

Katarzyna Dułacz¹, Martyna Borowczyk², Piotr Leszczyński³¹Medyczne Centrum Hetmańska w Poznaniu²Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu³Katedra Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Wytrwałość w przestrzeganiu zaleceń lekarskich u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych metotreksatem

Therapeutic persistence in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate

STRESZCZENIE

Wstęp: Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest jedną z najbardziej agresywnych chorób zapalnych tkanki łącznej. Podstawowe znaczenie w jej terapii odgrywają syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, głównie metotreksat (MTX). Czynnikiem warunkującym skuteczność farmakoterapii jest ścisłe przestrzeganie zaleceń lekarskich, ze szczególnym uwzględnieniem wytrwałości w stosowaniu zaleconego leczenia, w czasie, w jakim lek jest przyjmowany (*persistence*).

Cel: Celem niniejszej pracy była ocena wytrwałości w stosowaniu zaleconego leczenia poprzez wykazanie liczby i czasu przerw w leczeniu metotreksatem u chorych na RZS.

Materiał i metody: Grupę badawczą stanowiło 112 kobiet w wieku 20–85 lat (średnia wieku $51,0 \pm 14,9$ lat) chorych na RZS rozpoznany zgodnie z kryteriami ACR/EULAR 2010 z czasem trwania choroby od roku do 45 lat (średnia $8,6 \pm 7,5$ lat), leczonych metotreksatem.

Badanie ankietowe przeprowadzono w terminie od października 2014 do stycznia 2015 roku. Anonimowe ankiety były zbierane i opracowywane przez osobę nie będącą lekarzem. Lekarze, wśród których pacjentów przeprowadzano ankie-

ty, nie przeprowadzali ankiet jak również ich nie kontrolowali.

Wyniki: W leczeniu RZS wśród analizowanej grupy pacjentów zaobserwowano występowanie przerw w leczeniu metotreksatem. Jakikolwiek przerwy w przyjmowaniu zgłaszało 71 osób, czyli 63% całej populacji badanej. Siedemdziesiąt procent chorych zgłosiło 1–4 pominiętych dawek w roku, a 16% powyżej 8 takich pominięć. Przerwy w leczeniu trwały najczęściej poniżej 1 miesiąca (72%), ale aż 14% chorych samowolnie odstawiło lek na dłużej niż 2 miesiące.

Wnioski: U pacjentów z RZS leczonych metotreksatem wykazano brak wytrwałości w poddawaniu się zaleceniom terapeutycznym, co skutkowało może znaczącym minimalizowaniem efektów ich leczenia, dając istotne medyczne, psychologiczne, farmakoekonomiczne i społeczno-ekonomiczne skutki. Wzrost świadomości istoty współpracy lekarz–pacjent w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych, ze szczególnym uwzględnieniem wytrwałości w terapii i próby podejmowania odpowiednich interwencji, wydają się nie do przecenienia w tym kontekście.

Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 4: 147–154

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów; metotreksat; nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich; minimalizacja efektu leczenia

Adres do korespondencji:

Katarzyna Dułacz
Medyczne Centrum Hetmańska
ul. Hetmańska 55/1,
60–218 Poznań,
e-mail: katarzyna.dulacz@centrum-hetmanska.pl

WSTĘP

Choroby reumatyczne, w tym także reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) dotyczą ludzi wszystkich ras i grup wiekowych. Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem (EULAR, *European League Against Rheumatism*) oszacowała w 2013 roku, że w Europie ponad 120 milionów ludzi cierpi na różnego rodzaju schorzenia układu mięśniowo-szkieletowego. Raport Organizacji Pacjencjki z 2014 roku podaje, że w Polsce na choroby reumatyczne cierpi 10 milionów ludzi, w tym chorych ze zdiagnozowanym RZS jest około 400 tysięcy [1, 2]. Częstotliwość występowania tej choroby wynosi 0,3–1,45% populacji ogólnej, z czego w Europie 0,8% populacji ludzi dorosłych, a w Polsce około 1% populacji [1]. Szczyt zachorowalności przypada pomiędzy trzecią a piątą dekadą życia, a 3–4-krotnie częściej chorują kobiety niż mężczyźni [3, 4].

Reumatoidalne zapalenie stawów jest jedną z najbardziej agresywnych chorób zapalnych należących do grupy chorób tkanki łącznej. Charakteryzuje się nieswoistym, symetrycznym zapaleniem stawów, zmianami pozastawowymi i powikłaniami wielonarządowymi. Wyróżniamy serologicznie dodatnią albo ujemną postać choroby, w zależności od obecności bądź nieobecności w surowicy takich autooprzeciwciał, jak czynnik reumatoidalny czy przeciwciała przeciwko cytrulinowanemu peptydowi [5]. Cechują ją wysoka zachorowalność i duże koszty społeczno-ekonomiczne, dlatego tak ważne jest, aby choroba została wcześniej rozpoznana i leczona w sposób wielospecjalistyczny, a ponadto leczenie było skoordynowane przez specjalistę reumatologa.

Zarówno początek choroby, jak i jej rozwój są bardzo różnorodne. Przebieg choroby może być agresywny (taki obserwuje się u około 10–15% chorych) — objawy występują wtedy nagle i w ciągu kilku dni dochodzi do szybko postępującej destrukcji stawów — lub łagodny. W RZS występują okresy zaostrzeń oraz remisji. Ze względu na swoją wielonarządowość choroba w swoim przebiegu może prowadzić nie tylko do inwalidztwa, ale i przedwczesnej śmierci. Chociaż RZS nie jest chorobą śmiertelną, należy pamiętać, że chorujący na RZS żyją nawet do 7 lat krócej w porównaniu z ogółem populacji. Przy zaniechaniu leczenia powikłania pojawiają się po średnio 15 latach [5–7].

Problematykę chorób reumatycznych oraz ich negatywny wpływ na społeczeństwo dostrzegła Światowa Organizacja Zdrowia

(WHO, *World Health Organization*), która w latach 2000–2010 ogłosiła Dekadą Kości i Stawów. Celem tej inicjatywy było wczesne wykrycie, kompleksowe leczenie oraz szeroko rozumiana jakość życia pacjentów z chorobami zapalnymi kości i stawów [8, 9].

Istotą skuteczności leczenia RZS jest wczesne jego wdrożenie, czyli od 6 do 12 tygodni od wystąpienia pierwszych objawów oraz leczenie ukierunkowane na cel terapii (*treat to target*). Wykazano, że to wtedy skuteczność leczenia jest największa [10, 11]. Nadrzędnym celem początkowej terapii jest jak najszybsze zahamowanie postępu choroby i uzyskanie remisji, której nie należy utożsamiać z wyleczeniem [12]. Leczenie farmakologiczne powinno być włączone na wczesnym etapie rozwoju choroby, by zapobiec agresywnemu postępowi i zahamować go, ma także na celu poprawę jakości życia, zmniejszając dolegliwości bólowe. Skuteczna terapia ważna jest również z punktu widzenia społeczeństwa poprzez zmniejszenie kosztów pośrednich (liczby zwolnień lekarskich, konieczności rehabilitacji, pobierania rent socjalnych itd.) oraz zachowanie przez chorego jak najdłuższy czas aktywności społecznej. Szacuje się, że koszty inwalidztwa i utraty pracy są nawet kilkukrotnie wyższe od kosztów ponoszonych bezpośrednio na leczenie chorego z RZS [13]. Dlatego tak ważne jest szybkie wdrożenie leczenia, które daje większe szanse na uzyskanie remisji.

Farmakoterapia reumatoidalnego zapalenia stawów opiera się głównie na terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). Metotreksat (MTX) jest dziś najbardziej znanym i standardowym lekiem modyfikującym przebieg RZS, zapobiega zmianom destrukcyjnym w stawach, opóźnia też ich wystąpienie, jak również łagodzi objawy zapalenia [14]. Wykazuje właściwości immunosupresyjne, cytostatyczne i przeciwzapalne. W reumatologii wykorzystywany jest do leczenia od ponad 60 lat, w różnych wskazaniach i jest w różny sposób dawkowany i podawany [5, 14, 15]. Na minimum 24 godziny po przyjęciu leku najczęściej zaleca się suplementację kwasem foliowym (doustnie 5 mg/tydzień), który zapobiega niepożądanym objawom [16–18]. Ryzyko tych ostatnich związane jest z wiekiem pacjenta, zażywaniem innych leków hamujących działanie kwasu foliowego, uszkodzeniem nerek lub wątroby [6].

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) informuje, że działania niepożądane mają bezpośredni związek z wielkością dawki

(szczególnie nasilone w leczeniu onkologicznym). W związku ze stosowaniem w reumatologii małych dawek leków (maksymalnie 25–30 mg/tydzień) najczęściej występujące działania niepożądane nie mają dużego nasilenia, a zalicza się do nich: zakażenia i infekcje, leukopenię, trombocytopenię, krwawienia z nosa, bóle brzucha, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, nudności, wymioty, biegunki czy też zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [18].

Odpowiedź na leczenie metotreksatem zauważa się po 4–8 tygodniach od chwili jego zastosowania, dlatego tak ważna jest systematyczność i ciągłość przyjmowania leku [5, 16]. Maksymalny efekt terapeutyczny obserwowany jest między 4. a 6. miesiącem leczenia [12].

Istotną rolę w leczeniu RZS odgrywa udział samego pacjenta oraz zrozumienie przez niego celu terapii, w tym farmakoterapii, i jej konieczności.

W leczeniu RZS niezmiernie ważne jest systematyczne przyjmowanie DMARDs. Agencja Żywności i Leków USA (FDA, *Food and Drug Administration*) podaje, że 30–50% pacjentów nie przestrzega zaleceń lekarskich, nie przyjmując zaleconych leków bądź zmniejszając siebie samodzielnie ich dawki, a systematyczność zażywania leków spada wraz z długością stosowania leczenia (powyżej 6 miesięcy) i terapią wielolekową [19]. Badania wskazują, że po 5–8 latach leczenia blisko połowa chorych przerywa terapię metotreksatem z powodu braku jej skuteczności lub występowania działań niepożądanych. Około 50% chorych leczonych MTX kontynuuje terapię przez ponad trzy lata, a przerwy w leczeniu występują najczęściej w następstwie działań niepożądanych [14]. Zdarza się także, że chorzy przerywają leczenie mimo odpowiedzi klinicznej lub w momencie zbliżania się do remisji [19].

Czynnikami warunkującym skuteczność farmakoterapii jest ściśle przestrzeganie zaleceń lekarskich. Zapewnienie największego bezpieczeństwa stosowania terapii oraz skuteczności wymaga pełnej współpracy między pacjentem a lekarzem. Często ważną rolę poza lekarzami, odgrywają także farmaceuci i inni pracownicy służby zdrowia. Na przestrzeganie zaleceń lekarskich bezpośredni wpływ mają: wiek pacjenta, polipragmazja, występowanie chorób współistniejących i udział kilku lekarzy specjalistów [8, 9].

Reumatoidalne zapalenie stawów jest jedną z chorób przewlekłych, w których pacjenci

niesystematycznie przyjmują DMARDs bądź samodzielnie zmieniają sobie ich dawkowanie. Poważny problem w tej jednostce chorobowej stanowi nieprzyjmowanie leku spowodowane zmniejszeniem lub ustąpieniem dolegliwości. Stąd tak ważne jest informowanie pacjenta o celu i konieczności przyjmowania leku.

W celu przedstawiania zachowań chorego w odniesieniu do przestrzegania zaleceń lekarskich stosuje się następujące pojęcia:

- *compliance* — informuje o różnicy między zaleconą przez lekarza dawką leku a odsetkiem rzeczywiście przyjmowanych dawek leków;
- *concordance* — informuje o współpracy pacjenta i lekarza w dokonywaniu wyboru terapii oraz podkreśla współodpowiedzialność pacjenta za podejmowane decyzje terapeutyczne;
- *persistence* — to wytrwałość w stosowaniu zaleconego leczenia, w czasie, w jakim lek jest przyjmowany [20–23].

Powyższe pojęcia (ich nazwy) nie znalazły jeszcze swoich dobrych odpowiedników w języku polskim. Przyjęto je jako zapożyczenia z języka angielskiego, podobnie jak *adherence*, które według niektórych definicji stanowi połączenie wszystkich powyższych pojęć: *compliance*, *concordance* i *persistence*, jako zakres, do jakiego postępowanie pacjenta zostaje jednomyślne z zaakceptowanymi przez niego poleceniami medycznymi w odniesieniu do modyfikacji stylu życia, przyjmowania leków czy zaleceń dietetycznych. Ostatnie badania wskazują jednakże na szczególną rolę wytrwałości w stosowaniu zaleconego leczenia, w czasie, w jakim lek jest przyjmowany (*persistence*) i konieczności oddzielnej jego interpretacji od całości postępowania pacjenta w zakresie przestrzegania zaleceń lekarskich, zwłaszcza w przypadku terapii metotreksatem [24].

W związku z nielicznymi tego typu badaniami prowadzonymi w populacji polskiej, celem badania była ocena wytrwałości pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w stosowaniu zaleconego leczenia metotreksatem.

MATERIAŁ I METODY

Podstawą do formułowania wniosków w niniejszej pracy stały się badania ankietowe przeprowadzone w Medycznym Centrum Hetmańska przy ulicy Hetmańskiej 55/1 w Poznaniu w terminie od października 2014 do stycznia 2015 roku. Ośrodek jest wyspecjalizowaną prywatną placówką reumatologiczną, leczącą

pacjentów z chorobami reumatycznymi w tym RZS. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej działającej przy Uniwersytecie im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, uchwała nr 774/14. Ze względu na znacznie częstsze występowanie RZS u płci żeńskiej, grupę badawczą stanowiły wyłącznie kobiety. Badaniem ankietowym objęto 119 kobiet z rozpoznaniem RZS i leczonych metotreksatem, które trafiły do Medycznego Centrum Hetmańska w celu konsultacji lekarskiej. W pracy wykorzystano dane ze 112 ankiet, 7 formularzy ankietowych odrzucono z powodu uzyskania niepełnych danych.

Do badania włączono 112 kobiet chorujących na RZS w wieku 20–85 lat (średnia wieku $51,0 \pm 14,9$ lat), a czas trwania choroby mieścił się w przedziale od 1 roku do 45 lat (średnia $8,6 \pm 7,5$ lat). Na podstawie badania ankietowego, stanowiącego część większego badania oceniającego stopień przestrzegania zaleceń lekarskich w terapii MTX, zgromadzono informacje dotyczące przerw w stosowaniu MTX, czasu ich trwania oraz liczby pominiętych dawek leku. Ankietowane panie wypełniały kwestionariusze samodzielnie, bez wpływu lekarza prowadzącego na ich odpowiedzi. Warto podkreślić, że ankiety zostały oddawane anonimowo, w recepcji Medycznego Centrum Hetmańska. Żaden z lekarzy nie zachęcał pacjentów do wzięcia udziału w badaniu ankietowym, co dało pacjentom poczucie pełnej anonimowości.

WYNIKI

W badanej grupie 112 kobiet czas przyjmowania metotreksatu zleconego przez lekarza do przewlekłego stosowania, pobieranego w dawce stabilnej, mieścił się w zakresie od 6 miesięcy do 18 lat (średnia $5,4 \pm 4,1$ lat). Średnia dawka zaleconego metotreksatu wynosiła $19,2 \pm 4,2$ mg/tydzień i była stosunkowo duża jak na wartość średnią (tab. 1).

W leczeniu RZS wśród analizowanej grupy pacjentów zaobserwowano występowanie przerw w leczeniu metotreksatem. Jakiokol-

Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej

Średni wiek chorych (lata)	$51,0 \pm 14,9$
Średnia wieku w momencie zachorowania (lata)	$42,8 \pm 14,7$
Średni czas przyjmowania MTX (lata)	$5,4 \pm 4,1$
Średnia dawka zaleconego MTX [mg/tydzień]	$19,2 \pm 4,2$

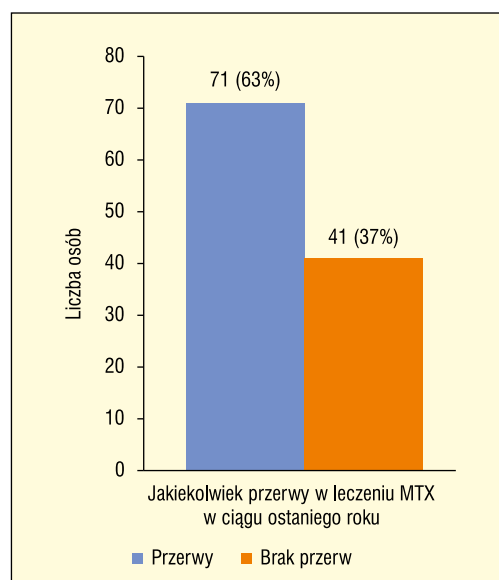
wiek przerwy w przyjmowaniu zgłaszało 71 osób, czyli 63% całej populacji badanej (ryc. 1). Wykazano, że największą liczebność w tej podgrupie stanowiły osoby, których przerwy w przyjmowaniu MTX nie trwały dłużej niż jeden miesiąc. Było to 51 osób, które stanowią 72% podgrupy. W ciągu ostatniego roku przerw nietrwających dłużej niż tydzień miało 56 osób, co stanowi 50% ankietowanych.

W badanej grupie ($n = 71$) wykazano, że 50 osób (70%) w ciągu ostatniego roku leczenia nie przyjęło od 1 do 4 dawek leku, 10 osób (14%) pominięło 4–8 dawek, natomiast 11 osób (16%) nie przyjęło powyżej 8 dawek w ciągu ostatniego roku leczenia (tab. 2). Czas przerw w przyjmowaniu leku w tym samym okresie badanym wynosił w grupie badanej ($n = 71$) dla 51 osób (72%) poniżej jednego miesiąca, dla 10 osób (14%) od 1 do 2 miesięcy. Również 10 osób przyznało, że zaprzęstały terapii metotreksatem na ponad 2 miesiące (tab. 3).

DYSKUSJA

Celem pracy było wskazanie skali problemu braku wytrwałości w stosowaniu zaleceń lekarskich w grupie chorych na RZS leczonych metotreksatem. Większość chorych (63%) deklarowała występowanie przerw w leczeniu.

Dodatkowo w pracy wykazano jeszcze jedną istotną kwestię związaną z poziomem akceptacji farmakoterapii. Długotrwałego przyjmowania metoterksatu nie akceptuje lub raczej nie akceptuje 62% badanych (69 osób).



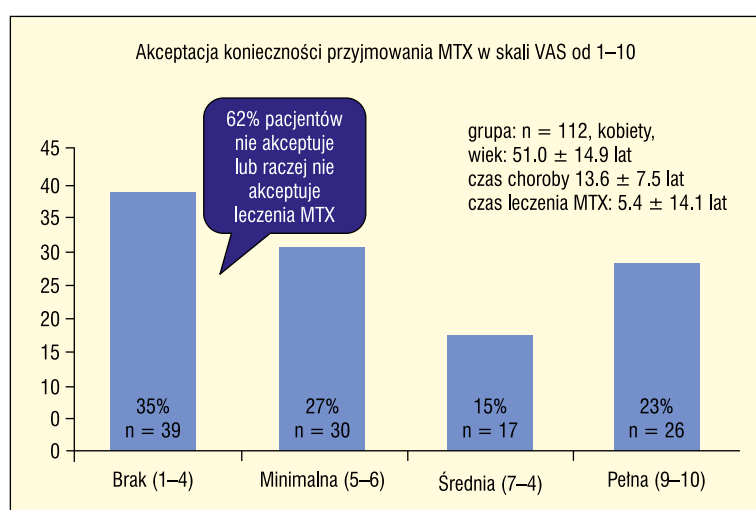
Rycina 1. Porównanie występowania jakichkolwiek przerw w przyjmowaniu metotreksatu w ciągu ostatniego roku

Tabela 2. Liczba pominiętych dawek metotreksatu w ciągu ostatniego roku (październik 2014–styczeń 2015).

Liczba przerw	Liczebność (n = 71)	Udział procentowy
1–4	50	70%
4–8	10	14%
Powyżej 8	11	16%

Tabela 3. Czas przerw w terapii metotreksatu w ciągu ostatniego roku (październik 2014–styczeń 2015)

Czas przerw	Liczebność (n = 71)	Udział procentowy
Poniżej 1 miesiąca	51	72%
Od 1 do 2 miesięcy	10	14%
Powyżej 2 miesięcy	10	14%



Rycina 2. Opinie pacjentów chorych na RZS na temat konieczności przyjmowania metotreksatu

Pełną akceptację leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów metotreksatem deklaruje 23% (26 osób) (ryc. 2).

Największym wyzwaniem dla lekarza i farmaceuty nadzorujących proces farmakoterapii pacjenta z RZS jest utrzymanie wysokiego poziomu przestrzegania zaleceń, który ma prowadzić do efektywnego leczenia [20]. Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich stanowi jeden z głównych problemów współczesnej medycyny, zwłaszcza w przypadku pacjentów chorujących przewlekłe, mając znaczący wpływ na skuteczność terapii. Niezależnie od zgłaszanej choroby przewlekłej dotyczy ono 13–93% chorych, średnio 40% [25].

Weryfikacja stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich może być prowadzona metodami bezpośrednimi (oznaczenie stężenia leku w płynach ustrojowych bądź pomiar aktywności markerów biologicznych) i pośrednimi (liczenie ilości leku, analiza kwestionariuszy

wypełnionych przez pacjentów, ocena odpowiedzi chorego na zastosowane leczenie) [20].

W prezentowanym badaniu polegano na metodach pośrednich, które najłatwiej przenieść można do codziennej praktyki klinicznej, zastępując druk kwestionariusza, poszerzeniem wywiadu lekarskiego o zadanie pytania dotyczącego wytrwałości w stosowaniu terapii metotreksatem. Uzyskanie takich informacji wymaga oczywiście pozyskania zaufania pacjenta, może jednak stać się pierwszym krokiem do poznania przyczyn zaburzeń toku terapii i podjęcia interwencji zwiększających jej skuteczność.

Z badań, które przeprowadzono, wynika, że pacjenci pomijają dawki leku. Największą grupę (50 chorych) stanowią osoby, które pominięły od 1 do 4 dawek metotreksatu. Pacjenci, którzy znajdowali się w tej grupie mogli nie przyjąć takiej ilości leków zarówno celowo, jaki z przyczyn losowych. Pozostaje to trudne

do ustalenia, wydaje się jednak nie tak istotne z punktu widzenia klinicznego, biorąc pod uwagę, że liczba pominiętych dawek rozkłada się na cały rok kalendarzowy. Niepokojące, z punktu widzenia medycznego, także ze względu na właściwości farmakokinetyczne leku, wydaje się już jednak pominięcie od 4 do 8 dawek. Może ono być celowym działaniem ze strony pacjenta. W grupie badanej znalazło się aż 10 chorych, którzy nie przyjęli właśnie tej liczby dawek leku. Z całą pewnością znaczące klinicznie i celowe ze strony pacjenta są pominięcia ponad 8 dawek MTX w ciągu roku (tak więc 9, kilkanaście, ale i więcej). W grupie badanej znalazło się 11 osób, czyli aż 10% wszystkich ankietowanych. Tak duża grupa chorych może wskazywać brak świadomości istotności ścisłego przestrzegania zaleceń lekarskich w skuteczności terapii RZS.

Biorąc pod uwagę kryterium czasu przerw w przyjmowaniu MTX w skali roku można wyróżnić trzy grupy. Pierwszą grupę stanowią osoby, których przerwy trwały poniżej miesiąca ($n = 51$). Liczba osób w tej grupie wydaje się duża na tle wszystkich badanych, jednak można uznać, że sytuacja ta nie ma klinicznie istotnego znaczenia.

Przerwy w leczeniu od 1 do 2 miesięcy zgłaszało 10 osób. Taka sytuacja powinna niepokoić lekarza reumatologa, który powinien ponownie omówić z pacjentem zalecenia lekarskie, przypomnieć, jaki jest cel leczenia MTX i wskazać konieczność jego leczenia. Zdecydowanie niepokojące wydają się przerwy w terapii trwające powyżej dwóch miesięcy, które również miało 10 osób. Zastanawiające pozostaje, czy pacjenci, którzy mieli tak długie przerwy w leczeniu MTX przyznali się do nich lekarzowi prowadzącemu? Czy lekarz miał możliwość poznania przyczyn niestosowania się do zaleceń terapeutycznych? Czy wreszcie reumatolog miał możliwość przedstawienia pacjentowi ponownie celu leczenia, nie tylko krótkotrwałego (uśmierzenie dolegliwości bólowych), ale i długotrwałego (zahamowanie zmian destrukcyjnych w stawach, poprawienie ogólnej sprawności i jakości życia). W tej grupie chorych największe znaczenie będzie miało przywrócenie zaufania w relacjach lekarz–pacjent tak, aby chory przyznał się lekarzowi do zaniechania leczenia, by razem móc ustalić z chorym schemat dawkowania indywidualnie dostosowany i akceptowany przez pacjenta.

Niestosowanie się do zaleceń lekarskich przybiera dwójaki charakter. Niecelowy, gdy chory zapomniał przyjąć dawkę leku, nie zro-

zumiał wskazać dawkowania lub popełnił błąd w stosowaniu leku. Celowy, gdy chory świadomie pomija dawki leku bądź nie przyjmuje leku. Przyczyną tej ostatniej postawy może być brak zaufania do lekarza prowadzącego farmakoterapię, nadmierne skomplikowanie schematu leczenia, niski poziom motywacji do terapii, odczuwanie działań niepożądanych czy trudności w zakupie leku. Szczególnie aspekt społeczno-ekonomiczny, czyli zła sytuacja materialna pacjenta, która utrudnia zakup leku, może być tu kluczowa.

Pacjenci z chorobami reumatycznymi często są niesubordynowani. Ich subiektywnym celem leczenia i wskazaniem do stosowania leków jest doraźne zahamowanie dolegliwości bólowych, sztywności porannej i złego samopoczucia. Gdy dolegliwości te udaje się wyeliminować mogą zapomnieć o samodyscyplinie i nie przyjmować MTX, nie zdając sobie sprawy z konsekwencji tej decyzji dla głównych celów terapii. Dlatego tak ważne były szczerze odpowiedzi ankietowanych. Pacjentki czuły się bezpieczne, udzielając odpowiedzi, na które w żaden sposób nie mógł wpłynąć lekarz prowadzący. Bez wątplenia to czyni te dane wiarygodnymi.

Powody nieprzestrzegania wskazań lekarskich są różne, jednak ich skutek jest zawsze ten sam — minimalizacja efektów leczenia [23]. To z kolei, z perspektywy płatnika świadczeń zdrowotnych, jakim w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) w perspektywie czasu może prowadzić do inwalidztwa, utraty możliwości pracy, a tym samym konieczności korzystania ze świadczeń społecznych, mając głębokie skutki farmakoekonomiczne (wzrost kosztów leczenia i świadczeń medycznych).

Dlatego też leczenie chorych na RZS wymaga ze strony zespołu terapeutycznego nieustannego powracania do kwestii przestrzegania zaleceń farmakoterapii i ciągłego motywowania do wytrwałości w stosowaniu leczenia. Zwłaszcza lekarz, ze względu na swoje uprawnienia, dzięki opartej na zaufaniu relacji lekarz–pacjent, powinien pacjentowi stale przypominać o celu zastosowanego leczenia i jego znaczeniu, indywidualizując każdą z takich terapeutycznych rozmów.

Praca nie została ujęta z perspektywy grupy kontrolnej. Trzeba jednak nadmienić, że choroby reumatyczne i ich leczenie, to specyficzny proces. Trudno było dla pacjentów z RZS przyjmujących stałe dawki MXT dobrać do porównania grupę referencyjną. Dlatego

tak ważne i innowatorskie stało się zebranie danych nie z perspektywy lekarza w gabinecie, a anonimowej ankiety zbieranej przez osobę nie medyczną, która podkreślała, że lekarz prowadzący pacjenta nie będzie miał dostępu do odpowiedzi udzielonych przez konkretnego pacjenta.

WNIOSKI

1. Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów leczeni metotreksatem mają istotny problem z przestrzeganiem zaleceń lekar-

skich, a zwłaszcza z wytrwałością w poddawaniu się terapii.

2. Wykazano istotne klinicznie przerwy w terapii trwające powyżej 2 miesięcy, które wynikają z nieprzestrzegania zaleceń lekarskich, a wymagają szczególnej troski całego zespołu terapeutycznego.
3. Wzrost świadomości istotności współpracy lekarz–pacjent w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych, ze szczególnym uwzględnieniem wytrwałości w terapii i próby podejmowania odpowiednich interwencji wydają się nie do przecenienia.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most aggressive inflammatory connective tissue diseases. Synthetic disease-modifying antirheumatic drug, mainly methotrexate (MTX), remains essential in its treatment. Strict adherence to medical recommendations, with particular emphasis on perseverance in the application of the prescribed treatment (persistence) constitutes pharmacotherapy effectiveness determinant factor.

Objective: The aim of this study was to obtain therapeutic persistence by evaluating the amount and time of interruptions during methotrexate treatment of patients with RA.

Material and methods: The study group consists of 112 women aged 20 to 85 years (mean age 51.0 ± 14.9 years) diagnosed with rheumatoid arthritis according to ACR/EULAR 2010 criteria with disease duration from 1 to 45 years (mean 8.6 ± 7.5 years) treated with methotrexate.

The questionnaire survey was conducted from October 2014 to January 2015.

Results: The interruptions in methotrexate therapy of RA were observed. Seventy-one people (63%) reported any treatment discontinuation. 70% of patients reported missing 1–4 doses a year, and 16% - more than eight such omissions. Interruption of treatment lasted usually less than 1 month (72%), but up to 14% of patients arbitrarily stopped taking drug for more than two months.

Conclusions: Non-persistence was observed in patients with RA treated with methotrexate, which may result in significant minimizing the effects of their treatment, giving important medical, psychological, pharmacoeconomic and socio-economic effects. Increase of awareness of the importance of physician-patient cooperation regarding treatment compliance, with particular emphasis on therapeutic perseverance and attempts to make appropriate interventions seem not to be underestimated in this context.

Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 4: 147–154

Key words: rheumatoid arthritis; methotrexate; non-persistence; minimizing treatment effects

1. Kotarba-Kańczugowska M, Kucharski K, Linder-Kopiecka I, et al. Ja pacjent! Perspektywa organizacji pacjentkach na stan opieki reumatologicznej w Polsce, Raport Organizacji Pacjentek, Warszawa. 2014; 14–21: 85–88.
2. Głuszko P, Filipowicz-Sosnowska A, Tlustochowicz W. Reumatoidalne zapalenie stawów, Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Reumatologia. 2012; 50(2): 83–90.
3. Piotrowska R, et al. Kwiatkowska B, Krasucki M, . Badania MR odcinka szyjnego kręgosłupa w reumatoidalnym zapaleniu stawów z uwzględnieniem metodyki badań i stosowanych pomiarów, Polski Przegląd Radiologii. 2001; 66(4): 20–24.
4. The Merck Manual, Podręcznik diagnostyki i terapii, Trzecie wydanie polskie. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008: 363–373.
5. Filipowicz-Sosnowska A. Reumatoidalne zapalenie stawów w Reumatologia Kliniczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008: 495–518.
6. Kucharz E. Reumatoidalne zapalenie stawów w Wielka Interneta – Reumatologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010: 75–88.
7. Silman A. Oxford textbook of rheumatology. Oxford University Press 1998: 811–828.
8. Moskalewicz M, Filipowicz-Sosnowska A, Szczeciński J. Choroby reumatyczne. In: Kruczyński J. ed. Dekada Kości i Stawów 2000-2010. Rok pierwszy, Epidemiologia, stan profilaktyki, diagnostyki i leczenia chorób układu kostno-stawowego w Polsce. Perspektywa na dziesięciolecie, Kraków 2000.
9. Lidgren L. The Bone and Joint Decade 2000-2010, Bull World Health Organization. 2003; 81(9): 629.

Piśmiennictwo

10. Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 2569–2581.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman A. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1580–1588.
12. Rólkowski K, Zięba I, Malec S, et al. Racjonalizacja farmakoterapii reumatoidalnego zapalenia stawów. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu.* 2014(2): 149–152.
13. Koliąg D, Paczkowska A, Leszczyński P, et al. Analiza kosztów farmakoterapii u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. *Nowiny Lekarskie.* 2013; 85(5): 394–398.
14. Samborski W, Brzosko M. *Reumatologia praktyczna. ABC* a Wolters Kluwer business, Warszawa 2011: 37–80, 115–129.
15. Filipowicz-Sosnowska A, Zimmermann-Górska I, Musiał J. Choroby układu tkanki łącznej w Interni Szczeklika - podręcznik chorób wewnętrznych. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2012: 1788–1801.
16. Steuer A, Keat AC. Perioperative use of methotrexate-a survey of clinical practice in the UK, *British Journal of Rheumatology.* 2003; 15: 15–20.
17. Tlustochowicz W. Międzynarodowe standardy stosowania metotrekstu w chorobach reumatycznych, ze szczególnym uwzględnieniem reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia.* 2012; 50(2): 91–92.
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego – Metotreksat (online). http://leki.urpl.gov.pl/files/Methotrexat_Ebewe_2_5_5_10_tabl. (15.08.2016).
19. Bayraktar-Ekincioglu A. Consensus Development on Requirements in Methotrexate Prescribing, monitoring and Patient's Self-Care in the Treatment of Rheumatoid Arthritis, Hacettepe University. *Journal of the Faculty of Pharmacy.* 2013; 33(1): 1–24.
20. Jasińska M, Kurczewska U, Orszulak-Michalak D. Zjawisko non-adherence w procesie opieki farmaceutycznej. *Farmacja Polska.* 2009; 65(11): 765–771.
21. Simpdon S, Eurich D, Majumdar S, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *British Medical Journal.* 2006; 33(7557): 15.
22. Szczęch R, Szyndler A, Wierucki Ł. Jak poprawić skuteczność terapii nadciśnienia tętniczego? Doświadczenia z programu edukacji pacjentów w ramach Polskiego Projektu 400 Miast. *Arterial Hypertension.* 2006; 10(5): 350–361.
23. Gaciong Z, Kuna P. Adherence, compliance, persistence – współpraca, zgodność i wytrwałość – podstawowy warunek sukcesu terapii. *Medycyna po Dyplomie.* 2008(03/08): 2–3.
24. Mueller S, Krueger K, Flacke J. Non-Adherence and Non-Persistence Should be Analyzed Separately: The Example of Methotrexate (Mtx) Therapy in the Therapy of Newly Treated Rheumatoid Arthritis in Germany. *Value in Health.* 2015; 18(7): A719.
25. Sabaté E., *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action.* Geneva: World Health Organization, 2003.