp./10 ml	18,67	1/tydz.	59	157,36	
		Bursztynian metylopredniz	metypred	6,63	30 tabl/4mg.	0,22	1/dzień	32	7,04	
	Uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz.	100	0,85	<u>108,11</u>
		ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/150 mg	0,65	1/dzień	82	53,30	

		Omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./ 20 mg	0,76	1/ dzień	71	53,96	
45	Podstawo- wa	Metotreksat 15	Methotrexat- Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1,5/ tydz.	98	10,92	
		Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./ 10 ml	18,49	1/ tydz.	110	290,55	<u>301,47</u>
	uzupełni- ająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	200	1,71	<u>1,71</u>
46	Podstawo- wa	Metotreksat 15	Methotrexat- Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1,5/ tydz.	236	39,45	<u>311,52</u>
		Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./ 15 ml	18,49	1 /tydz	103	272,07	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	254	2,18	<u>607,42</u>
		omeprazol	Ortanol	18,61	14 kaps./20 mg	1,33	1/ dzień	328	436,24	
		naproxen	Pabi- Naproxen	12,94	20 tabl./500 mg	0,65	2/ dzień	130	169,00	
47	Podstawo- wa	Metotreksat 20	Methotrexat- Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2/ tydz.	82	18,27	<u>373,00</u>
		Metotreksat 25	Metoject	18,67	1 amp./ 10 ml	18,67	1/ tydz.	133	354,73	
	Uzupełnia- jąca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	143	1,22	<u>66,02</u>
		diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./ 100 mg	0,72	1/ dzień	90	64,80	
48	podstawowa	Metotreksat 25	Methotrexat- Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2,5/ tydz.	90	25,07	<u>189,47</u>
		Metotreksat 25	Metoject	18,67	1 amp./ 10 ml	18,67	1/ tydz	59	157,36	
		Bursztynian metylpredniz	metypred	6,63	30 tabl/4mg.	0,22	1/ dzień	32	7,04	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	100	0,85	<u>198,11</u>
		ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/ 150 mg	0,65	1/ dzień	82	53,30	
		Omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./ 20 mg	0,76	1/ dzień	71	53,96	
49	Podstawo- wa	Metotreksat 10	Metoject	18,37	1 amp./ 10 ml	18,37	1/ tydz.	243	637,70	<u>637,70</u>
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	200	1,71	<u>238,67</u>
		omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./ 20 mg	0,76	1/ dzień	176	133,76	
		Cholekalcyfe- rol, wapń	Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	1/ dzień	120	103,20	

50	podstawowa	Metotreksat 20	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2/tydz.	89	19,83	<u>573,01</u>
		Metotreksat 25	Metoject	18,67	1 amp./10 ml	18,67	1/tydz.	130	346,72	
		cyklosporyna	Sandimmun Neoral	139,50	50 kaps./10 mg	2,79	1/dzień	74	206,46	
	Uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz.	150	1,28	<u>1,28</u>
51	Podstawowa	Metotreksat 15	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1,5/tydz.	236	39,45	<u>311,52</u>
		Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./15 ml	18,49	1/tydz	103	272,07	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz.	254	2,18	<u>607,42</u>
		omeprazol	Ortanol	18,61	14 kaps./20 mg	1,33	1/dzień	328	436,24	
		naproxen	Pabi- Naproxen	12,94	20 tabl./500 mg	0,65	2/dzień	130	169,00	
52	podstawowa	Metotreksat 10	Metoject	18,37	1 amp./10 ml	18,37	1/tydz.	49	128,59	<u>145,31</u>
		Bursztynian metyloprednizolonu	metypred	6,63	30 tabl/4mg.	0,22	1/dzień	76	16,72	
	uzupełniająca	ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/150 mg	0,65	1/dzień	90	58,50	<u>181,80</u>
		Omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./20 mg	0,76	1/dzień	100	76,00	
		Cholekalfcyferol, wapń	Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	1/dzień	55	47,30	
53	Podstawowa	Metotreksat 25	Metoject	18,67	1 amp./10 ml	18,67	1/tydz	59	157,36	<u>164,40</u>
		Bursztynian metylopredniz	metypred	6,63	30 tabl/4mg.	0,22	1/dzień	32	7,04	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz.	100	0,85	<u>108,11</u>
		ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/150 mg	0,65	1/dzień	82	53,30	
		Omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./20 mg	0,76	1/dzień	71	53,96	
54	Podstawowa	Metotreksat 25	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2,5/tydz.	90	25,07	<u>189,47</u>
		Metotreksat 25	Metoject	18,67	1 amp./10 ml	18,67	1/tydz	59	157,36	

54		Bursztynian metyloprednizolonu	metypred	6,63	30 tabl/4mg.	0,22	1/ dzień	32	7,04	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	100	0,85	
		ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/ 150 mg	0,65	1/ dzień	82	53,30	<u>108,11</u>
		Omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./ 20 mg	0,76	1/ dzień	71	53,96	
55	Podstawowa	Metotreksat 15	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1,5/ tydz.	236	39,45	<u>311,52</u>
		Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./ 15 ml	18,49	1/ tydz	103	272,07	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	254	2,18	<u>607,42</u>
		omeprazol	Ortanol	18,61	14 kaps./20 mg	1,33	1/ dzień	328	436,24	
		naproxen	Pabi- Naproxen	12,94	20 tabl./500 mg	0,65	2/ dzień	130	169,00	
56	podstawowa	Metotreksat 15	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1,5/ tydz	65	10,86	<u>417,64</u>
		Metotreksat 15	Metoject	18,49	1 amp./ 10 ml	18,49	1/ tydz.	154	406,78	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	187	1,60	<u>325,74</u>
		omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./ 20 mg	0,75	1/ dzień	204	153,00	
		Cholekalcyferol, wapń	Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	1/ dzień	199	171,14	
57	podstawowa	Metotreksat 20	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2/ tydz.	78	17,38	<u>595,23</u>
		Metotreksat 25	Metoject	18,67	1 amp./ 10 ml	18,67	1/ tydz.	179	477,41	
		cyklosporyna	Sandimmun Neoral	139,50	50 kaps./10 mg	2,79	1/ dzień	36	100,44	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/ tydz.	204	1,74	<u>1,74</u>
SUMA	Leczenie podstawowe ($\bar{X} \pm SEM$)			24187,64 (424,34 \pm 22,65)					43357,78 (760,66\pm31,01)	
	Leczenie uzupełniające ($\bar{X} \pm SEM$)			19170,14 (336,31 \pm 36,02)						

Załącznik nr 10- Farmakoterapia pacjentów leczonych B-LMPCh

<i>Pacjent</i>	<i>Rodzaj terapii</i>	<i>Substancja czynna</i>	<i>Nazwa handlowa</i>	<i>Cena za opakowanie (PLN)</i>	<i>Liczba tabl. . w opakowaniu/dawka</i>	<i>Cena za tabl./amp.</i>	<i>Częstość zażywania</i>	<i>Okres zażywania (dni)</i>	<i>Koszt</i>	<i>Koszt terapii</i>
1	Podstawowa	etanercept	Enbrel	3919,14	4amp./50mg	979,78	1/tydz.	304	42550,44	<u>42550,44</u>
2	Podstawowa	etanercept	Enbrel	3919,14	4amp./50mg	979,78	1/tydz.	121	16936,19	<u>16936,19</u>
3	podstawowa	etanercept	Enbrel	3919,14	4amp./50mg	979,78	1/tydz.	316	44230,06	<u>44230,06</u>
4	podstawowa	etanercept	Enbrel	3919,14	4amp./50mg	979,78	1/tydz.	354	49548,87	<u>49580,51</u>
		Metotreksat 10	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10mg	0,78	1/tydz.	284	31,64	
	Uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl./5mg	0,06	1/tydz.	284	2,43	<u>206,91</u>
		diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./100mg	0,72	1/dzień	284	204,48	
5	podstawowa	etanercept	Enbrel	3919,14	4 amp./50mg	979,78	1/tydz.	40	5598,74	<u>5603,19</u>
		Metotreksat 10	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10mg	0,78	1/tydz.	40	4,45	
6	podstawowa	adalimumab	Humira	4707,56	2 amp./40mg	2353,78	1/2 tyg.	142	23874,25	<u>23921,31</u>
		Bursztynian metylopre	metypred	6,63	30 tabl./4mg	0,22	1/dzień	142	31,24	
		Metotreksat 10	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10mg	0,78	1/tydz.	142	15,82	
			naproxen	Pabi-Naproxen	12,94	20 tabl./500mg	0,65	2/dzień	142	184,60

		Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/ 5 mg	0,06	1/tydz .	142	8,52	
		Cholekalcy fe-rol, wapń	Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	1/dzień	142	122,12	
	podstawowa	etanercept	Enbrel	3919,14	4 amp./50 mg	979,78	1/tydz .	30	4199,05	<u>4202,39</u>
		Metotreksa t 10	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1/tydz .	30	3,34	
8	podstawowa	adalimumab	Humira	4707,56	2 amp./40 mg	2353,78	1/2 tyg.	53	8910,73	<u>9302,42</u>
		Metotreksa t 25	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	2,5/tydz.	233	64,90	
		Sól sodowa diklofenaku	Majamil	6,68	30 tabl/50mg	0,22	2/dzień	153	67,32	
		cyklosporyna	Sandimmun Neoral	139,50	50 kaps./10	2,79	1/dzień	93	259,47	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/5 mg	0,06	1/tydz .	136	1,16	<u>118,39</u>
		ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps/150 mg	0,65	1/dzień	97	63,05	
Cholekalcy fe-rol, wapń		Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	1/dzień	63	54,18		
9	podstawowa	Metotreksa t 15	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1,5/tydz.	145	24,23	<u>24778,00</u>
		adalimumab	Humira	4707,56	2 amp./40 mg	2353,78	1/2 tyg.	145	24378,43	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/5 mg	0,06	1/tydz .	145	1,24	
		Cholekalcy fe-rol, wapń	Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	3/dzień	145	374,10	
10	podstawowa	Metotreksa t 15	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1,5/tydz.	207	34,59	<u>34847,25</u>
		adalimumab	Humira	4707,56	2 amp./40 mg	2353,78	1/2 tyg.	207	34802,31	
		Sól sodowa diklofenaku	Majamil	1,47	30 kaps./50 mg	0,05	1/dzień	207	10,35	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl/5 mg	0,06	1/tydz .	207	12,42	<u>169,74</u>
		omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./20 mg	0,76	1/dzień	207	157,32	
11		Metotreksa t 10	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1/tydz .	311	34,65	<u>33728,49</u>

	podstawowa	adalimumab	Humira	4707,56	2 amp./40 mg	2353,78	1/2 tyg.	200	33625,42	<u>204,81</u>
		Bursztynian metyloprednizolonu	metypred	6,63	30 tabl./4mg	0,22	1/dzień	311	68,42	
		Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl./5 mg	0,06	1/tydz.	311	2,66	
		ketoprofen	Bi-profenid	13,07	20 kaps./150 mg	0,65	1/dzień	311	202,15	
12	podstawowa	Metotreksat 15	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1,5/tydz.	350	58,50	<u>49047,50</u>
		etanercept	Enbrel	3919,14	4amp./50mg	979,78	1/tydz.	350	48989,00	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl./5 mg	0,06	1/tydz.	350	3,00	<u>1172,00</u>
		Cholekalcyfe-rol, wapń	Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	3/dzień	350	903,00	
		Omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./20 mg	0,76	1/dzień	350	266,00	
13	podstawowa	etanercept	Enbrel	3919,14	4amp./50mg	979,78	1/tydz.	64	8957,98	<u>8957,98</u>
14	podstawowa	etanercept	Enbrel	3919,14	4amp./50mg	979,78	1/tydz.	100	13996,95	<u>13996,95</u>
15	podstawowa	etanercept	Enbrel	3919,14	4amp./50mg	979,78	1/tydz.	316	44230,06	<u>44230,06</u>
16	podstawowa	etanercept	Enbrel	3919,14	4amp./50mg	979,78	1/tydz.	354	49548,87	<u>49580,51</u>
		Metotreksat 10	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1/tydz.	284	31,64	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl./5 mg	0,06	1/tydz.	284	2,43	<u>206,91</u>
		diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./100 mg	0,72	1/dzień	284	204,48	
17		Metotreksat 15	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1,5/tydz.	150	25,07	<u>5623,81</u>

	podstawowa	etanercept	Enbrel	3919,14	4amp./50mg	979,78	1/tydz.	40	5598,74	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl./5 mg	0,06	1/tydz.	150	1,28	<u>283,68</u>
		Cholekalcy fe-rol, wapń	Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	3/dzień	80	206,40	
Omeprazol	Helicid	21,22	28 kaps./20 mg	0,76	1/dzień	100	76,00			
18	podstawowa	Metotreksat 15	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1,5/tydz.	142	23,73	<u>23897,78</u>
		adalimumab	Humira	4707,56	2 amp./40 mg	2353,78	1/2 tyg.	142	23874,05	
	uzupełniająca	Cholekalcy fe-rol, wapń	Vitrum Calcium 600+ D400	25,88	30 tabl.	0,86	3/dzień	142	366,36	<u>471,23</u>
		Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl./5 mg	0,06	1/tydz.	142	1,21	
		diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./100 mg	0,73	1/dzień	142	103,66	
19	podstawowa	etanercept	Enbrel	3919,14	4amp./50mg	979,78	1/tydz.	30	4199,05	<u>4199,05</u>
20	podstawowa	etanercept	Enbrel	3919,14	4amp./50mg	979,78	1/tydz.	25	3499,21	<u>3499,2</u>
21	podstawowa	Metotreksat 15	Methotrexat-Ebewe	39,48	50 tabl./10 mg	0,78	1/tydz.	132	14,70	<u>18490,55</u>
		etanercept	Enbrel	3919,14	4amp./50mg	979,78	1/tydz.	132	18475,85	
	uzupełniająca	Kwas foliowy	Acidum Folicum	1,68	30 tabl./5 mg	0,06	1/tydz.	132	1,13	<u>97,49</u>
		diklofenak	Dicloberl retard	14,47	20 kaps./100 mg	0,73	1/dzień	132	96,36	
SUMA	Leczenie podstawowe ($\bar{X} \pm SEM$)			511203,60 (24343,03 \pm 3720,00)					<u>514450,00</u>	
	Leczenie uzupełniające ($\bar{X} \pm SEM$)			3246,40 (154,59 \pm 58,70)					<u>(24497,62 \pm 519,36)</u>	

IX Wykaz tabel

Tabela 1.	Kryteria klasyfikacyjne reumatoidalnego zapalenia stawów ACR/EULAR z 2010	83
Tabela 2.	Czułość i specyficzność markerów serologicznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów	84
Tabela 3.	Kwestionariusze ogólnego pomiaru jakości życia	85
Tabela 4.	Specyficzne kwestionariusze najczęściej wykorzystywane w reumatoidalnym zapaleniu stawów	86
Tabela 5.	Charakterystyka pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) oraz pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)	89
Tabela 6.	Charakterystyka parametrów klinicznych u pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) oraz u pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)	90
Tabela 7.	Występowanie chorób współistniejących u pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (pacjenci leczenia S-LMPCh) oraz leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (pacjenci leczenia B-LMPCh)	91
Tabela 8.	Rodzaj farmakoterapii u pacjentów chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby ...	92
Tabela 9.	Rozkład dawek metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (leczeni S-LMPCh) oraz leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (leczeni B-LMPCh)	93
Tabela 10.	Rodzaj farmakoterapii biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby u pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów (n=21)	94
Tabela 11.	Najczęściej stosowane leki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg	95

	choroby (B-LMPCh)	
Tabela 12.	Różnice w wartościach paramentów klinicznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) oraz leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)	96
Tabela 13.	Różnice w ocenie jakości życia u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem staw leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh), pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz grupą kontrolną (według kwestionariusza WHOQoL- Bref)	97
Tabela 14.	Wpływ wieku na ocenę jakości życia u pacjentów z rozpoznany reumatoidalnym zapaleniem stawów (n=78)	98
Tabela 15.	Wpływ poziomu wykształcenia na oceną jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n= 78)	99
Tabela 16.	Wpływ źródła utrzymania na oceną jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n= 78)	100
Tabela 17.	Występowanie zależności pomiędzy parametrami klinicznymi, a oceną jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n=78)- test Rho-Speamanna	101
Tabela 18.	Występowanie zależności pomiędzy parametrami klinicznymi u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n=78)	102
Tabela 19.	Koszty całkowite leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów ...	103
Tabela 20.	Medyczne i niemedyczne koszty bezpośrednie leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów	104
Tabela 21.	Koszty badań diagnostyczno- laboratoryjnych zleconych pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby	105
Tabela 22.	Koszty badań diagnostyczno- laboratoryjnych zleconych pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby	106
Tabela 23.	Koszty wizyt ambulatoryjnych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów	108

Tabela 24.	Koszty dodatkowych konsultacji lekarskich u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem	109
Tabela 25.	Koszty hospitalizacji pacjentów z rozpoznany reumatoidalnym zapaleniem stawów	110
Tabela 26.	Koszty transportu pacjentów z rozpoznany reumatoidalnym zapaleniem stawów	111
Tabela 27.	Koszty pośrednie generowane przez pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów	112
Tabela 28.	Koszty utraconej produktywności na skutek reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (pacjenci leczenia S-LMPCh) oraz u pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (pacjenci leczenia B-LMPCh).....	113
Tabela 29.	Koszty nieobecności w pracy na skutek reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (pacjenci leczenia S-LMPCh) oraz pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (pacjenci leczenia B-LMPCh).....	114

X Wykaz rycin

Ryc. 1.	Poziomy oceny jakości życia	115
Ryc. 2.	Struktura populacji włączonej do badania	116
Ryc. 3.	Rodzaje chorób współistniejących u pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby(B-LMPCh)	117
Ryc. 4.	Rozkład dawek metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh).....	118
Ryc. 5.	Różnice w ocenie stopnia niepełnosprawności (HAQ-DI) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)	119
Ryc. 6.	Różnice w ocenie aktywności choroby (DAS 28) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)	120
Ryc. 7.	Różnice w wartości Odczynu Biernackiego (OB) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)	121
Ryc. 8.	Analiza poziomu bólu mierzonego w 3-miesięcznych odstępach czasowy za pomocą skali VAS u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)	122
Ryc. 9.	Analiza aktywności choroby mierzonej w 3-miesięcznych odstępach czasowych za pomocą wskaźnika DAS 28 u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)	123

Ryc. 10.	Parametry kliniczne mierzonych w 3-miesięcznych odstępach czasowych u pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)	124
Ryc. 11.	Parametry kliniczne mierzonych w 3-miesięcznych odstępach czasowych u pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)	125
Ryc. 12.	Ocena stopnia niepełnosprawności (HAQ-DI) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) mierzonego w rocznym odstępie czasowym oraz syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)	126
Ryc. 13.	Ogólna ocena zdrowia mierzona za pomocą kwestionariusza WHOQoL-Bref w grupie kontrolnej oraz u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) i syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)	127
Ryc. 14.	Ogólna ocena jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza WHOQoL-Bref w grupie kontrolnej oraz u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) i syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)	128
Ryc. 15.	Ocena jakości życia dotycząca dziedziny fizycznej, mierzona za pomocą kwestionariusza WHOQoL-Bref w grupie kontrolnej oraz u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) i syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)	129
Ryc. 16.	Ocena jakości życia dotycząca dziedziny psychologicznej, mierzona za pomocą kwestionariusza WHOQoL-Bref w grupie kontrolnej oraz u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) i syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)	130
Ryc. 17.	Ocena jakości życia dotycząca dziedziny społecznej, mierzona za pomocą kwestionariusza WHOQoL-Bref w grupie kontrolnej oraz u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) i syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)	131

Ryc. 18.	Ocena jakości życia dotycząca dziedziny środowiskowej mierzona za pomocą kwestionariusza WHOQoL-Bref w grupie kontrolnej oraz u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)	132
Ryc. 19.	Zależność pomiędzy wskaźnikiem aktywności choroby (DAS 28) a współczynnikiem Odczynu Biernackiego (OB.) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n=78)	133
Ryc. 20.	Zależność pomiędzy wskaźnikiem aktywności choroby (DAS 28) a poziomem bólu mierzonego wizualną skalą analogową (VAS) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n= 78)	134
Ryc. 21.	Średni oraz całkowity koszt leczenia pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów (n= 78)	135
Ryc. 22.	Struktura kosztów całkowitych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów	136
Ryc. 23.	Struktura kosztów całkowitych u pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)	137
Ryc. 24.	Średni koszt leczenia pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów w poszczególnych kategoriach kosztów	138
Ryc. 25.	Struktura kosztów całkowitych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)	139
Ryc. 26.	Struktura kosztów bezpośrednich u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)	140
Ryc. 27.	Struktura kosztów bezpośrednich u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh)	141
Ryc. 28.	Struktura procentowa kosztów badań diagnostyczno- laboratoryjnych zleconych pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)	142

Ryc. 29.	Koszty farmakoterapii pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) - podział ze względu na rodzaj farmakoterapii	143
Ryc. 30.	Całkowite i średnie koszty pośrednie generowane przez pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh)	144
Ryc. 31.	Koszty pośrednie generowane przez pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (S-LMPCh) oraz pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (B-LMPCh) - podział na poszczególne kategorie kosztów pośrednich	145

XI Wykaz załączników

Załącznik 1.	Informacja dla uczestników badania	146
Załącznik 2.	Oświadczenie osoby badanej. Zgoda na udział w badaniu	148
Załącznik 3.	Zgoda Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania (Uchwała nr 90/11)	149
Załącznik 4.	Zgoda Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania (Uchwała nr 74/14)	152
Załącznik 5.	Zgoda Dyrektora Szpitala oraz Ordynatora Oddziału na przeprowadzenie badania	155
Załącznik 6.	Kwestionariusz własnego opracowania	156
Załącznik 7.	Kwestionariusz HAQ-DI	159
Załącznik 8.	Kwestionariusz WHOQoL- Bref	163
Załącznik 9.	Farmakoterapia pacjentów leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby	169
Załącznik 10.	Farmakoterapia pacjentów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby	183

XII Bibliografia

- [1] P. Scutellari i C. Orzincolo, „Rheumatoid arthritis: sequences,” *Eur J Radiol*, nr 27 (1), pp. 31-38, 1998.
- [2] F. Arnett, S. Edworthy, D. Bloch, D. McShane, J. Fries, N. Cooper et al, „The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis,” *Arthritis Rheum*, nr 31, pp. 315-324, 1988.
- [3] [Online]. Available:
<https://www.rheumatology.org/ACR/practice/clinical/classification/ra/ra.asp>.
- [4] A. Rychlewska-Hańczewska, M. Puszczewicz i A. Kołczewska, „Współwystępowanie reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa u chorego na wrzodziejące zapalenie jelita grubego - opis przypadku,” *Reumatologia*, nr 46, pp. 32-36, 2008.
- [5] A. Garrod, *The nature and treatment of gout and rheumatoid gout*, London: Walton and Maberley, 1859.
- [6] D. Aletaha, T. Neogi, A. Silman et al, „2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative,” *Ann Rheum Dis*, nr 69, p. 1580–1588, 2010.
- [7] D. Aletaha, T. Neogi, A. Silman et al, „2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative,” *Arthritis Rheum*, nr 62, pp. 2569-2581, 2010.
- [8] W. Tłustochowicz, M. Brzosko, A. Filipowicz-Sosnowska et al, „Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów,” *Reumatologia*, nr 46, pp. 111-114, 2008.
- [9] A. Filipowicz-Sosnowska, E. Kucharz, W. Maśliński et al, „Rekomendacje stosowania blokerów TNF- α u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów,” *Reumatologia*, nr 40, pp. 216-221, 2002.
- [10] J. Szechiński, P. Głuszko, E. Kucharz et al, „Konsensus dotyczący stosowania rituksymabu w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów,” *Reumatologia*, nr 45, pp. 115-119, 2007.
- [11] „Załącznik nr 43 do Zarządzenia Nr 8/2010 Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2010 roku”.
- [12] E. Suresh, „Diagnosis of early rheumatoid arthritis: what the non-specialist needs to know,” *J R Soc Med*, nr 97, pp. 421-424, 2004.

- [13] D. Scott, F. Wolfe i T. Huizinga, „Rheumatoid arthritis,” *Lancet*, nr 376, pp. 1094-1108, 2010.
- [14] R. Koivuniemi, M. Leirisalo-Repo, R. Suomalainen et al, „Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study,” *Scand J Rheumatol*, nr 35, pp. 273-276, 2006.
- [15] A. Filipowicz-Sosnowska, E. Stanisławska-Biernat i A. Zubrzycka-Sienkiewicz, „Reumatoidalne zapalenia stawów,” *Reumatologia*, nr 42 (1), pp. 3-16, 2004.
- [16] A. Silman, *Oxford textbook of rheumatology*, Oxford University Press, 1998, pp. 811-828.
- [17] T. Kvien, A. Glennas, O. Knudrod et al, „The prevalence and severity of rheumatoid arthritis in Oslo. Results from a county register and a population survey,” *Scand J Rheumatol*, nr 26, pp. 412-418, 1997.
- [18] „Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Diagnostyki i Terapii Chorób Reumatycznych – sierpień 2006,” *Przegląd reumatologiczny*, nr 4, pp. 3-5, 2006.
- [19] T. Kvien, „Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis,” *Pharmacoeconomics*, nr 22 (2), pp. 1-12, 2004.
- [20] E. Kucharz, „Reumatoidalne zapalenie stawów,” w *Wielka interna-reumatologia*, Warszawa, Medical Tribune Polska, 2010, pp. 75-88.
- [21] W. Tłustochowicz, „Postępy w diagnostyce i terapii chorób reumatycznych,” *Przew Lek*, nr 1, pp. 94-101, 2011.
- [22] A. Abdel-Nasser, J. Rasker i H. Valkenburg, „Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis,” *Semin Arthritis Rheum*, nr 27(2), pp. 123-140, 1997.
- [23] S. Meske i R. Lampartem-Lang, *Reumatoidalne zapalenie stawów. Rozpoznanie, leczenie, samokontrola*, Warszawa: PZWL, 1997, pp. 10-12.
- [24] K. Aho, T. Palosuo, V. Raunio et al, „When does rheumatoid disease start?,” *Arthritis Rheum*, nr 28(5), pp. 485-489, 1985.
- [25] J. Świerkot i J. Pawłowska, „Aspekty genetyczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów,” w *Reumatologia 2009/2012 - nowe trendy*, P. Wiland, Red., Poznań, Termedia, 2010, pp. 37-56.
- [26] E. Remmers, R. Plenge, A. Lee et al, „STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus,” *N Engl J Med*, nr 357, pp. 977-986, 2007.
- [27] K. Hildner, P. Schirmacher, I. Atreya et al, „Targeting of the transcription factor STAT4 by antisense phosphorothioate oligonucleotides suppresses collagen-induced arthritis,” *J*

Immunol, nr 178, pp. 3427-3436, 2007.

- [28] A. Filipowicz-Sosnowska, „Reumatoidalne zapalenie stawów,” w *Reumatologia kliniczna*, I. Zimmermann-Górska, Red., Warszawa, PZWL, 2008, pp. 495-518.
- [29] E. Biernacka i J. Ząbek, „Celowość oznaczania czynnika reumatoidalnego w zestawieniu z wartościami wykrywania innych przeciwciał występujących w reumatoidalnym zapaleniu stawów,” *Reumatologia*, nr 41, pp. 55-68, 2003.
- [30] A. Filipowicz-Sosnowska i M. Przygodzka, „Wczesne reumatoidalne zapalenie stawów - implikacje kliniczne,” *Terapia*, nr 6, pp. 3-7, 2001.
- [31] J. Marcelletti i R. Nakamura, „Assessment of serological markers associated with rheumatoid arthritis. Diagnostic autoantibodies and conventional disease activity markers,” *Clin Appl Immun Rev*, nr 4, pp. 109-123, 2003.
- [32] O. Steinbrocker, H. Treger i H. Cornelius, „Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis,” *JAMA*, nr 140, p. 659, 1949.
- [33] J. Sharp, M. Lidsky, L. Collins et al, „Methods of scoring the progression of radiological changes in rheumatoid arthritis,” *Arthritis Rheum*, nr 14, pp. 706-720, 1971.
- [34] A. Larsen, K. Dale i M. Eek, „Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films,” *Acta Radiol Diagn*, nr 18, pp. 481-491, 1977.
- [35] D. Felson, J. Anderson, M. Boers et al, „The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials,” *Arthritis Rheum*, nr 36, pp. 729-740, 1993.
- [36] D. Ritchie, J. Boyle, J. McInnes et al, „Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis,” *Q J Med*, nr 37, pp. 393-406, 1968.
- [37] J. Lansbury, „Quantitation of activity of rheumatoid arthritis: method for summation of systemic indices of rheumatoid activity,” *Am J Med Sci*, nr 232, pp. 300-310, 1956.
- [38] D. Van der Heijde, M. van 't Hof, P. van Riel et al, „Development of a disease activity score based on judgement in clinical practice by rheumatologists,” *J Rheumatol*, nr 20, p. 579, 1993.
- [39] M. Wisłowska, I. Kalińska i B. Olczyk-Kwiecień, „Stare i nowe metody oceny aktywności choroby, stopnia uszkodzenia tkanek i utraty funkcji w reumatoidalnym zapaleniu stawów,” *Problemy Lekarskie*, nr 45(2), pp. 52-56, 2006.
- [40] J. Fransen i P. van Riel, „The Disease Activity Score and the EULAR response criteria,” *Clin Exp Rheumatol*, nr 23(39), pp. 93-99, 2005.

- [41] „OMERACT, Conference on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Proceedings. Maastricht, The Netherlands, April 29-May 3, 1992,” *J Rheumatol*, nr 20, pp. 527-591, 1993.
- [42] E. Huskisson, „ Measurement of pain,” *Lancet*, nr 9, pp. 1127-1131, 1974.
- [43] J. Fries, P. Spitz et al, „Measurement of patient outcome in arthritis,” *Arthritis Rheum*, nr 23, pp. 137-145, 1980.
- [44] B. Bruce i J. Fries, „The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issue, progress, and documentation,” *J Rheumatol*, nr 30, pp. 167-178, 2003.
- [45] E. Keystone, A. Kavanaugh, J. Sharp et al, „Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled,” *Arthritis Rheum*, nr 50, pp. 400-411, 2004.
- [46] J. Fransen, M. Creemers i P. van Riel, „Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria,” *Rheumatology*, nr 43, pp. 1252-1255, 2004.
- [47] G. Kreutz, „ European regulatory aspects on new medicines targeted at treatment of rheumatoid arthritis,” *Ann Rheum Dis*, nr 58(1), pp. 192-195, 1999.
- [48] „Guidelines, American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis,” *Arthritis Rheum*, nr 46, pp. 328-346, 2002.
- [49] A. VanderHeide, J. Jacobs i J. Bijlsma, „The effectiveness of early treatment with second-line antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial,” *Ann Intern Med*, nr 124, pp. 699-707, 1996.
- [50] B. Combe, R. Landewe i C. Lukas, „EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT),” *Ann Rheum Dis*, nr 66, pp. 34-45, 2007.
- [51] J. Smolen, R. Landewé, F. Breedveld et al, „EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs,” *Ann Rheum Dis*, nr 69, pp. 964-975, 2010.
- [52] A. Know, L. Anderson, J. Green et al, „Guidelines for Management of Rheumatoid Arthritis - 2002 update. ACR Subcommittee on Rheumatoid Arthritis,” *Arthritis Rheum*, nr 46(2), pp. 328-346, 2002.
- [53] A. Filipowicz-Sosnowska, „Reumatoidalne zapalenie stawów - współczesne leczenie,” *Przew Lek*, nr 5(10), pp. 32-41, 2002.

- [54] D. Erkan, Y. Yazici, M. Harrison i S. Paget, „Physician treatment preferences in rheumatoid arthritis of differing disease severity and activity: the impact of cost on first-line therapy,” *Arthritis Rheum*, nr 47(3), pp. 285-290, 2002.
- [55] T. Pincus, J. O'Dell i J. Kremer, „Combination Therapy with Multiple Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis: A Preventive Strategy,” *Ann Intern Med*, nr 131(10), pp. 768-774, 1999.
- [56] J. Bijlsma, „Optymalne leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów – zalecenia EULAR dla praktyki klinicznej,” *Medycyna Praktyczna*, nr 09, pp. 35-49, 2010.
- [57] J. Rindfleisch i D. Muller, „Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis,” *Am Fam Physician*, nr 72(6), pp. 1037-1047, 2005.
- [58] W. Fenrych, M. Zielińska, J. Łącki, G. Białkowska i I. Zimmermann-Górska, „Inhibitory influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the metabolism of polymorphonuclear granulocytes,” *Br J Rheumatol*, nr 2, p. 171, 1992.
- [59] R. Spangler, „Cyclooxygenase 1 and 2 in rheumatoid disease: implication for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy,” *Semin Arthritis Rheum*, nr 26, pp. 435-446, 1996.
- [60] J. Fries, P. Spitz, C. William et al, „A toxicity index for comparison of side effects among different drugs,” *Arthritis Rheum*, nr 31, p. 121, 1990.
- [61] I. Zimmermann-Górska, „Współczesne podejście do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów,” *Alergia Astma Immunologia*, nr 4(2), pp. 83-90, 1994.
- [62] R. Schlaghecke, D. Beuscher, E. Kornely i C. Specker, „Effects of glucocorticoids in rheumatoid arthritis. Diminished glucocorticoid receptor's do not result in glucocorticoid resistance,” *Arthritis Rheum*, nr 37, pp. 1127-1131, 1994.
- [63] Y. Amano, S. Lee i A. Allison, „Inhibition by glucocorticoids of the formation of Interleukin-1 alpha, Interleukin-1 beta and Interleukin-6: mediation by decreased mRNA stability,” *Mol Pharmacol*, nr 43, pp. 176-182, 1993.
- [64] H. van den Brink, M. van Wijk, R. Geertzen i J. Bijlsma, „Influence of corticosteroid pulse therapy on the serum levels of soluble interleukin 2 receptor, interleukin 6 and interleukin 8 in patients with rheumatoid arthritis,” *J Rheumatol*, nr 21, pp. 430-434, 1994.
- [65] P. Sfikakis et al, „Suppression of interleukin-2 and interleukin-2 receptor biosynthesis by gold compounds in in vitro activated human peripheral blood mononuclear cells,” *Arthritis Rheum*, nr 36, pp. 208-212, 1993.
- [66] P. Newman, S. To, B. Robinson, V. Hyland i L. Schrieber, „Effect of gold sodium thiomalate and its thiomalate component on the in vitro expression of endothelial cell adhesion molecules,” *J Clin Invest*, nr 94, pp. 1864-1871, 1994.

- [67] D. Felson, J. Anderson i R. Meenan, „The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses,” *Arthritis Rheum*, nr 33, pp. 1449-1461, 1990.
- [68] „Załącznik nr 17 do Zarządzenia Nr 65/2009 Prezesa NFZ z dnia 3 listopada 2009 r.”.
- [69] D. Chang, M. Weinblatt i P. Schur, „The effects of methotrexate on interleukin-1 in patients with rheumatoid arthritis,” *J Rheumatol*, nr 19, pp. 1678-1682, 1992.
- [70] I. Laurindo, S. Mello i W. Cossermelli, „Influence of low doses of methotrexate on superoxide anion production by polymorphonuclear leukocytes from patients with rheumatoid arthritis,” *J Rheumatol*, nr 22, pp. 633-638, 1995.
- [71] G. Baier-Bitterlich, W. Schumacher, T. Schulz, H. Wachter i M. Dierich, „Effects of D-penicillamine on human cell lines,” *Arzneimittelforschung*, nr 43, pp. 395-402, 1993.
- [72] S. Hirohata i P. Lipsky, „Comparative inhibitory effects of bucillamine and D-penicillamine on the function of human B cells and T cells,” *Arthritis Rheum*, nr 37, pp. 942-950, 1994.
- [73] R. Fox, „Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug,” *Semin Arthritis Rheum*, nr 23, pp. 82-91, 1993.
- [74] K. Sperber, H. Quraishi, T. Kalb, A. Panja, V. Stecher i L. Mayer, „Selective regulation of cytokine secretion by hydroxychloroquine: inhibition of interleukin 1 alpha (IL-1-alpha) and IL-6 in human monocytes and T cells,” *J Rheumatol*, nr 20, pp. 803-808, 1993.
- [75] D. Furst, „The combination of methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine is highly effective in rheumatoid arthritis,” *Clin Exp Rheumatol*, nr 17, pp. 39-40, 1999.
- [76] A. Crilly, R. Madhok, J. Watson, H. Capell i R. Sturrock, „Production of interleukin-6 by monocytes isolated from rheumatoid arthritis patients receiving second-line drug therapy,” *Br J Rheumatol*, nr 33, pp. 821-825, 1994.
- [77] L. Kanerud, G. Engström i A. Tarkowski, „Evidence for differential effects of sulphasalazine on systemic and mucosal immunity in rheumatoid arthritis,” *Ann Rheum Dis*, nr 54, pp. 256-262, 1995.
- [78] K. Herold, D. Lancki, R. Moldwin i F. Fitch, „Immunosuppressive effects of cyclosporin A on cloned T cells,” *J Immunol*, nr 32(1), pp. 38-41, 1986.
- [79] D. Yocum, „Immunological actions of cyclosporin A in rheumatoid arthritis,” *Br J Rheumatol*, nr 32(1), pp. 38-41, 1993.
- [80] A. van Rijthoven, B. Dijkmans, H. Thè, K. Meijers, Z. Montnor-Beckers, J. Moolenburgh, M. Boers i A. Cats, „Comparison of cyclosporine and D-penicillamine for rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, multicenter study,” *J Rheumatol*, nr 18, pp. 815-820, 1991.

- [81] „Załącznik nr 17 do Zarządzenia Nr 8/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2010 roku”.
- [82] „Amgen Inc and Wyeth Pharmaceuticals Enbrel R (etanercept) prescribing information. Amgen Inc and Wyeth Pharmaceuticals, 2011”.
- [83] „Charakterystyka produktu leczniczego - etanercept,” [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf.
- [84] „Charakterystyka produktu leczniczego - adalimumab,” [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf.
- [85] J. Kempeni, „Update on D2E7: a fully human anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody,” *Ann Rheum Dis*, nr 59, pp. 144-149, 2000.
- [86] „Charakterystyka produktu leczniczego - infliksymab,” [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf.
- [87] „Charakterystyka produktu leczniczego - rytuksymab,” [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000165/WC500025815.pdf.
- [88] V. Strand, S. Cohen, M. Schiff, A. Weaver, R. Fleischmann, G. Cannon, R. Fox, L. Moreland, N. Olsen, D. Furst, J. Caldwell, J. Kaine, J. Sharp, F. Hurley i I. Loew-Friedrich, „Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group,” *Arch Intern Med*, nr 159, pp. 2542-50, 1999.
- [89] M. Żak-Prelich i A. Sysa-Jędrzejowska, „Nowe możliwości leczenia atopowego zapalenia skóry,” *Med Sci Rev*, nr 1, pp. 42-45, 2002.
- [90] „The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties,” *Soc Sci Med*, nr 46, pp. 1569-1585, 1998.
- [91] J. Siegrist i A. Junge, „Conceptual and methodological problems in research on the quality of life in clinical medicine,” *Soc Sci Med*, nr 29, pp. 463-468, 1989.
- [92] B. Stelcer, „Jakość życia i integracja psychiczna,” w *Jakość życia w naukach medycznych*, L. Wołowicka, Red., Poznań, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2001, pp. 117-127.
- [93] S. Katz, „The Portugal conference: Measuring quality of life and functional status in clinical and epidemiologic research. Proceedings,” *J Chronic Dis*, nr 40(6), pp. 459-650, 1987.

- [94] „The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization,” *Soc Sci Med*, nr 41, pp. 1403-1409, 1995.
- [95] M. Czech, „Ocena jakości życia,” w *Farmakoekonomika w opiece farmaceutycznej*, Warszawa, Farmapress, 2008, p. 53.
- [96] M. Bergner, „Quality of life, health status, and clinical research,” *Med Care*, nr 27, pp. 148-156, 1989.
- [97] „Centers for Disease Control and Prevention. Measuring healthy days: Population assessment of health-related quality of life,” *Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, Georgia, 2000.
- [98] G. Kiebert, „Jakość życia jako rezultat badań klinicznych w onkologii,” w *Jakość życia w chorobie nowotworowej*, Warszawa, Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, 1997, pp. 43-57.
- [99] M. Testa i D. Simonson, „Assesment of quality-of-life outcomes,” *N Engl J Med*, nr 334(13), pp. 835-840, 1996.
- [100] C. McHorney, „Health status assessment methods for adults: past accomplishments and future challenges,” *Annu Rev Public Health*, nr 20, pp. 309-335, 1999.
- [101] M. Weinstein i H. Fineberg, „Utility analysis, clinical decisions involving many possible outcomes,” w *Clinical Decision Analysis*, Philadelphia, WB Saunders Co, 1980, pp. 184-227.
- [102] K. Wrześniewski, „Jakość życia pacjentów z chorobami internistycznymi-kilka uwag metodologicznych,” w *Jakość życia w chorobach układu sercowo-naczyniowego*, K. Łoboz-Grudzień, B. Panaszek i I. Uchmanowicz, Redaktorzy, Wrocław, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, 2008, pp. 16-23.
- [103] E. Kalinowska, „Jakość życia a zaburzenia osobowości u pacjentów z chorobą refluksową przełyku leczonych chirurgicznie,” *Borgis - Postępy Nauk Medycznych*, nr 10, pp. 430-438, 2007.
- [104] M. Bergner, R. Bobbitt, W. Carter i B. Gilson, „The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure,” *Med Care*, nr 19, pp. 787-805, 1981.
- [105] R. Meenan, J. Mason, J. Anderson, A. Guccione i L. Kazis, „AIMS2. The content and properties of a revised and expanded Arthritis Impact Measurement Scales Health Status Questionnaire,” *Arthritis Rheum*, nr 35, pp. 1-10, 1992.
- [106] G. Hammond i T. Aoki, „Measurement of health status in diabetic patients. Diabetes impact measurement scales,” *Diabetes Care*, nr 15, pp. 469-477, 1992.
- [107] F. Lord, *Applications of item response theory to practical testing problems*, Hillsdale, NJ:

Lawrence Erlbaum Associates, 1980.

- [108] J. Ware, M. Kosinski i S. Keller, „SF-36 Physical and mental health summary scales: a user's manual,” *The Health Institute, New England Medical Center, Boston*, 1994.
- [109] R. Wielgosz i E. Mroczkowski, „Metody oceny jakości życia pacjentów z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych,” *Otolaryngologia*, nr 10(2), pp. 57-61, 2011.
- [110] J. J. Ware i C. Sherbourne, „The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection,” *Med Care*, nr 30, pp. 473-483, 1992.
- [111] R. Brooks, „EuroQol: the current state of play,” *Health Policy*, nr 37, pp. 53-72, 1996.
- [112] J. McEwen, S. Hunt i S. McKenna, „A measure of perceived health: the Nottingham Health Profile,” w *Measurement in health promotion and protection*, Copenhagen, World Health Organization, 1987, pp. 590-603.
- [113] S. Hunt, S. McKenna, J. McEwen, J. Williams i E. Papp, „The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations,” *Soc Sci Med A*, nr 15(3), pp. 221-229, 1981.
- [114] B. Gilson, J. Gilson, M. Bergner, R. Bobbit, S. Kressel, W. Pollard i M. Vesselago, „The sickness impact profile. Development of an outcome measure of health care,” *Am J Public Health*, nr 65(12), pp. 1304-1310, 1975.
- [115] R. Kaplan, J. Anderson, A. Wu, W. Mathews, F. Kozin i D. Orenstein, „The Quality of Well-being Scale. Applications in AIDS, cystic fibrosis, and arthritis,” *Med Care*, nr 27, pp. 27-43, 1989.
- [116] K. De Walden-Gałuszko i M. Majkowicz, *Jakość życia w chorobie nowotworowej*, Gdańsk: Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego, 1994.
- [117] M. Wisłowska, K. Kanecki, P. Tyszko i A. Kapala, „Jakość życia zależna od zdrowia u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów,” *Reumatologia*, nr 48(2), pp. 104-111, 2010.
- [118] P. Van Riel i W. Van Lankveld, „Quality of life 3. Rheumatoid arthritis,” *Pharm World Sci*, nr 15, pp. 93-97, 1993.
- [119] R. Meenan, P. Gertman i J. Mason, „Measuring health status in arthritis. The arthritis impact measurement scales,” *Arthritis Rheum*, nr 23, pp. 146-152, 1980.
- [120] Z. de Jong, D. van der Heijde, S. McKenna i D. Whalley, „The reliability and construct validity of the RAQoL: a rheumatoid arthritis-specific quality of life instrument,” *Br J Rheumatol*, nr 36, pp. 878-883, 1997.

- [121] L. Maska, J. Anderson i K. Michaud, „Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis,” *Arthritis Care Res (Hoboken)*, nr 63(11), pp. 4-13, 2011.
- [122] D. Ramey, J. Raynauld i J. Fries, „The health assessment questionnaire 1992: status and review,” *Arthritis Care Res*, nr 5, pp. 119-129, 1992.
- [123] F. Wolfe, K. Michaud, O. Gefeller i H. Choi, „Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis,” *Arthritis Rheum*, nr 48, pp. 1530-1542, 2003.
- [124] F. Wolfe i D. Hawley, „The longterm outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: a prospective 18 year study of 823 patients,” *J Rheumatol*, nr 25, pp. 2108-2017, 1998.
- [125] K. Michaud, J. Messer, H. Choi i F. Wolfe, „Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,527 patients,” *Arthritis Rheum*, nr 48, pp. 2750-2762, 2003.
- [126] D. Cella, S. Yount, M. Sorensen, E. Chartash, N. Sengupta i J. Grober, „Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis,” *J Rheumatol*, nr 32(5), pp. 811-819, 2005.
- [127] J. Heller i N. Shadick, „Outcomes in rheumatoid arthritis: incorporating the patient perspective,” *Curr Opin Rheumatol*, nr 19(2), pp. 101-105, 2007.
- [128] S. Nikolaus i M. van de Laar, „Quality of Life: measuring fatigue in rheumatoid arthritis,” *Nat Rev Reumatol*, nr 7, pp. 562-564, 2011.
- [129] J. Fries i D. Ramey, „"Arthritis specific" global health analog scales assess "generic" health related quality-of-life in patients with rheumatoid arthritis,” *J Rheumatol*, nr 24(9), pp. 1697-1702, 1997.
- [130] C. Acquardo, B. Jambon, D. Ellis i P. Marquis, „Language and Translation Issues,” w *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*, B. Spilker, Red., Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp. 575-585.
- [131] „Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135)”.
- [132] M. Czech i R. Pachołki, „Wprowadzenie do farmakoekonomiki,” w *Farmakoekonomika. Ekonomiczna ocena programów zdrowia*, Warszawa, Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, 2004, pp. 11-21.
- [133] P. Kawalec, „Zastosowanie farmakoekonomiki w polskiej służbie zdrowia,” *Przewodnik Menedżera Zdrowia*, nr 5, pp. 42-45, 2001.
- [134] E. Nowakowska i E. Orlewska, „Definicja farmakoekonomiki, cel i zastosowanie analizy farmakoekonomicznej,” w *Farmakoekonomika dla studentów i absolwentów Akademii*

Medycznych, Poznań, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2004, pp. 9-12.

- [135] J. Talaga, H. Jankowiak-Gracz i R. Staszewski, „Farmakoekonomika i gospodarka lekiem. Od teorii do praktyki szpitalnej,” *Zdrowie Publiczne*, nr 114(3), pp. 319-325, 2004.
- [136] E. Orlewska i P. Mierzejewski, „Polskie wytyczne przeprowadzania badań farmakoekonomicznych (projekt),” *Farmakoekonomika*, nr 1, pp. 2-11, 2000.
- [137] E. Orlewska, „Wytyczne dla Dobrej Praktyki Farmakoekonomicznej,” w *Podstawy Farmakoekonomiki*, Jaworzno, Unimed, 1999, pp. 194-200.
- [138] M. Drummond, G. Stoddart i G. Torrance, *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, Oxford: Oxford Medical Publications, 1987.
- [139] D. MF, „Guidelines for pharmacoeconomic studies. The ways forward,” *Pharmacoeconomics*, nr 6, pp. 493-497, 1994.
- [140] J. Hjelmgren, F. Berggren i F. Andersson, „Health economic guidelines--similarities, differences and some implications,” *Value Health*, nr 4(3), pp. 225-250, 2001.
- [141] M. Czech, *Farmakoekonomika w opiece farmaceutycznej*, Warszawa: Biblioteka naukowa czasopisma aptekarskiego, 2008.
- [142] M. Czech, „Typy analiz farmakoekonomicznych,” w *Farmakoekonomika. Ekonomiczna ocena programów zdrowotnych*, Warszawa, Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, 2004.
- [143] E. Orlewska, *Podstawy farmakoekonomiki*, Jaworzno: Unimed, 1999, p. 49.
- [144] E. Orlewska, „Analiza kosztów,” w *Podstawy farmakoekonomiki*, Jaworzno, Unimed, 1999, pp. 24-35.
- [145] E. Orlewska i E. Nowakowska, *Farmakoekonomika dla studentów i absolwentów akademii medycznych*, Poznań: Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2004.
- [146] E. Nowakowska, *Farmakoekonomika*, Poznań: Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2010.
- [147] J. Sieper, J. Braun, M. Rudwaleit, A. Boonen i A. Zink, „Ankylosing spondylitis: an overview,” *Ann Rheum Dis*, nr 61, pp. 8-18, 2002.
- [148] M. Jakubczyk, W. Wrona, T. Macioch, D. Golicki, M. Niewada i T. Hermanowski, „Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych,” *Polski Merkuriusz Lekarski*, nr 163, p. 44, 2010.

- [149] M. Koopmanschap, F. Rutten, B. van Ineveld i L. van Roijen, „The friction cost method for measuring indirect costs of disease,” *J Health Econ*, nr 14(2), pp. 171-189, 1995.
- [150] J. Ruszkowski, „Rzeczywiste, ekonomiczne koszty choroby w Polsce,” Warszawa, 2010.
- [151] F. Breedveld i J. Kalden, „Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis,” *Ann Rheum Dis*, nr 63, pp. 627-633, 2004.
- [152] G. Kobelt i F. Kasteng, „Access to innovative treatments in rheumatoid arthritis in Europe. A report prepared for the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA),” 2009.
- [153] „Załącznik nr 5. do Zarządzenia NR 8/2010 Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2010 roku”.
- [154] „Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych,” 12 07 2013. [Online]. Available: <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m491&ms=0&ml=pl&mi=56&mx=0&mt=&my=131&ma=013524>.
- [155] [Online]. Available: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>.
- [156] IBM SPSS Statistics, [Online]. Available: <http://www.ibm.com/Search/?q=SPSS+20.&v=17&en=utf&lang=en&cc=us>. [Data uzyskania dostępu: 10 styczeń 2014].
- [157] B. Moskalewicz, A. Filipowicz-Sosnowska, J. Szechiński i W. Maśliński, „Choroby reumatyczne,” w *Dekada Kości i Stawów 2000-2010. Rok Pierwszy. Epidemiologia, stan profilaktyki, diagnostyki i leczenia chorób układu kostno-stawowego w Polsce. Perspektywa na dziesięciolecie*, J. Kruczyński, Red., Kraków, 2000.
- [158] H. Lapsley, L. March, K. Tribe, M. Cross, B. Courtenay i P. Brooks, „Living with rheumatoid arthritis: expenditures, health status, and social impact on patients,” *Ann Rheum Dis*, nr 61, pp. 818-821, 2002.
- [159] F. Mili, C. Helmick, M. Zack et al, „Health reality quality of life adults reporting arthritis: analysis of data from the Behavioral Risk Factor Surveillance System, US, 1996-1999,” *J Rheumatol*, nr 30, pp. 160-166, 2003.
- [160] A. Tuchocka i M. Puszczewicz, „Rola tocilizumabu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów na tle znaczenia patogenetycznego interleukiny 6 w rozwoju choroby,” *Reumatologia*, nr 46(3), pp. 140-150, 2008.
- [161] M. das Chagas Medeiros, M. Ferraz i M. Quaresma, „The effect of rheumatoid arthritis on the quality of life of primary caregivers,” *J Rheumatol*, nr 27(1), pp. 76-83, 2000.
- [162] A. Golec, „Psychologiczne aspekty bólu,” w *Medycyna bólu*, J. Dobrogowski i J. Wordliczek,

Redaktorzy, Warszawa, PZWL/Grunenthal, 2003, pp. 72-87.

- [163] B. Jankowska, I. Uchmanowicz, J. Polański, B. Uchmanowicz i K. Dudek, „Czynniki kliniczne i socjodemograficzne determinujące jakość życia w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS),” *Family Medicine & Primary Care Review*, nr 12(4), pp. 1027-1034, 2010.
- [164] A. Olewicz-Gawlik i P. Hrycaj, „Jakość życia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów - badania własne i przegląd literatury,” *Reumatologia*, nr 45(6), pp. 346-349, 2007.
- [165] O. Mutru, M. Laakso, H. Isomäki i K. Koota, „Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis,” *Cardiology*, nr 76(1), pp. 71-77, 1989.
- [166] R. Myllykangas-Luosujärvi, K. Aho, H. Kautiainen i H. Isomäki, „Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis,” *J Rheumatol*, nr 22, pp. 1065-1067, 1995.
- [167] K. R. Saag KG, J. Caldwell, R. Brasington, L. Burmeister, B. Zimmerman, J. Kohler i D. Furst, „Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events,” *Am J Med*, nr 96, pp. 115-123, 1994.
- [168] M. Doran, C. Crowson, G. Pond, W. O'Fallon i S. Gabriel, „Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study,” *Arthritis Rheum*, nr 46, pp. 2287-2293, 2002.
- [169] M. Abello-Banfi, M. Cardiel, R. Ruiz-Mercado i D. Alarcón-Segovia, „Quality of life in rheumatoid arthritis: validation of a Spanish version of the Arthritis Impact Measurement Scales (Spanish-AIMS),” *J Rheumatol*, nr 21, pp. 1250-1255, 1994.
- [170] M. Niewada i M. Jakubczyk, „Opracowanie wyników ankiety przeprowadzonej w ośrodkach uczestniczących w „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej reumatoidalnego zapalenia stawów” w Polsce. Raport podstawowy,” 2009.
- [171] K. Prajs, „Jakość życia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w odniesieniu do sprawności fizycznej i stanu psychicznego,” *Annales Academiae Medicae Stetinensis*, nr 53(2), pp. 72-82, 2007.
- [172] I. Hajdyła, A. Skura, T. Banaś i B. Batko, „Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii leflunomidem w zależności od wieku pacjentów i czasu trwania reumatoidalnego zapalenia stawów,” *Reumatologia*, nr 45(1), pp. 11-17, 2007.
- [173] „Joint impairment is strongly correlated with disability measured by self-reported questionnaires. Functional status assessment of individuals with rheumatoid arthritis in a population based series,” *J Rheumatol*, nr 21(1), pp. 64-69, 1994.
- [174] J. Fransen, D. Uebelhart, G. Stucki, T. Langenegger, M. Seitz i B. Michel, „The ICIDH-2 as a framework for the assessment of functioning and disability in rheumatoid arthritis,” *Ann Rheum Dis*, nr 61(3), pp. 225-231, 2002.

- [175] I. Wysocka-Skurska, M. Sierakowska i S. Sierakowski, „Ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w zależności od stosowanej terapii farmakologicznej,” *Reumatologia*, nr 50(1), pp. 16-23, 2012.
- [176] D. Aletaha, I. V. Nel, T. Stamm, M. Uffmann, S. Pflugbeil, K. Machold i J. Smolen, „Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score,” *Arthritis Res Ther*, nr 7(40), pp. 796-806, 2005.
- [177] F. Leymarie, D. Jolly, R. Sanderman, S. Briancçon, A. Marchand, F. Guillemin, J. Eschard, T. Suurmeijer, P. Poitral, F. Blanchard i W. van den Heuvel, „Life events and disability in rheumatoid arthritis: a European cohort,” *Br J Rheumatol*, nr 36(10), pp. 1106-1112, 1997.
- [178] M. Sierakowska, E. Krajewska-Kułak i S. Sierakowski, „Postępująca niepełnosprawność, ból a jakość życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów,” *Przegl Lek*, nr 62, pp. 89-94, 2005.
- [179] T. Sokka, H. Kautiainen, T. Pincus et al, „Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA Study,” *Arthritis Res Ther*, nr 12, p. R22, 2010.
- [180] M. Sierakowska, A. Matys, A. Kosior, B. Ołtarzewska, J. Kita, S. Sierakowski i E. Krajewska-Kułak, „Ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów,” *Reumatologia*, nr 44(6), pp. 289-303, 2006.
- [181] G. Baczyk, P. Samborski, J. Pieścikowska, M. Kmieciak i I. Walkowiak, „Comparison functioning and quality of life of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis,” *Adv Med Sci*, nr 52(1), pp. 55-59, 2007.
- [182] T. Pincus, S. Marcum i L. Callahan, „Longterm drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: II. Second line drugs and prednisone,” *J Rheumatol*, nr 19, pp. 1885-1894, 1992.
- [183] G. Bączyk, „Przegląd badań nad jakością życia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów,” *Reumatologia*, nr 46(6), pp. 372-379, 2008.
- [184] M. Plant, M. O'Sullivan, P. Lewis, J. Camilleri, E. Coles i J. Jessop, „What factors influence functional ability in patients with rheumatoid arthritis. Do they alter over time?,” *Rheumatology (Oxford)*, nr 44, pp. 1181-1185, 2005.
- [185] P. Sarzi-Puttini, T. Fiorini, B. Panni, M. Turiel, M. Cazzola i F. Atzeni, „Correlation of the score for subjective pain with physical disability, clinical and radiographic scores in recent onset rheumatoid arthritis,” *BMC Musculoskelet Disord*, nr 3, p. 18, 2002.
- [186] I. Rupp, H. Boshuizen, H. Dinant, C. Jacobi i G. van den Bos, „Disability and health-related quality of life among patients with rheumatoid arthritis: association with radiographic joint damage, disease activity, pain, and depressive symptoms,” *Scand J Rheumatol*, nr 35, pp.

175-181, 2006.

- [187] P. Rykowski, „Dziennik Gazeta Prawna,” 14 10 2010. [Online]. Available: <http://www.gazetaprawna.pl/drukowanie/458600>.
- [188] J. Lundkvist, F. Kastäng i G. Kobelt, „The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs,” *Eur J Health Econ*, nr 8(2), pp. 49-60, 2008.
- [189] J. Ruszkowski i J. Leśniowska, „Rzeczywiste, ekonomiczne koszty choroby w Polsce,” Bydgoszcz, 2010.
- [190] K. Kowalik, J. Krysiński, U. Białecka, K. Kolossa i S. Jeka, „Farmakoekonomiczna ocena terapii reumatoidalnego zapalenia stawów wybranymi lekami biologicznymi,” *Reumatologia*, nr 50(6), pp. 472-477, 2012.
- [191] A. Filipowicz-Sosnowska, O. Kowal-Bielecka, P. Klimiuk et al, „Stanowisko Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dotyczące porównania programu lekowego NFZ z rekomendacjami NICE,” 03 06 2011. [Online]. Available: https://www.ewidencjarzs.pl/system/doc/raport_porownanie_zapisow_NICE.pdf.
- [192] S. Verstappen, H. Verkleij, J. Bijlsma, E. Buskens, A. Kruize, A. Heurkens, M. van der Veen i J. Jacobs, „Determinants of direct costs in Dutch rheumatoid arthritis patients,” *Ann Rheum Dis*, nr 63, pp. 817-824, 2004.
- [193] G. Kobelt, A. Woronoff, B. Richard, P. Peeters i J. Sany, „Disease status, costs and quality of life of patients with rheumatoid arthritis in France: the ECO-PR Study,” *Joint Bone Spine*, nr 75(7), pp. 408-415, 2008.
- [194] G. Kobelt, P. Lindgren, Y. Lindroth, L. Jacobson i K. Eberhardt, „Modelling the effect of function and disease activity on costs and quality of life in rheumatoid arthritis,” *Rheumatology (Oxford)*, nr 44, pp. 1169-1175, 2005.
- [195] K. Pugner, D. Scott, J. Holmes i K. Hieke, „The costs of rheumatoid arthritis: an international long-term view,” *Semin Arthritis Rheum*, nr 29, pp. 305-320, 2000.
- [196] G. Kobelt, L. Jönsson, P. Lindgren, A. Young i K. Eberhardt, „Modeling the progression of rheumatoid arthritis: a two-country model to estimate costs and consequences of rheumatoid arthritis,” *Arthritis Rheum*, nr 46, pp. 2310-2319, 2002.
- [197] J. Hülsemann, J. Ruof, H. Zeidler i T. Mittendorf, „Costs in rheumatology: results and lessons learned from the 'Hannover Costing Study,’” *Rheumatol Int*, nr 26, pp. 704-711, 2006.
- [198] E. Wagner, E. Lackerbauer i W. Siegmeth, „Direct and indirect costs of rheumatoid arthritis and the socio-emotional effects of this disease--an Austrian study,” *Wien Med Wochenschr*, nr 155, pp. 217-226, 2005.

- [199] A. Boonen i J. Severens, „The burden of illness of rheumatoid arthritis,” *Clin Rheumatol*, nr 30(1), pp. 3-8, 2011.
- [200] L. Jacobsson, Y. Lindroth, L. Marsal, E. Juran, U. Bergström i G. Kobelt, „Rheumatoid arthritis: what does it cost and what factors are driving those costs? Results of a survey in a community-derived population in Malmö, Sweden,” *Scand J Rheumatol*, nr 36(3), pp. 179-183, 2007.
- [201] M. Ward, H. Javitz i E. Yelin, „The direct cost of rheumatoid arthritis,” *Value Health*, nr 4(3), pp. 243-252, 2000.
- [202] D. Huscher, S. Merkesdal, K. Thiele, H. Zeidler, M. Schneider i A. Zink, „Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany,” *Ann Rheum Dis*, nr 65(9), pp. 1175-1183, 2006.
- [203] K. Michaud i F. Wolfe, „Comorbidities in rheumatoid arthritis,” *Best Pract Res Clin Rheumatol*, nr 5(21), pp. 885-906, 2007.
- [204] S. Naz i D. Symmons, „Mortality in established rheumatoid arthritis,” *Best Pract Res Clin Rheumatol*, nr 21, pp. 871-883, 2007.
- [205] P. Nicola, C. Crowson, H. Maradit-Kremers, K. Ballman, V. Roger, S. Jacobsen i S. Gabriel, „Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis,” *Arthritis Rheum*, nr 54(1), pp. 60-67, 2006.
- [206] N. Goodson, J. Marks, M. Lunt i D. Symmons, „Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s,” *Ann Rheum Dis*, nr 64(11), pp. 1595-1601, 2005.
- [207] S. Van Doornum, C. Brand, B. King i V. Sundararajan, „Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis,” *Arthritis Rheum*, nr 54(7), pp. 2061-2068, 2006.
- [208] A. Södergren, B. Stegmayr, V. Lundberg, M. Ohman i S. Wållberg-Jonsson, „Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis,” *Ann Rheum Dis*, nr 66(2), pp. 263-266, 2007.
- [209] S. Gabriel, „Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely?,” *Ann Rheum Dis*, nr 67(3), pp. 30-34, 2008.
- [210] C. Crowson, P. Nicola, H. Kremers, W. O'Fallon et al, „How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease?,” *Arthritis Rheum*, nr 52(10), pp. 3039-3044, 2005.
- [211] F. Wolfe i K. Michaud, „Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy,” *Am J Med*, nr 116(5), pp. 305-311, 2004.

- [212] D. Solomon, N. Goodson, J. Katz, M. Weinblatt, J. Avorn et al, „Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis,” *Ann Rheum Dis*, nr 65(12), pp. 1608-1612, 2006.
- [213] J. Sørensen, „Health care costs attributable to the treatment of rheumatoid arthritis,” *Scand J Rheumatol*, nr 33, pp. 399-404, 2004.
- [214] R. Westhovens, A. Boonen, L. Verbruggen, P. Durez, L. De Clerck et al, „Healthcare consumption and direct costs of rheumatoid arthritis in Belgium,” *Clin Rheumatol*, nr 24, pp. 615-619, 2005.
- [215] C. Rejzner i M. Szczygielska-Majewska, *Wybrane zagadnienia z rehabilitacji*, Warszawa: CMDNIŚKM, 1992.