

Celekoksyb (Aclexa®)
w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK
oraz ostrych stanów zapalnych narządu
ruchu

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa 2014

Autorzy raportu:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

KRKA-Polska Sp. z o.o.
ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa, Polska

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
SKRÓTY I AKRONIMY	6
1 CEL ANALIZY	8
2 POPULACJA	9
2.1 Choroba zwyrodnieniowa stawów	9
2.1.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	9
2.1.2 Epidemiologia.....	9
2.1.3 Etiologia i patogeneza	9
2.1.4 Klasyfikacja i kryteria rozpoznania	11
2.1.5 Obraz kliniczny	13
2.1.6 Diagnostyka.....	14
2.1.7 Leczenie	15
2.1.7.1 Zalecenia NICE 2014 ⁵	17
2.1.7.2 Zalecenia ACR 2012 ⁶	18
2.1.7.3 Zalecenia EULAR 2003, 2005, 2007 ^{7,8,9}	20
2.1.7.4 Zalecenia <i>National Health and Medical Research Council</i> 2009 ¹⁰	22
2.1.8 Przebieg naturalny i rokowanie	23
2.2 Reumatoidalne zapalenie stawów.....	23
2.2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	23
2.2.2 Epidemiologia.....	23
2.2.3 Etiologia i patogeneza	23
2.2.4 Klasyfikacja i kryteria rozpoznania	24
2.2.5 Obraz kliniczny	25
2.2.6 Diagnostyka.....	26
2.2.7 Leczenie	29
2.2.7.1 Zalecenia Zespołu Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii (Polska) 2008 ¹⁹	31
2.2.7.2 Zalecenia NICE 2013 ²⁰	32
2.2.7.3 Zalecenia EULAR 2007, 2013 ^{22,23}	33

2.2.7.4	Zalecenia SIGN 2011 ²¹	34
2.2.8	Przebieg naturalny i rokowanie	34
2.3	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa.....	35
2.3.1	Definicja problemu zdrowotnego.....	35
2.3.2	Epidemiologia.....	35
2.3.3	Etiologia i patogeneza	36
2.3.4	Klasyfikacja i kryteria rozpoznania	36
2.3.5	Obraz kliniczny	36
2.3.6	Diagnostyka.....	38
2.3.7	Leczenie	38
2.3.7.1	Zalecenia Zespołu Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii (Polska) 2008 ³⁸	40
2.3.7.2	Zalecenia ASAS/EULAR 2010 ³⁹	41
2.3.7.3	Zalecenia 3E Initiative 2008 ⁴⁰	42
2.3.7.4	Zalecenia <i>French Society for Rheumatology</i> 2014 ⁴¹	42
2.3.8	Przebieg naturalny i rokowanie	43
2.4	Ostre stany zapalne narządu ruchu	45
2.4.1	Definicja problemu zdrowotnego.....	45
2.4.2	Epidemiologia.....	45
2.4.3	Etiologia i patogeneza	45
2.4.4	Obraz kliniczny	47
2.4.5	Diagnostyka.....	47
2.4.5.1	Skale oceny bólu.....	48
2.4.6	Leczenie	48
3	INTERWENCJA – CELEKOKSYB (ACLEXA®)	50
3.1	Wskazania.....	51
3.2	Dawkowanie	51
3.3	Przeciwwskazania	51
3.4	Działania niepożądane	52
4	KOMPARATORY	57
4.1	Naproksen.....	59
4.1.1	Wskazania.....	59

4.1.2	Dawkowanie	60
4.1.3	Przeciwwskazania	60
4.1.4	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	61
4.1.5	Działania niepożądane.....	61
5	EFEKTY ZDROWOTNE.....	66
6	REKOMENDACJE	67
7	DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE	68
8	PROBLEM DECYZYJNY WG PICO.....	92
	SPIS TABEL.....	93
	PIŚMIENNICTWO.....	94

SKRÓTY I AKRONIMY

ACPA	przeciwciała przeciwko cytrulinowanym peptydom (ang. <i>anti-citrullinated peptide antibodies</i>)
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APC	komórka prezentująca antygen (ang. <i>antigen presenting cell</i>)
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChZS	choroba zwyrodnieniowa stawów
COX-2	inhibitory cyklooksygenazy 2
CRP	białko C- reaktywne,
DAS	Wskaźnik Aktywności Choroby (ang. <i>Disease Activity Score</i>)
EULAR	Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem (ang. <i>European League Against Rheumatism</i>)
Ig	przeciwciała
IL	interleukina
IU	jednostka międzynarodowa
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
NICE	<i>National Institute of Health and Care Excellence</i>
NLPZ	niesterydowe leki przeciwzapalne
OB	odczyn Biernackiego
PPI	inhibitory pompy protonowej
RF	czynnik reumatoidalny (ang. <i>reumatoid factor</i>)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>

SYSADOA	objawowe wolnodziałające leki antyzwyrodnieniowe (ang. <i>symptomatic slow acting drugs for Osteoarthritis</i>)
TGF	transformujący czynnik wzrostu (ang. <i>Transforming Growth Factor</i>)
TNF	czynnik martwicy guza (ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania celekoksybu (Aclexa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO¹:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

¹ PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 POPULACJA

2.1 Choroba zwyrodnieniowa stawów

2.1.1 Definicja problemu zdrowotnego

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ang. *osteoarthritis*) to grupa nakładających się różnych schorzeń, które pomimo odmiennych etiologii prowadzą do podobnych efektów biologicznych, morfologicznych i klinicznych. Proces chorobowy dotyczy nie tylko chrząstki stawowej, ale obejmuje cały staw, w tym podchrzęstną warstwę kości, więzadła, torebkę stawową, błonę maziową i mięśnie okołostawowe.¹

2.1.2 Epidemiologia

ChZS jest najczęściej występującą chorobą układu ruchu, można ją rozpoznać u ponad połowy osób po 40. roku. Choroba występuje u mężczyzn i kobiet z podobną częstością, ale cięższe postaci ChZS dotyczą kobiet.

Zachorowalność na ChZS wg przeprowadzonych badań wynosi odpowiednio 100 na 100 000 osób w przypadku ChZ ręki, 88 na 100 000 osób z ChZ biodra oraz 240 na 100 000 osób z ChZ kolana (w ciągu roku).²

W 2002 roku w Polsce przeprowadzono badanie mające na celu ocenę rozpowszechnienia podstawowych dolegliwości i chorób reumatycznych w populacji dorosłych mieszkańców Polski oraz określenie czynników demograficzno = społecznych i zdrowotnych związanych z ich występowaniem. Najważniejsze wnioski z raportu dotyczące chorób reumatycznych dotyczące epidemiologii chorób reumatycznych:

- Bóle reumatyczne ogółem o natężeniu od bardzo rzadkich do stałych stwierdzono u 61,2% badanych dorosłych mieszkańców Polski w wieku 18 lat i więcej. Bóle te częściej występują u kobiet – 66,6% niż u mężczyzn – 54,8%.
- U 44% badanych bóle reumatyczne dotyczyły zarówno kręgosłupa jak i stawów, u 11% dotyczyły tylko kręgosłupa i u 5% tylko stawów. Zarówno bóle samego kręgosłupa jak i samych stawów były podobnie rozpowszechnione wśród mężczyzn i kobiet, natomiast łączne bóle kręgosłupa i stawów występowały aż u połowy kobiet podczas gdy u mężczyzn u 37%.
- Co piąta badana osoba deklaruje, że lekarz rozpoznał u niej chorobę zwyrodnieniową stawów i/lub kręgosłupa, natomiast 4% badanych deklaruje, że rozpoznano u nich reumatoidalne zapalenie stawów.³

2.1.3 Etiologia i patogeneza

Do czynników ryzyka pierwotnej choroby zwyrodnieniowej stawów zaliczamy:

- wiek – występowanie choroby zwiększa się wraz z wiekiem,

- płeć – częściej dotyczy kobiet,
- otyłość – ma istotny wpływ na zmiany zwyrodnieniowe w obrębie stawów kolanowych i biodrowych, a także na zwyrodnienie stawów rąk,
- wysoka wartość BMD (ang. *Bone Mineral Density*) – u kobiet cierpiących z powodu osteoporozy rzadziej stwierdzano zmiany o typie ChZS,
- czynniki mechaniczne związane z przeciążeniem i powtarzającymi się mikrourazami, prowadzą do zmian degeneracyjnych np. praca zawodowa kobiet wymagająca częstego zginania kolan aż 12-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania, uprawianie sportu wyczynowego w przeszłości,
- czynniki genetyczne – guzki Heberdena i Boucharda związane z obecnością antygenów HLA A1 i HLAB8; mutacja genu COL2A1 prowadzi do zaburzeń struktury kolagenu typu II i jest skojarzona z częstszym występowaniem postaci wielostawowej ChZS; zespół Stickler’a (utrata słuchu, zespół objawów ocznych, objawy stawowe) czyli wrodzona postać choroby uwarunkowana autosomalnie dominująco.^{11,4}

Czynniki ryzyka związane z wtórną chorobą zwyrodnieniową stawów:

- mechaniczne – zmiany wywołane mikrourazami i makrourazami oraz po ingerencji chirurgicznej,
- choroby zapalne – stawy objęte procesem zapalnym w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów lub zakażenia,
- czynniki metaboliczne – zespół Cushinga, dostawowe iniekcje glikokortykoidów, choroba Paget’a, akromegalia, krystalopatie, hemochromatoza, ochronoza, choroba Wilsona,
- zaburzenia składu krwi prowadzące do hemartrozy,
- neuropatia – cukrzyca, uszkodzenia rdzenia kręgowego.

Występowanie, stopień nasilenia, rozwój i progresja zmian zwyrodnieniowych w stawach zależą od stopnia zaburzeń równowagi pomiędzy procesami destrukcji i naprawy chrząstki, błony maziowej i kości. Podstawowym czynnikiem zaburzającym prawidłową funkcję chrząstki są makro- i mikrourazy.

W wielu przypadkach ChZS pozostałości degradacji chrząstki są uwalniane do płynu maziowego powodując zapalenie błony maziowej. Efektem uszkodzenia jest wydzielanie przez chondrocyty (komórki chrzęstne) cytokin i proteaz. W początkowym okresie powstawania zmian zwyrodnieniowych dochodzi do obrzęku chrząstki będącego wynikiem wzmożonej produkcji proteoglikanów przez pobudzone chondrocyty oraz gromadzenia się wody. Wraz z rozwojem zmian postępuje stopniowe ścięczenie chrząstki związane z działaniem metaloproteinaz i cytokin prozapalnych. W podchrzęstnej warstwie tkanki kostnej powstają torbiele (ubytki tkanki kostnej) oraz obszary sklerotyzacji (zagęszczenie tkanki kostnej). Osteofity (narośla kostne) na granicy chrzęstno-kostnej stanowią efekt nadpobudliwości procesów naprawczych. Zmianami zwyrodnieniowymi w stawie objęta jest nie tylko chrząstka i tkanka kostna,

ale również błona maziowa stawu z obszarami nacieków limfocytów i fibroblastów, torebka stawowa i więzadła stawowe, które tracą swą elastyczność.

2.1.4 Klasyfikacja i kryteria rozpoznania

Wyróżniamy chorobę zwyrodnieniową:

1. Pierwotną, o nieznanym przyczynie; częstość jej występowania zwiększa się z wiekiem (Tab. 1),
2. Wtórna:
 - a. wynikająca z działania czynników sprzyjających i zapoczątkowujących rozwój choroby, takich jak nadmierne przeciążenie, czy zaburzenia właściwości fizykochemicznych chrząstki i innych tkanek stawu,
 - b. klasyfikowaną na podstawie czynników etiologicznych:
 - pourazowa,
 - wywołana zaburzeniami wrodzonymi (np. wrodzona dysplazja stawu biodrowego) lub rozwojowymi (np. koślawość lub szpotawość),
 - wywołana czynnikami o charakterze metabolicznym (np. w chorobach spichrzeniowych, takich jak choroba Gauchera),
 - towarzysząca zaburzeniom endokrynologicznym (nadczynności przytarczyc, niedoczynności tarczycy),
3. postać nadżerkowa – przez niektórych wyróżniana jako szczególna postać ChZS o ciężkim przebiegu i podłożu zapalnym.⁴

Tab. 1. Klasyfikacja pierwotnej choroby zwyrodnieniowej wg kryteriów ACR.

miejsca	
Ręce	<ul style="list-style-type: none">- guzki Heberdena i guzki Boucharda (postać guzkowa)- postać nadżerkowa stawów międzypaliczkowych (postać nieguzkowa)- stawu nadgarstkowo-śródręcznego I
Stopy	<ul style="list-style-type: none">- paluch koślawy (<i>hallux valgus</i>)- paluch sztywny (<i>hallux rigidus</i>)- palce młoteczkowane stawu skokowo-łódkowego
Stawy biodrowe	<ul style="list-style-type: none">- niewspółśrodkowa (górna)- koncentryczna (osiowa, przyśrodkowa)- rozszkana (biodra starcze)
Stawy kolanowe	<ul style="list-style-type: none">- przyśrodkowa- boczna- rzepkowo-udowa
Kręgosłup	<ul style="list-style-type: none">- stawów międzykręgowych- przestrzeni międzytrzonowej (krążka międzykręgowego)- spondyloza (osteofity)- więzadłowa (hiperostoza [choroba Forestiera])

Inne pojedyncze miejsca	<ul style="list-style-type: none"> - stawu ramiennego - stawu barkowo-obojczykowego - stawu skokowo-goleniowego stawu - krzyżowo-biodrowego - stawu skroniowo-żuchwowego
uogólniona	jeżeli dotyczy ≥ 3 ww. miejsc

Do rozpoznania ChZS wykorzystuje się kryteria opracowane przez *American College of Rheumatology* (Tab. 2).

Tab. 2. Kryteria klasyfikacyjne choroby zwyrodnieniowej stawów wg ACR.

Stawy rąk
<p>Kryteria kliniczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ból lub sztywność przez większość dni w ostatnim miesiącu, 2. pogrubienie części kostnych ≥ 2 z 10 wybranych stawów rąk*, 3. obrzęk ≤ 2 stawów śródreżnypaliczkowych, 4. pogrubienie części kostnych ≥ 2 stawów międzypaliczkowych dalszych, 5. zniekształcenie ≥ 2 z 10 wybranych stawów rąk.* <p><u>Rozpoznanie, gdy spełnione są kryteria 1 + 2 + 3 + 4 lub 1 + 2 + 3 + 5.</u></p>
Staw kolanowy
<p>Kryteria kliniczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ból kolana przez większą część dni w ostatnim miesiącu, 2. trzeszczenia przy czynnych ruchach w stawie, 3. sztywność poranna trwająca ≤ 30 minut, 4. wiek ≥ 38 lat, 5. kostne pogrubienie zarysów stawu w badaniu przedmiotowym. <p><u>Rozpoznanie stawiamy, gdy spełnione są kryteria 1 + 2 + 3 + 4 lub 1 + 2 + 5 lub 1 + 5.</u></p>
<p>Kryteria kliniczne, laboratoryjne i radiologiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ból kolana przez większą część dni w ostatnim miesiącu, 2. osteofity w obrazie radiologicznym, 3. płyn stawowy typowy dla choroby zwyrodnieniowej, 4. wiek chorego ≥ 40 lat, 5. sztywność poranna ≤ 30 minut, 6. trzeszczenia przy ruchach czynnych w stawie. <p><u>Rozpoznanie stawiamy, gdy spełnione są kryteria: 1 + 2 lub 1 + 3 + 5 + 6 lub 1 + 4 + 5 + 6.</u></p>

Staw biodrowy

Kryteria kliniczne i radiologiczne:

1. ból biodra przez większą część dni w ostatnim miesiącu,
2. osteofity w obrębie stawu biodrowego wykazane badaniem radiologicznym,
3. OB \leq 20 po godzinie,
4. zwężenie szpary stawowej w badaniu RTG.

Rozpoznanie stawiamy, gdy spełnione są kryteria 1 + 2 + 3 lub 1 + 3 + 4 lub 1 + 2 + 4.

* wybrane stawy rąk: staw nadgarstkowo-śródręczny, stawy międzypaliczkowe bliższe, stawy międzypaliczkowe dalsze II i III obu rąk

Z punktu widzenia klinicznego istotne znaczenie ma podział według lokalizacji zmian. Odmienne jest bowiem znaczenie kliniczne istnienia zmian zwyrodnieniowych i różne postępowanie lekarskie w zależności od umiejscowienia zmian chorobowych.

Klinicznie najważniejszymi lokalizacjami są:

- staw biodrowy (koksartroza),
- staw kolanowy (gonartroza),
- kręgosłup (spondyloartroza).^{4,11}

2.1.5 Obraz kliniczny

ChZS zwykle zajmuje jeden lub kilka stawów, rzadko ma postać uogólnioną. Objawy kliniczne choroby pojawiają się w okolicy 40-ego roku życia. Dominującym objawem jest ból o charakterze mechanicznym, który ma związek z wykonywanym ruchem („ból startowy”). W miarę progresji choroby pojawia się sztywność po okresie bezruchu, która zazwyczaj nie przekracza 30 minut. Ograniczenie ruchomości w stawie może prowadzić do zaników mięśniowych. Rzadziej pojawiającymi się objawami dotyczącymi głównie postaci zaawansowanych ChZS jest tkliwość stawu przy badaniu palpacyjnym, trzeszczenie podczas ruchów, poszerzenie i zniekształcenie obrysów stawu oraz obecność wysięku w jamie stawowej. Najczęściej objawy kliniczne ChZS dotyczą stawów drobnych rąk, kolanowych, biodrowych oraz stawów kręgosłupa.⁴

1. Choroba zwyrodnieniowa stawu biodrowego

Wyróżnia się postaci z panewką:

- a. spłyconą (dysplastyczną),
- b. zbyt głęboką (protruzyjną),
- c. prawidłową.

Ból jest odczuwany głównie w pachwinie, przedniej części uda i kolanie. Ból zwykle nie promieniuje w kierunku pośladków i innych tkanek powyżej stawu biodrowego. Szybko dochodzi do ograniczenia ruchomości w stawie biodrowym, głównie rotacji wewnętrznej ($<40^{\circ}$) oraz przeprostu ($<15^{\circ}$).^{4,11}

2. Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego

Ból jest odczuwany w stawie oraz górnej części podudzia. Zwykle bardziej utrudnione jest schodzenie ze schodów niż wchodzenie. Ruchy zginania i prostowania stawu mogą powodować wyczuwalne ręką trzeszczenia w kolanie. W aspekcie zaburzeń osi kończyny częściej mamy do czynienia ze szpotawością niż koślawością. Często w stawie kolanowym pojawia się wysięk, czasem torbiel w dole podkolanowym (torbiel Bakera).

Obrysy stawu kolanowego ulegają zniekształceniu i pogrubieniu. W zaawansowanych zmianach prowadzących do ograniczenia ruchów w stawie kolanowym, może dojść do zaników mięśnia czworogłowego uda, objawów entezopatii. W zaawansowanym stadium choroby powstaje przykurcz zgięciowy kolana. Często dochodzi do zmian zwyrodnieniowych z zajęciem rzepki, co może objawiać się bólem i tkliwością przy palpacji.^{4,11}

Na podstawie lokalizacji zmian w stawie kolanowym wyróżniamy postaci:

- a. przyśrodkową - najczęstszą, współistniejącą ze szpotawością kolan,
- b. boczną - rzadziej występującą, współistniejącą z koślawością kolan,
- c. rzepkowo-udową (tzw. konflikt rzepkowo-udowy).

3. Choroba zwyrodnieniowa stawów kręgosłupa

Zajęcie stawów kręgosłupa jest najbardziej powszechne na poziomie C5, Th8 i L3, czyli w obszarach największej ruchomości. Dominującym objawem jest ból w okolicy przykręgosłupowej, nasilający się podczas ruchu.

4. Choroba zwyrodnieniowa stawów rąk

Ból stawów może towarzyszyć krótkotrwałą poranną sztywnością (do 30 min.), czasem występującą w ciągu dnia po okresie bezruchu. Zmiany zwyrodnieniowe pojawiają się w obu rękach, powodując pogrubienie obrysów stawów wraz z ich zniekształceniem, najczęściej ich podwinięcie. Najczęściej dochodzi do zajęcia stawów między- palczkowych dalszych (DIP), bliższych (PIP) oraz stawu nadgarstkowo-śródręcznego kciuka, który jest uważany za typową lokalizację zmian o charakterze zwyrodnieniowym. Osteofity powstałe w obrębie stawów międzypalczkowych dalszych, tworzą zniekształcenia nazywane guzkami Heberdena, a w obrębie stawów międzypalczkowych bliższych guzkami Boucharda. Zmianom zwyrodnieniowym towarzyszy odczyn zapalny o różnym nasileniu.^{4,11}

2.1.6 Diagnostyka

Rozpoznanie choroby zwyrodnieniowej stawów opiera się o korelację objawów klinicznych z charakterystycznymi zmianami radiologicznymi. Identyfikacja zmian o charakterze ChZS w obrazie radiologicznym bez objawów klinicznych w postaci bólu, ograniczenia ruchomości w obrębie danego stawu, nie upoważnia do postawienia rozpoznania choroby zwyrodnieniowej. Pomocne w formułowaniu rozpoznania są kryteria klasyfikacyjne wg ACR (Tab. 2).

Badania pomocnicze w diagnostyce ChZS:

1. Badania obrazowe: najczęściej RTG, dodatkowo: TK, MR, USG i scyntygrafia.
2. Badanie płynu stawowego.
3. Badania laboratoryjne.

2.1.7 Leczenie

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania klinicznego w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów przeszukano bazy medyczne MEDLINE (PubMed) oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Poniżej zestawiono odnalezione wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej dotyczące leczenia ChZS przygotowane przez:

- NICE 2014,⁵
- *American College of Rheumatology* 2012,⁶
- EULAR 2003, 2005, 2007,^{7,8,9}
- *National Health and Medical Research Council* 2009.¹⁰

Podczas opisu poszczególnych wytycznych szczególną uwagę zwrócono na terapię NLPZ oraz inhibitorami COX-2, rekomendacje odnoszące się do leczenia przeciwbólowego zostały szczegółowo opisane. We wszystkich przedstawionych poniżej wytycznych leczenia doustne NLPZ/inhibitory COX-2 rekomendowane są dopiero po niepowodzeniu lub braku skuteczności paracetamolu i/lub środków stosowanych miejscowo (NLPZ, kapsaicyna).

W Tab. 3 przedstawiono odnalezione wytyczne leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów odnoszące się do stosowania NLPZ oraz selektywnych inhibitorów COX-2 w tym wskazaniu.

Tab. 3. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: choroba zwyrodnieniowa stawów.

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje dotyczące stosowania NLPZ oraz inhibitorów COX-2
NICE (Wielka Brytania), 2014	<i>Osteoarthritis. Care and management in adults</i>	<p>Paracetamol i/lub stosowane miejscowo NLPZ powinny być rozważone przed podaniem leków doustnych (NLPZ, inhibitorów COX-2 lub opioidów).</p> <p><u>Leki stosowane miejscowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- rozważyć zastosowanie miejscowych NLPZ w celu uśmierzenia bólu podczas leczenia podstawowego u osób z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych oraz rąk;- należy rozważyć zastosowanie miejscowych NLPZ i/lub paracetamolu przed podaniem doustnych NLPZ, inhibitorów COX-2 lub opioidów; <p><u>NLPZ oraz wysoce selektywne inhibitory COX-2:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- pomimo że NLPZ oraz wysoce selektywne inhibitory COX-2 mogą być traktowane jako ten sam lek w grupie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, należy traktować je jako oddzielne leki ze względu na różne

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje dotyczące stosowania NLPZ oraz inhibitorów COX-2
		<p>profile bezpieczeństwa.;</p> <ul style="list-style-type: none"> - NLPZ oraz inhibitory COX-2 podawane w przypadku nieskuteczności paracetamolu oraz leków stosowanych miejscowo; - stosowane dodatkowo w przypadku niewystarczającego działania przeciwbólowego paracetamolu oraz leków stosowanych miejscowo; - NLPZ/inhibitory COX-2 należy stosować w jak najmniejszej terapeutycznej dawce przez jak najkrótszy okres; - jako leki pierwszego wyboru powinny być stosowane standardowe NLPZ/inhibitory COX-2 (inne niż etorykoksyb 60 mg), w takim przypadku lek przeciwbólowy należy przepisać z inhibitorem pompy wszystkie doustne NLPZ/inhibitory COX-2 mają efekt przeciwbólowy o podobnej wielkości, ale różnią się potencjalnym toksycznym wpływem na przewód pokarmowy, wątrobę oraz na toksyczność sercowo-nerkową; przed wyborem leku oraz dawki należy uwzględnić indywidualne czynniki ryzyka pacjenta, w tym wiek; przepisując NLPZ/inhibitory COX-2 należy zwrócić uwagę na właściwą ocenę i/lub ciągłe monitorowanie tych czynników ryzyka; - jeżeli chory przyjmuje niskie dawki aspiryny, należy rozważyć podanie innych leków niż NLPZ/inhibitory COX-2 (z PPI), które w tym, przypadku są nieskuteczne.
<i>American College of Rheumatology (USA), 2012</i>	<i>American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee</i>	<ul style="list-style-type: none"> - NLPZ powinny zostać rozważone u pacjentów, którzy nie reagują na paracetamol; pacjenci z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze układu pokarmowego powinni stosować nieselektywne NLPZ z preparatami ochronnymi lub selektywne inhibitory COX-2. - U chorych ≥ 75 lat zaleca się stosowanie NLPZ miejscowo niż przyjmowanie ich w formie doustnej. - Jeżeli chory miał krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w ciągu roku, a nadal przyjmuje doustne NLPZ zaleca się zmianę leku na selektywny inhibitor COX-2 w połączeniu z inhibitorem pompy protonowej (PPI). - Nie należy podawać ibuprofenu podczas przyjmowania aspiryny przez chorego. - Doustnych NLPZ nie należy stosować u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium IV lub V, decyzję o podaniu leków chorym w stadium III powinno się opierać na indywidualnej ocenie korzyści i ryzyka.
<i>EULAR (Europa), 2003, 2005, 2007</i>	<i>EULAR Recommendations</i>	<p>NLPZ powinny zostać rozważone u pacjentów, którzy nie reagują na paracetamol; pacjenci z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze układu pokarmowego powinni stosować nieselektywne NLPZ z preparatami ochronnymi lub selektywne inhibitory COX-2.</p>
<i>National Health and Medical</i>	<i>Guideline for the non-surgical</i>	<p>Głównymi celami farmakologicznej interwencji dla ChZS jest łagodzenie bólu oraz zmniejszenie stanu zapalnego. Leczenie</p>

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje dotyczące stosowania NLPZ oraz inhibitorów COX-2
Research Council (Australia), 2009	management of hip and knee osteoarthritis	ma na celu poprawę funkcjonowania i jakości życia, przy jednoczesnej minimalizacji ryzyka wystąpienia efektów ubocznych. NLPZ oraz inhibitory COX-2 są skuteczne w zmniejszeniu bólu w krótkim okresie leczenia dla ChZ stawu biodrowego lub kolanowego, gdzie proste działanie przeciwbólowe i środki niefarmakologiczne są nieskuteczne. Potencjalne korzyści z NLPZ muszą zostać zmierzone w stosunku do potencjalnych szkód.

2.1.7.1 Zalecenia NICE 2014

Leczenie podstawowe:

- dostęp do odpowiednich informacji,
- aktywność fizyczna, ćwiczenia,
- utrata wagi u osób otyłych.

Metody farmakologiczne

1. Doustne leki przeciwbólowe

Podanie paracetamolu jako środka przeciwbólowego podczas leczenia podstawowego. Paracetamol i/lub stosowane miejscowo NLPZ powinny być rozważone przed podaniem leków doustnych (NLPZ, inhibitorów COX-2 lub opioidów).

Jeżeli paracetamol lub miejscowe NLPZ są niewystarczająco skuteczne wtedy należy rozważyć dodanie opioidowych leków przeciwbólowych.

Leki stosowane miejscowo:

- rozważyć zastosowanie miejscowych NLPZ w celu uśmierzania bólu podczas leczenia podstawowego u osób z chorobą zwyrodnieniową stawów kolanowych oraz rąk;
- należy rozważyć zastosowanie miejscowych NLPZ i/lub paracetamolu przed podaniem doustnych NLPZ, inhibitorów COX-2 lub opioidów;
- miejscowe zastosowanie kapsaicyny należy traktować jako uzupełnienie leczenia podstawowego w ChZS kolan lub dłoni/rąk;
- nie należy stosować środków rozgrzewających.

NLPZ oraz wysoce selektywne inhibitory COX-2:

- pomimo że NLPZ oraz wysoce selektywne inhibitory COX-2 mogą być traktowane jako ta sama grupa leków - niesteroidowych leków przeciwzapalnych, należy traktować je jako oddzielne grupy ze względu na różne profile bezpieczeństwa;
- NLPZ oraz inhibitory COX-2 podawane w przypadku nieskuteczności paracetamolu oraz leków stosowanych miejscowo;

- stosowane dodatkowo w przypadku niewystarczającego działania przeciwbólowego paracetamolu oraz leków stosowanych miejscowo;
 - NLPZ/inhibitory COX-2 należy stosować w jak najmniejszej terapeutycznej dawce przez jak najkrótszy okres;
 - jako leki pierwszego wyboru powinny być standardowe NLPZ/inhibitory COX-2 (inne niż etorykoksyb 60 mg), w takim przypadku lek przeciwbólowy należy przepisać z inhibitorem pompy protonowej (PPI) o najniższej dostępnej cenie;
 - wszystkie doustne NLPZ/inhibitory COX-2 mają efekt przeciwbólowy o podobnej wielkości, ale różnią się potencjalnym toksycznym wpływem na przewód pokarmowy, wątrobę oraz na toksyczność sercowo-nerkową; przed wyborem leku oraz dawki należy uwzględnić indywidualne czynniki ryzyka pacjenta, w tym wiek; przepisując NLPZ/inhibitory COX-2 należy zwrócić uwagę na właściwą ocenę i/lub ciągle monitorowanie tych czynników ryzyka;
 - jeżeli chory przyjmuje niskie dawki aspiryny, należy rozważyć podanie innych leków niż NLPZ/inhibitory COX-2 (z PPI), które w tym, przypadku są nieskuteczne.
2. Zastrzyki śródstawowe - kortykosteroidy w celu uśmierzania bólu.
 3. Rozważenie zabiegu operacyjnego stawów.

2.1.7.2 Zalecenia ACR 2012

Choroba zwyrodnieniowa stawów ręki

1. Metody nefarmakologiczne
2. Leczenie farmakologiczne:
 - a. Powinno się stosować (zalecenia słabe):
 - kapsaicynę miejscowo,
 - NLPZ miejscowo w tym salicylan trolaminy,
 - NLPZ doustnie w tym wybiórcze inhibitory COX-2,
 - tramadol.
 - b. Nie powinno się stosować (zalecenia słabe):
 - leków stosowanych dostawowo: glikokortykosteroidów i kwasu hialuronowego,
 - analgetyków opioidowych.
 - c. U chorych ≥ 75 lat zaleca się stosowanie NLPZ miejscowo niż przyjmowanie ich w formie doustnej.

Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego

1. Metody nefarmakologiczne
2. Leczenie farmakologiczne
 - a. powinno się stosować (zalecenia słabe):
 - paracetamol,
 - NLPZ doustnie,
 - NLPZ miejscowo,

- tramadol,
- glikokortykosteroidy we wstrzyknięciach dostawowych.
- b. nie powinno się stosować (zalecenia słabe):
 - siarczanu chondroityny
 - glukozaminy
 - kapsaicyny miejscowo.
- c. nie sformułowano zaleceń dotyczących stosowania:
 - kwasu hialuronowego we wstrzyknięciach dostawowych,
 - duloksetyny,
 - analgetyków opioidowych.

U chorych ≥ 75 lat zaleca się stosowanie NLPZ miejscowo niż przyjmowanie ich w formie doustnej. W takim przypadku zaleca się duloksetynę, analgetyki opioidowe oraz kwas hialuronowy we wstrzyknięciach dostawowych.

Jeżeli chory miał krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w ciągu roku, a nadal przyjmuje doustne NLPZ zaleca się zmianę leku na selektywny inhibitor COX-2 w połączeniu z inhibitorem pompy protonowej (PPI).

Chorzy przyjmujący niskie dawki aspiryny (≤ 325 mg/dzień) w profilaktyce chorób układu krążenia powinni przyjmować nieselektywne NLPZ w połączeniu z PPI, inne niż ibuprofen. W tym połączeniu leków zmniejsza się korzystny wpływ aspiryny. Nie rekomenduje się użycia selektywnych inhibitorów COX-2 podczas profilaktycznego przyjmowania aspiryny.

Doustnych NLPZ nie należy stosować u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium IV lub V, decyzję o podaniu leków chorym w stadium III powinno się opierać na indywidualnej ocenie korzyści i ryzyka

- d. U chorych z objawową ChZ stawu kolanowego, u których nie uzyskano zadowalającej poprawy, stosując metody nefarmakologiczne i farmakologiczne, i którzy nie chcą lub nie mogą się poddać całkowitej alloplastyce stawu, powinno się stosować analgetyki opioidowe. Można też stosować u nich duloksetynę (zalecenie słabe).

Choroba zwyrodnieniowa stawu biodrowego

3. Metody nefarmakologiczne

4. Leczenie farmakologiczne:

- a. powinno się stosować (zalecenia słabe):
 - paracetamol,
 - NLPZ doustnie,
 - tramadol,
 - glikokortykosteroidy we wstrzyknięciach dostawowych.
- b. nie powinno się stosować (zalecenia słabe):
 - siarczanu chondroityny.
 - glukozaminy.

c. nie sformułowano zaleceń dotyczących stosowania:

- NLPZ miejscowo,
- kwasu hialuronowego w iniekcjach dostawowych,
- duloksetyny,
- analgetyków opioidowych.

Analgetyki opioidowe u chorych z objawową ChZ stawu biodrowego, u których nie uzyskano zadowalającej poprawy, stosując metody nefarmakologiczne i farmakologiczne, którzy nie chcą lub nie kwalifikują się do całkowitej aloplastyki stawu.

2.1.7.3 Zalecenia EULAR 2003, 2005, 2007^{7,8,9}

Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego

Schemat postępowania:

1. Leczenie nefarmakologiczne
2. Leczenie farmakologiczne
 - paracetamol,
 - NLPZ,
 - analgetyki opioidowe,
 - hormony płciowe,
 - SYSADOA - substancje niezmydlające awokado/soi (ASU), chondroityny, glukozaminy i diacereinę,
 - leki psychotropowe,
 - NLPZ stosowane miejscowo,
 - kapsaicyna stosowana miejscowo.
- iniekcje do stawów:
 - glikokortykosteroidy,
 - kwas hialuronowy.
3. Zabieg chirurgiczny
 - artroskopia
 - osteotomia
 - jednoprzediałowa endoproteza kolana (UKR)
 - całkowita alloplastyka stawu kolanowego (TKR)

Leczenie farmakologiczne:

- doustnym lekiem pierwszego wyboru powinien być paracetamol, stosowany przez jak najdłuższy okres,
- leki stosowane miejscowo są skuteczne i bezpieczne,
- NLPZ powinny zostać rozważone u pacjentów, którzy nie reagują na paracetamol; pacjenci z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze układu pokarmowego powinni stosować nieselektywne NLPZ z preparatami ochronnymi lub selektywne inhibitory COX-2,

- opioidowe leki przeciwbólowe z/bez paracetamolu są alternatywą dla pacjentów, u których NLPZ/selektywne inhibitory COX-2 są przeciwwskazane, nieskuteczne i/lub źle tolerowane.

Choroba zwyrodnieniowa stawów dłoni

1. Optymalne leczenie ChZ dłoni wymaga połączenia leczenia nefarmakologicznego z farmakologicznym.
2. Leczenie ChZ dłoni powinno być dostosowane indywidualnie do lokalizacji; czynników ryzyka (wiek, płeć, niekorzystne czynniki mechaniczne); typu ChZS; obecności zapalenia; nasilenie zmian strukturalnych; poziomu bólu, niepełnosprawności i ograniczenia jakości życia; współwystępowanie oraz stosowanie innych leków; życzenia i oczekiwania pacjenta.
3. Edukacja dotycząca ochrony stawów wraz ze schematem ćwiczeń dla wszystkich chorych.
4. Miejscowe stosowanie ciepłych okładów, zwłaszcza przed treningiem oraz ultradźwięki.
5. Szyny dla podstawy kciuka i ortezy.
6. Preferowane są miejscowe terapie zamiast ogólnoustrojowych, zwłaszcza w przypadku, gdy ból jest łagodny do umiarkowanego oraz dotyczy kilku stawów: stosowanie NLPZ oraz kapsaicyny miejscowo.
7. Doustnym lekiem pierwszego wyboru powinien być paracetamol (do 4 g/dzień) stosowany przez jak najdłuższy okres.
8. U pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na paracetamol należy zastosować doustne NLPZ w najmniejszej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy okres. Pacjenci z podwyższonym ryzykiem ze strony układu pokarmowego powinni stosować nieselektywne NLPZ z preparatami ochronnymi lub selektywne inhibitory COX-2.
9. SYSADOA (np. glukozaminy, siarczan chondroityny, substancje niezmydlające z awokado/soi, diacereina, dostawowe iniekcje kwasu hialuronowego) mogą dać objawowe korzyści o niewielkim stopniu, przy małej toksyczności leczenia.
10. Śródstawowa iniekcja długo działającego kortykosteroidu wskazana jest w bolesnych zaostrzeniach choroby, zwłaszcza ChZ stawu siodełkowatego.
11. Zabieg operacyjny (na przykład wstawienie stawu, osteotomia lub artrodeza) jest skuteczną metodą leczenia ciężkiej ChZ podstawy kciuka i należy rozważyć u pacjentów z wyraźnym bólem i/lub niepełnosprawnością, gdy leczenie zachowawcze nie powiodło się.

Choroba zwyrodnieniowa stawu biodrowego

1. Optymalne leczenie ChZ stawu biodrowego wymaga połączenia leczenia nefarmakologicznego z farmakologicznym.
2. Leczenie ChZ stawu biodrowego powinno być dostosowane do: czynników ryzyka związanych ze stawem biodrowym (otyłość, niekorzystne czynniki mechaniczne, aktywność fizyczna, dysplazja), ogólnych czynników ryzyka (wiek,

płeć, choroby współistniejące, przyjmowanie innych leków), poziomu intensywności bólu, niepełnosprawności, upośledzenia, miejsca i stopnia strukturalnego uszkodzenia stawu, życzeń i oczekiwań pacjenta.

3. Terapia nefarmakologiczna: edukacja chorych, ćwiczenia fizyczne, sprzęt (kijki, wkładki) i zmniejszenie masy ciała w przypadku osób otyłych lub z nadwagą.
4. Doustnym lekiem pierwszego wyboru powinien być paracetamol (do 4 g/dzień) w leczeniu bólu od łagodnego do umiarkowanego, stosowany przez jak najdłuższy okres.
5. U pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na paracetamol należy zastosować doustne NLPZ w najmniejszej skutecznej dawce. Pacjenci z podwyższonym ryzykiem ze strony układu pokarmowego powinni stosować nioselektywne NLPZ z preparatami ochronnymi lub selektywne inhibitory COX-2 (koksyby).
6. Opioidowe leki przeciwbólowe z/bez paracetamolu są alternatywą dla pacjentów, u których NLPZ/selektywne inhibitory COX-2 (koksyby) są przeciwwskazane, nieskuteczne i/lub słabo tolerowane.
7. SYSADOA (siarczan glukozaminy, siarczan chondroityny, substancje niezmydlające z awokado/soi, diacereina, kwas hialuronowy) mogą dać objawowe korzyści o niewielkim stopniu, przy małej toksyczności leczenia.
8. Śródstawowa iniekcja długo działającego kortykosteroidu jest korzystna w zaostrzeniu choroby zwyrodnieniowej, które nie reaguje na leki przeciwbólowe i NLPZ.
9. Osteotomia i operacje zachowujące stawy powinny zostać rozważone u chorych w wieku 20 - 40 lat z objawami ChZ stawu biodrowego, zwłaszcza w obecności dysplazji lub szpotawości/koślawości.
10. Wymianę stawu należy rozważyć u chorych ChZ w stawie biodrowym potwierdzoną radiologicznie, opornym na leczenie bólem oraz niepełnosprawnością.

2.1.7.4 Zalecenia *National Health and Medical Research Council* 2009

Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego/biodrowego

1. Metody nefarmakologiczne
2. Leczenie farmakologiczne

Głównymi celami farmakologicznej interwencji dla ChZS jest łagodzenie bólu oraz zmniejszenie stanu zapalnego. Leczenie ma na celu poprawę funkcjonowania i jakości życia, przy jednoczesnej minimalizacji ryzyka wystąpienia efektów ubocznych.

- Paracetamol (do 4 g/dzień) jako lek w pierwszej linii leczenia bólu chorych z ChZS.
- Doustne NLPZ.

NLPZ oraz inhibitory COX-2 są skuteczne w zmniejszeniu bólu w krótkim okresie leczenia dla ChZ stawu biodrowego lub kolanowego, gdzie proste działanie przeciwbólowe i środki nefarmakologiczne są nieskuteczne.

Potencjalne korzyści z NLPZ muszą zostać zmierzone w stosunku do potencjalnych szkód.

2.1.8 Przebieg naturalny i rokowanie

Choroba rozwija się powoli, zwykle z okresami zaostrzeń i złagodzenia objawów klinicznych. Choroba postępuje niezależnie od metody leczenia, nigdy się nie cofa. Stopień kalectwa chorego zależy od lokalizacji i stopnia zaawansowania zmian. Najczęstszą przyczyną kalectwa jest zajęcie stawu biodrowego, a w następnej kolejności stawu kolanowego oraz stawów kręgosłupa.

2.2 Reumatoidalne zapalenie stawów

2.2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Reumatoidalne zapalenie stawów jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych oraz powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Zależnie od obecności lub nieobecności w surowicy przeciwciał (RF w klasie IgM i/lub ACPA) odróżnia się serologicznie dodatnią lub ujemną postać choroby.¹¹

2.2.2 Epidemiologia

Częstotliwość zachorowań na reumatoidalne zapalenie stawów, w zależności od populacji waha się od 0,5% do 1,5%. Częstość występowania choroby waha się od 5 do 50 na 100 000 osób dorosłych w krajach rozwiniętych i zwiększa się z wiekiem. Przyjmuje się, że w Polsce na reumatoidalne zapalenie stawów choruje około 1% dorosłej populacji, co oznacza, że schorzenie to przyczynia się do niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 000 osób. Największa zapadalność na reumatoidalne zapalenie stawów przypada na 4 – 5 dekadę życia, przy czym kobiety chorują na 2 – 3 razy częściej niż mężczyźni.^{12,13}

2.2.3 Etiologia i patogeneza

Przyczyny RZS nie zostały w pełni poznane. Najprawdopodobniej do rozwoju choroby konieczne jest współistnienie wielu czynników, najważniejsze z nich to:

- obciążenie dziedziczne – istnieje predyspozycja do występowania RZS u osób blisko spokrewnionych, ale sam czynnik genetyczny nie wywołuje choroby - tak więc obecność RZS u rodzica nie oznacza, że choroba wystąpi u dzieci, jednak ryzyko jej wystąpienia choroby jest 2–5 razy większe,
- defekt układu odpornościowego – prowadzi do błędnego rozpoznawania własnych tkanek jako „wroga” i produkowania autoprzeciwciał mających na celu ich niszczenie; zidentyfikowano kilka genów odpowiedzialnych za ten proces (m.in. geny zgodności tkankowej HLA DRB1),

- płeć – kobiety chorują około 3 razy częściej niż mężczyźni,
- zakażenie – podejrzewa się rolę niektórych bakterii i wirusów w inicjowaniu odpowiedzi zapalnej,
- palenie papierosów – zwiększa ryzyko zachorowania oraz powoduje cięższy przebieg choroby,
- stres – u niektórych pacjentów choroba rozpoczyna się po przeżyciu silnego stresu.¹⁴

Klasyczna koncepcja patogenezy RZS zakłada istnienie antygeny stawowego (autoantygeny), który jest prezentowany przez komórkę APC, a rozpoznawany przez limfocyty T (CD4+). W wyniku tej reakcji obie komórki ulegają aktywacji, co objawia się produkcją cytokin prozapalnych, a także proliferacją limfocytów T (CD4+), które zaczynają pomagać innym komórkom swoistego układu odpornościowego – limfocytom T (CD8+) i limfocytom B. Cytokiny prozapalne wywołują wiele efektów, wśród których wymienić można niszczenie elementów stawów – chrząstek i kości zarówno bezpośrednio – na przykład TNF, jak i pośrednio przez aktywację synowocytów, które, wydzielając metaloproteinazy, powodują niszczenie tkanki łącznej. Aktywacja immunologiczna prowadzi do przyciągania do miejsca innych komórek układu odpornościowego poprzez chemotaksję oraz zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych na powierzchni naczyń i komórek. Procesy te prowadzą z jednej strony do powstania łuszczki (w której są te wszystkie komórki), a z drugiej do niszczenia elementów stawów ze wszelkimi tego konsekwencjami.¹⁵

2.2.4 Klasyfikacja i kryteria rozpoznania

Obecnie rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów opiera się na klinicznych, immunologicznych i radiologicznych kryteriach klasyfikacyjnych, opracowanych wspólnie przez ACR oraz EULAR z 2010 roku (Tab. 4). Kryteria te umożliwiają rozpoznanie RZS we wczesnej fazie choroby.¹⁶

Tab. 4. Kryteria kwalifikacyjne RZS wg ACR i EULAR.¹⁶

Oceniana populacja:	
<ul style="list-style-type: none">• Pacjenci, u których występuje klinicznie jawne zapalenie błony maziowej co najmniej 1 stawu,• Pacjenci, u których zapalenie błony maziowej nie można wyjaśnić występowaniem innej choroby.	
Rozpoznanie różnicowe powinno obejmować takie choroby jak: toczeń rumieniowaty układowy, łuszczycowe zapalenie stawów i dna moczanowa.	
A. Zajęcie stawów¹	
1 duży staw ²	0 pkt
2 – 10 dużych stawów	1 pkt
1 – 3 małych stawów ³ (z lub bez zajęcia dużych stawów)	2 pkt

4 – 10 małych stawów (z lub bez zajęcia dużych stawów)	3 pkt
> 10 stawów ⁴ (w tym co najmniej 1 mały staw)	5 pkt
B. Serologia (do klasyfikacji potrzebny jest co najmniej 1 wynik testu)⁵	
Ujemny wynik RF i ACPA	0 pkt
Obecne w niskim mianie RF lub ACPA	2 pkt
Obecne w wysokim mianie RF lub ACPA	3 pkt
C. Wskaźniki ostrej fazy (do klasyfikacji potrzebny jest co najmniej 1 wynik testu)	
Stężenie CRP i/ lub wartość OB w normie	0 pkt
Stężenie CRP i/ lub wartość OB podwyższona	1 pkt
D. Czas trwania objawów choroby⁶	
< 6 tygodni	0 pkt
≥ 6 tygodni	1 pkt
wynik ≥ 6 – rozpoznanie RZS⁷	
<p>1. Obrzęk lub tkliwość w trakcie badania; można je potwierdzić, wykazując zapalenie stawów za pomocą badań obrazowych. Nie uwzględnia się stawów międzypaliczkowych dalszych, stawów nadgarstkowo-śródręcznych i stawów śródstopno-paliczkowych.</p> <p>2. Dotyczy stawów: barkowych, łokciowych, biodrowych, kolanowych, skokowych.</p> <p>3. Dotyczy stawów: śródręczno-paliczkowych, międzypaliczkowych bliższych, śródstopno-paliczkowych II – V, międzypaliczkowych kciuków i stawów nadgarstka.</p> <p>4. Oprócz co najmniej jednego małego stawu mogą być zajęte inne małe stawy, duże stawy lub stawy niewymienione jako małe lub duże np. skroniowo-żuchwowy, barkowo-obojczykowy, mostkowo-obojczykowy itp.</p> <p>5. Wynik negatywny oznacza wartości wyrażone w IU nieprzekraczające górnej granicy normy; niskie miano oznacza wartości wyrażone w IU przekraczające ≤ 3-krotnie górną granicę normy; wysokie miano oznacza wartości wyrażone w IU przekraczające > 3-krotnie górną granicę normy.</p> <p>6. Podany przez chorego czas trwania podmiotowych lub przedmiotowych objawów zapalenia błony maziowej (np. ból, obrzęk, tkliwość) stawów zajętych klinicznie w chwili oceny pacjenta (niezależnie od tego czy jest on leczony).</p> <p>7. Pacjentów z wynikiem < 6 pkt nie klasyfikuje się jako chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, ale należy mieć na uwadze, że mogą spełniać kryteria klasyfikacyjne w późniejszym czasie, np. podczas kolejnej oceny.</p>	

2.2.5 Obraz kliniczny

U większości chorych RZS rozwija się w ciągu kilku tygodni. Ostry początek choroby obserwowany jest u 10-15% chorych, u których objawy chorobowe występują nagle w ciągu kilku dni. Choroba atakuje te same stawy po obu stronach ciała. Początkowo są to drobne stawy rąk i stóp, a w miarę postępu choroby wiele innych stawów. Nietypowym początkiem choroby jest zapalenie jednego dużego stawu (np. kolanowego lub barkowego) albo wędrowanie choroby po wielu stawach.¹¹

1. Objawy charakterystyczne:

- a. ból i obrzęk symetrycznych stawów rąk i stóp, rzadziej dużych stawów np. kolanowego,
 - b. sztywność poranna o różnym czasie trwania, zwykle powyżej godziny, wywołana gromadzeniem się płynu obrzękowego w zmienionych zapalnie tkankach w czasie snu.
2. Objawy ogólnoustrojowe:
- a. stan podgorączkowy,
 - b. ból mięśni,
 - c. uczucie zmęczenia, zwykle niewspółmierne do dolegliwości bólowych,
 - d. brak łaknienia,
 - e. niewielka utrata masy ciała.
3. Zmiany w układzie ruchu – zmiany w stawach.

Głównym objawem jest zapalenie stawów, najczęściej symetryczne. We wczesnym okresie choroby zostają zajęte stawy nadgarstkowe, palców, kolanowe oraz stawy stóp. Następnie dochodzi do zajęcia dużych stawów: barkowych, łokciowych i biodrowych. W typowym przebiegu choroby pierwsze zostają zajęte stawy międzypaliczkowe bliższe, śródrečno-paliczkowe i śródstopno-paliczkowe.

Widocznym objawem RZS są deformacje stawów. W skrajnych przypadkach, gdy chrząstka stawowa i powierzchnie stawowe są uszkodzone na całej swojej długości, dochodzi do zarośnięcia szpary stawowej i do zrośnięcia się kości tworzących staw. Ryzyko całkowitej destrukcji stawu jest tym większe im bardziej aktywny proces zapalny oraz im krótszy wywiad choroby. Uważa się, że w czasie pierwszych 2 lat choroby do trwałego uszkodzenia stawów dochodzi u 50% - 70% pacjentów. Typowym obrazem skrajnej deformacji stawów dłoni jest ulnaryzacja czyli trwałe odchylenie palców w kierunku łokciowym. Przykurcze w stawach palców dłoni dają obraz „łabędziej szyi”. W stawach stóp może dochodzić do podwichnięć („palce młoteczkowate”), koślawości paluchów (haluksy) i powstawania nagniotków (modzeli).¹⁷

4. Zmiany pozastawowe:
- a. guzki reumatoidalne,
 - b. zmiany w układzie krążenia,
 - c. zmiany w płucach,
 - d. zmiany w narządzie wzroku,
 - e. zmiany w nerkach,
 - f. zapalenie naczyń małych i średnich,
 - g. zmiany w układzie nerwowym,
 - h. powiększenie węzłów chłonnych,
 - i. powiększenie śledziony.

2.2.6 Diagnostyka

W celu rozpoznania RZS konieczne jest:

1. Dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe, szczególnie układu ruchu.
2. Wykonanie badań laboratoryjnych - podstawowy zakres obejmuje:
 - a. OB i CRC,
 - b. czynnik reumatoidalny (RF-IgM), ACPA,
 - c. przeciwciała przeciwjądrowe,
 - d. morfologię krwi z obrazem odsetkowym,
 - e. proteinogram osocza,
 - f. aktywność ALT i AST w surowicy,
 - g. stężenie kwasu moczowego, kreatyniny i elektrolitów w surowicy,
 - h. badanie ogólne moczu,
 - i. badanie płynu stawowego (w celu wykluczenia innej choroby stawów).
3. RTG rąk, stóp lub innych zajętych stawów, a w razie prawidłowego obrazu – USG, MR (TK jest mniej przydatna).

Pełne rozpoznanie choroby obejmuje:

1. Stadium choroby: klasy I-IV wg Steinbrockera.

Tab. 5. Okresy RZS według Steinbrockera. ¹⁸

Okres choroby	Zmiany radiologiczne	Zanik mięśni	Zmiany okołostawowe	Zniekształcenia stawów	Usztywnienie stawów
I (wstępny)	osteoporoza okołostawowa	-	-	-	-
II (zmian umiarkowanych)	osteoporoza, zwężenie szpar stawowych, geody	w sąsiedztwie zajętych stawów	guzki, zapalenie ścięgien	-	-
III (zmian ciężkich)	osteoporoza, nadżerki na powierzchniach stawowych	uogólniony	jw.	podwichnięcia, ulnaryzacja, przeprost	-
IV (końcowy)	zrosty włókniste lub kostne	jw.	jw.	jw.	+

2. Stopień sprawności fizycznej.

Tab. 6. Klasyfikacja sprawności fizycznej w RZS.

Klasa	Zakres sprawności fizycznej
I	zdolność wykonywania bez trudności wszystkich codziennych czynności
II	zdolność wykonywania normalnych czynności pomimo utrudnień spowodowanych ograniczeniem ruchomości jednego lub kilku stawów
III	zdolność wykonywania tylko nielicznych czynności codziennych i samoobsługi lub ich całkowite upośledzenie

IV	dużego stopnia lub całkowite unieruchomienie w łóżku albo na wózku; częściowo lub całkowicie zniesiona zdolność do samoobsługi
----	--

3. Aktywność choroby.

Wskaźnik aktywności choroby (DAS, DAS28) jest indeksem oceniającym aktualną aktywność RZS (Tab. 7). Seryjne oceny indeksu DAS związane są ze zmianami w funkcji fizycznej i destrukcji stawów. Bolesność uciskową i obrzęk stawów mierzy się oddzielnie, ponieważ parametry te dostarczają różnych informacji. I tak, bolesność uciskowa stawu koreluje z bólem, obrzęk natomiast ze wskaźnikami ostrej fazy, w tym wartością OB i stężeniem białka C-reaktywnego oraz progresją zmian radiologicznych. Na podstawie wskaźnika DAS, Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem (EULAR) opracowała kryteria skuteczności leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.¹²

Wzory na wyliczenie wskaźników DAS oraz DAS28:

$$DAS = 0,56 \times \sqrt{(RAI)} + 0,065 \times \sqrt{(s \ 44)} + 0,33 \times \ln(OB) + 0,0072 \times (VAS)$$

RAI - liczba bolesnych stawów, wyliczona na podstawie współczynnika stawowego (wartości od 0 do 78),

s - liczba obrzękniętych stawów (wartości od 0 do 44) – gdzie ocenia się 10 stawów międzypaliczkowych bliższych, 10 stawów śródrečno-paliczkowych, 2 stawy nadgarstkowe, 2 stawy łokciowe, 2 stawy barkowe, 2 stawy kolanowe, 10 stawów śródstopno-paliczkowych, 2 stawy skokowe, 2 stawy mostkowo-obojczykowe i 2 stawy skroniowo-żuchwowe,

OB. - podane w mm/ godz.,

VAS - ocena ogólnego stanu zdrowia lub ocena aktywności choroby, dokonana przez pacjenta (wartości od 0 do 100 w mm)

$$DAS \ 28-CRP = 0,56 \times \sqrt{(t \ 28)} + 0,28 \times \sqrt{(s \ 28)} + 0,36 \times \ln(CRP + 1) + 0,014 \times (VAS) + 0,96$$

t 28 – liczba bolesnych stawów spośród 28 możliwych (wartości od 0 do 28)

s 28 – liczba obrzękniętych stawów spośród 28 możliwych (wartości od 0 do 28)

ln CRP – logarytm naturalny z wartości białka C-reaktywnego [mg/l]

VAS – wizualna skala analogowa aktywności choroby – ocena ogólnego stanu zdrowia dokonana przez pacjenta wyrażona w mm na skali od 0 do 100 mm

Tab. 7. Aktywność RZS wg skali DAS.

Wartość DAS	> 3,7	3,7 - 2,4	2,4 - 1,6	< 1,6
aktywność choroby	duża	średnia	niska	remisja choroby

2.2.7 Leczenie

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania klinicznego w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów przeszukano bazy medyczne MEDLINE (PubMed) strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Poniżej zestawiono odnalezione wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej dotyczące leczenia RZS przygotowane przez:

- Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii (Polska) 2008,¹⁹
- NICE 2013,²⁰
- SIGN 2011,²¹
- EULAR 2007, 2013,^{22,23}
- ACR 2012,²⁴
- ekspertów z Francji 2014, Brazylii 2012, Kanady 2012, oraz Australii 2009.^{25,26,27,28}

Poniżej dokładnie opisano wytyczne leczenia polskie, europejskie, brytyjskie oraz szkockie. Podczas opisu poszczególnych wytycznych szczególną uwagę zwrócono na terapię NLPZ oraz inhibitorami COX-2. W Tab. 8 przedstawiono odnalezione wytyczne leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów odnoszące się do stosowania NLPZ oraz selektywnych inhibitorów COX-2 w tym wskazaniu. We wszystkich szczegółowo przedstawionych wytycznych NLPZ/inhibitory COX-2 zalecane są do leczenia objawów choroby.

Tab. 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów.

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje dotyczące stosowania NLPZ oraz inhibitorów COX-2
Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii (Polska), 2008	Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów	W okresach zaostrzeń uzasadnione jest podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, wraz z zastosowaniem gastroprotekcji.
NICE (Wielka Brytania), 2013	Rheumatoid arthritis. The management of rheumatoid arthritis in adults	<ul style="list-style-type: none"> - NLPZ/inhibitory COX-2 stosowane w celu kontroli objawów choroby. - Doustne NLPZ/inhibitory COX-2 należy stosować w najniższej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy okres czasu. - Oferując leczenie NLPZ/inhibitorami COX-2 należy wybrać standardowe leki z tych grup. W takim przypadku lek przeciwbólowy należy przepisać z inhibitorem pompy protonowej (PPI). - Jeżeli chory przyjmuje niskie dawki aspiryny, należy rozważyć podanie innych leków niż NLPZ/inhibitory

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje dotyczące stosowania NLPZ oraz inhibitorów COX-2
<i>EULAR (Europa), 2007</i>	<i>EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)</i>	<p>COX-2 (z PPI), które w tym, przypadku są nieskuteczne.</p> <p>NLPZ należy rozważyć u pacjentów z objawami choroby po wykonaniu oceny ryzyka wpływu leków na układ pokarmowy, nerki oraz na układ krążenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Terapia standardowymi NLPZ oraz selektywnymi inhibitorami COX-2. - Stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 wraz z preparatami choniącymi przewód pokarmowy (mizoprostol, podwójne dawki blokerów H2 oraz PPI) może zmniejszyć powikłania ze strony przewodu pokarmowego np. krwawienia; jednak długotrwałe stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 zwiększa ryzyko powikłań ze strony układu krążenia. Zwiększenie tego ryzyka powikłań ze strony układu krążenia związane jest ze stosowaniem wszystkich NLPZ. - U chorych ze zwiększonym ryzykiem należy stosować NLPZ przez najkrótszy możliwy czas oraz wykonać ocenę ryzyka powikłań ze strony układu pokarmowego, nerek oraz na układu krążenia.
<i>SIGN (Szkocja), 2011</i>	<i>Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline</i>	<ul style="list-style-type: none"> - NLPZ/inhibitory COX-2 – leczenie przeciwbólowe oraz zmniejszenie sztywności w stawach. - Najniższa dawka NLPZ zapewniająca kontrolę objawów choroby. - Przerwanie przyjmowania NLPZ w momencie wystąpienia korzystnej odpowiedzi na LMPCh. - Leki ochraniające przewód pokarmowy u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wrzodów żołądka spowodowanych NLPZ; stosowanie leków o najmniejszym niekorzystnym wpływie na układ krążenia i/lub układ pokarmowy. - Terapia z użyciem tylko jednego NLPZ. - Długotrwałe stosowanie NLPZ powinny być okresowo kontrolowane.
<i>ACR (USA), 2012</i>	<i>2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis.</i>	<p>Uaktualnienie rekomendacji z 2008 roku. Odnoszą się wyłącznie do leczenia RZS przy użyciu leków modyfikujących przebieg choroby oraz leków biologicznych. W rekomendacjach nie wspomniano o NLPZ oraz inhibitorach COX-2.</p>
<i>French Society for Rheumatology (Francja), 2014</i>	<i>Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis.</i>	<p>W wytycznych nie ma odniesienia do NLPZ oraz inhibitorów COX-2. Leczenie farmakologiczne oparte jest na LMPCh oraz lekach biologicznych.</p>

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje dotyczące stosowania NLPZ oraz inhibitorów COX-2
<i>Brazilian Society of Rheumatology (Brazylia), 2012</i>	<i>2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis.</i>	<p>NLPZ są skuteczne w początkowej fazie choroby w leczeniu bólu oraz zmniejszeniu procesów zapalnych. NLPZ mogą być również stosowane w przypadku kiedy nie osiągnięto pełnej kontroli objawów oraz remisji choroby.</p> <p>Wybór NLPZ powinien być indywidualny dla każdego pacjenta, należy w szczególnym przypadku zwrócić uwagę na chorych ze stanami, które mogą zostać spotęgowane przez przyjmowanie NLPZ.</p> <p>W przypadku chorych z problemami ze strony układu pokarmowego należy podać inhibitory COX-2.</p>
<i>Canadian Rheumatology Association (Kanada), 2012</i>	<i>Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs.</i>	<p>Wytyczne nie zawierają zaleceń dla metod niefarmakologicznych oraz innych pomocniczych terapii dla pacjentów z RZS, w tym NLPZ.</p> <p>Wytyczne skupiają się na leczeniu LMPCh oraz lekach biologicznych.</p>
<i>National Health and Medical Research Council (Australia), 2009</i>	<i>Clinical guideline for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis</i>	<p>Lekarze powinni rozważyć użycie konwencjonalnych NLPZ lub inhibitorów COX-2, w celu zmniejszenia bólu i sztywności w krótkotrwałym leczeniu RZS, gdzie proste leki przeciwbólowe i kwasy omega-3 są nieskuteczne.</p> <p>Lekarze powinni stosować ostrożność przy użyciu tradycyjnych NLPZ oraz inhibitorów COX-2. Wybór NLPZ lub inhibitorów COX-2 powinien być oparty na rozważeniu konkretnych potrzeb pacjenta, profilu ryzyka i bazowym leczeniu. Potencjalne korzyści muszą być mierzone w stosunku do potencjalnych szkód. Ostrożność jest szczególnie wymagana w przypadku osób starszych lub pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego, nerek i układu krążenia.</p>

2.2.7.1 Zalecenia Zespołu Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii (Polska) 2008

1. W każdym przypadku aktywnego zapalenia stawów należy zastosować glikokortykosteroidy (doustnie, domięśniowo lub w pulsach dożylnych) w dawce pozwalającej na opanowanie objawów zapalenia. Jeśli jest to możliwe, po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej należy stopniowo redukować ich dawkę, aż do zupełnego odstawienia.
2. We wczesnym reumatoidalnym zapaleniu stawów jednocześnie z glikokortykosteroidami należy wprowadzić leczenie modyfikujące przebieg choroby. W nieodróżnionym zapaleniu stawów leczenie modyfikujące przebieg

choroby należy wprowadzić od 4. mies. trwania zapalenia, niezależnie od możliwości ustalenia ostatecznego rozpoznania.

3. Preferowanym pierwszym lekiem LMPCh jest metotreksat, którego dawka początkowa wynosi 10 mg/tydz. i jest zwiększana w odstępach miesięcznych do dawki pozwalającej na uzyskanie remisji, jednak nie większej niż 25 mg/tydz. W przypadku nietolerancji postaci doustnej należy podjąć próbę leczenia pozajelitowego.
4. W przypadku przeciwwskazań lub toksyczności metotreksatu należy rozważyć podanie leflunomidu.
5. Wobec nieskuteczności monoterapii jednym z dwóch powyższych leków zalecane jest leczenie skojarzone kilkoma LMPCh. W zależności od współistniejących przeciwwskazań i uprzednich doświadczeń u chorego proponowane są następujące połączenia – metotreksat z leflunomidem, metotreksat z cyklosporyną, metotreksat z sulfasalazyną i chlorochiną, ewentualnie inne. W leczeniu skojarzonym należy stosować zalecane dawki. Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej i odstawieniu glikokortykosteroidów należy redukować dawkę leku uprzednio nieskutecznego w monoterapii.
6. W przypadku braku skuteczności tego leczenia (wcześniej u chorych młodych i/lub z agresywnym przebiegiem RZS) należy wdrożyć leczenie antycytokinowe (np. infliksymab, etanercept, adalimumab i inne). Powinno ono być skojarzone z podawaniem metotreksatu w pełnych dawkach, wyjątkowo ze stosowaniem innych leków immunosupresyjnych lub modyfikujących przebieg choroby. Leki te można stosować w monoterapii (nie dotyczy infliksymabu), ale należy spodziewać się ich mniejszej skuteczności.
7. Jeżeli powyższe postępowanie nie jest skuteczne, należy rozważyć leczenie rytuksymabem lub abataceptem.
8. W okresach zaostrzeń uzasadnione jest podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, wraz z zastosowaniem gastroprotekcji.
9. W wybranych przypadkach, przy niepełnej skuteczności leczenia farmakologicznego i utrzymywaniu się zapalenia tylko w pojedynczym stawie, można rozważyć synowiortezę lub synowektomię.

2.2.7.2 Zalecenia NICE 2013

Leczenie:

1. Leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) jako pierwsza linia terapii.
2. Glikokortykoidy – krótkotrwałe leczeniu w celu złagodzenia objawów choroby.
3. Leki biologiczne.
4. Kontrola objawów:
 - Leczenie przeciwbólowe (paracetamol, kodeina lub leki przeciwbólowe złożone) u chorych z niewystarczającą kontrolą przeciwbólową w celu zmniejszenia potencjalnego długotrwałego czasu leczenia NLPZ oraz inhibitorami COX-2.

- Doustne NLPZ/inhibitory COX-2 należy stosować w najniższej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy okres czasu.
- Oferując leczenie NLPZ/inhibitorami COX-2 należy wybrać standardowe leki z tych grup. W takim przypadku lek przeciwbólowy należy przepisać z inhibitorem pompy protonowej (PPI) o najniższej dostępnej cenie.
- Wszystkie doustne NLPZ/inhibitory COX-2 mają efekt przeciwbólowy o podobnej wielkości, ale różnią się potencjalnym toksycznym wpływem na przewód pokarmowy, wątrobę oraz na toksyczność sercowo-nerkową. Przed wyborem leku oraz dawki należy uwzględnić indywidualne czynniki ryzyka pacjenta, w tym wiek. Przepisując te leki, należy zwrócić uwagę na właściwą ocenę i/lub ciągłe monitorowanie tych czynników ryzyka.
- Jeżeli chory przyjmuje niskie dawki aspiryny, należy rozważyć podanie innych leków niż NLPZ/inhibitory COX-2 (z PPI), które w tym, przypadku są nieskuteczne.
- Jeśli NLPZ lub inhibitory COX-2 nie zapewniają zadowalającej kontroli objawów, przegląd schematu leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby lub lekami biologicznymi.

2.2.7.3 Zalecenia EULAR 2007, 2013^{22,23}

Rekomendacje dotyczące leczenia farmakologicznego wczesnego RZS z 2007:

- Pacjenci z ryzykiem rozwoju uporczywego lub nadżerkowego RZS powinni zacząć przyjmować LMPCh niezależnie czy wypełnili wszystkie kryteria kwalifikacyjne opracowane dla zapalnych chorób reumatologicznych.
- NLPZ należy rozważyć u pacjentów z objawami choroby po wykonaniu oceny ryzyka wpływu leków na układ pokarmowy, nerki oraz na układ krążenia.
 - Terapia standardowymi NLPZ oraz selektywnymi inhibitorami COX-2.
 - Stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 wraz z preparatami choniącymi przewód pokarmowy (mizoprostol, podwójne dawki blokerów H₂ oraz PPI) może zmniejszyć powikłania ze strony przewodu pokarmowego np. krwawienia; jednak długotrwałe stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 zwiększa ryzyko powikłań ze strony układu krążenia. Zwiększenie tego ryzyka powikłań ze strony układu krążenia związane jest ze stosowaniem wszystkich NLPZ.
 - U chorych ze zwiększonym ryzykiem należy stosować NLPZ przez najkrótszy możliwy czas oraz wykonać ocenę ryzyka powikłań ze strony układu pokarmowego, nerek oraz na układu krążenia.
- Glikokortykosteroidy zmniejszające ból oraz obrzęk należy traktować jako leczenie wspomagające oraz część terapii LMPCh.
- Pierwszym lekiem LMPCh jest metotreksat.
- Monitorowanie leczenia oraz przebiegu choroby.

Wytyczne leczenia z 2013 roku przedstawiają dokładny opis postępowania podczas terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby oraz lekami biologicznymi. W wytycznych nie ma odniesienia do leczenia z użyciem NLPZ oraz inhibitorów COX-2.

2.2.7.4 Zalecenia SIGN 2011

1. Leki analgetyczne.

Leki przeciwbólowe (paracetamol, kodeina) w wczesnym RZS powinny być używane tylko jako dodatek do NLPZ i terapii LMPCh.

2. NLPZ/inhibitory COX-2 – leczenie przeciwbólowe oraz zmniejszenie sztywności w stawach.

- Najniższa dawka NLPZ zapewniająca kontrolę objawów choroby.
- Przerwanie przyjmowania NLPZ w momencie wystąpienia korzystnej odpowiedzi na LMPCh.
- Leki ochraniające przewód pokarmowy u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wrzodów żołądka spowodowanych NLPZ; stosowanie leków o najmniejszym niekorzystnym wpływie na układ krążenia i/lub układ pokarmowy.
- Terapia z użyciem tylko jednego NLPZ.
- Długotrwałe stosowanie NLPZ powinny być okresowo kontrolowane.

3. Leki modyfikujące przebieg choroby:

- metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, korykosteroidy (na potrzeby SIGN),
- biologiczne (modyfikatory odpowiedzi biologicznej) np. antagoniści TNF.

2.2.8 Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg RZS bywa różny pod względem dynamiki, postępu zmian destrukcyjnych (widocznych w badaniach obrazowych) oraz czasu w jakim dochodzi do niepełnosprawności. U ok. 70% chorych obserwuje się przebieg postępujący z okresami zaostrzeń i względnych remisji, jednak ze stałym postępem destrukcji stawów. U ok. 15% chorych przebieg RZS jest łagodny, z umiarkowaną aktywnością choroby, zajęciem kilku stawów oraz wolno postępującą destrukcją. U ok. 10% chorych okresy remisji są długotrwałe (nawet kilka lat). Bardzo rzadko choroba ma przebieg epizodyczny oraz samoograniczający się, swoiste remisje choroby obserwuje się u mężczyzn oraz u chorych w starszym wieku.

U ponad 70% chorych z aktywnym seropozytywnym RZS zajmującym wiele stawów w ciągu 2 lat dochodzi do ich znacznego uszkodzenia.

Według danych ze Stanów Zjednoczonych około 50% pacjentów traci zdolność do pracy po 10 latach trwania choroby, a 50–90% przestaje pracować przed ukończeniem 65. roku życia. Chorzy żyją około 7 lat krócej niż populacja ogólna, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, które stanowią najczęstszą przyczynę zgonów.²⁹

Remisja u osób chorych na RZS – wg ACR – występuje wtedy, gdy zostanie spełnionych przynajmniej 5 z kryteriów, przez okres nie krótszy niż dwa kolejne miesiące:

1. Sztywność poranna < 15 min.
2. Brak zmęczenia.
3. Brak w wywiadzie bólu stawów.
4. Brak tkliwości stawów lub też bólu przy ruchu.
5. Brak obrzęku tkanek miękkich w stawach i pochewkach ścięgniętych.
6. Wartość OB – dla mężczyzn < 30 mm/godz., dla kobiet < 20 mm/godz.

Remisję w reumatoidalnym zapaleniu stawów można również wyrazić za pomocą wskaźnika DAS lub DAS 28 (Tab. 9).^{12,30}

Tab. 9. Poprawa DAS 28 względem wartości wyjściowych.

Obecna wartość DAS 28	Zmiana wartości DAS28 w wyniku leczenia		
	>1,2	1,2 - 06	<0,6
<3,2	dobra odpowiedź	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi
3,2-5,1	umiarkowana odpowiedź	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi
>5,1	umiarkowana odpowiedź	brak odpowiedzi	brak odpowiedzi

2.3 Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

2.3.1 Definicja problemu zdrowotnego

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa to przewlekły, przeważnie postępujący proces zapalny obejmujący stawy krzyżowo-biodrowe, drobne stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia.¹¹

2.3.2 Epidemiologia

Średnia częstość występowania ZZSK w całej Europie obliczona na podstawie dostępnych danych wynosi 23,8 na 10 000 osób (średnia ważona 18,6 na 10 000 osób).³¹

Częstość występowania w Europie Środkowej wynosi 0,3 – 0,5% populacji, a zapadalność roczna 0,5 - 14 na 100 000 osób. Choroba występuje 2 – 3 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet.¹¹

2.3.3 Etiologia i patogeneza

Dokładna przyczyna ZZSK nie jest znana. Prawdopodobnie aby doszło do rozwoju choroby, konieczne jest nałożenie się kilku czynników:

- genetycznych,
- immunologicznych (zaburzeń układu odpornościowego),
- środowiskowych, takich jak zakażenia bakteryjne (zwłaszcza przewodu pokarmowego i dróg moczowo-płciowych).

Ważną rolę odgrywają czynniki genetyczne, co potwierdza fakt, że ryzyko zachorowania jest większe, jeśli bliski krewny cierpi na ZZSK. U ponad 90% chorych rasy białej wykryto tzw. antygen HLA-B27, który jest markerem genetycznym tej choroby.

Patogeneza ZZSK nie pozostała w pełni poznana. W patogenezie ZZSK ważną rolę odgrywa antygen HLA-B27, który według różnych hipotez prezentuje antygen komórkom T(CD8+), komórkom NK, limfocytom B oraz limfocytom Th17, co rozpoczyna proces zapalny. Cytokiny porozapalne, które najczęściej znajdują się w stawach objętych chorobą to TNF α , IL-1 oraz IL-6, natomiast w zaawansowanej formie choroby dodatkowo - TGF β .^{32,33}

2.3.4 Klasyfikacja i kryteria rozpoznania

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, nazywane chorobą Bechterewa, zalicza się do seronegatywnych spondyloartropatii.³⁴

Rozpoznanie ZZSK jest ustalane na podstawie Zmodyfikowanych Kryteriów Nowojorskich dla ZZSK (Tab. 10).³⁵

Tab. 10. Zmodyfikowane Kryteria Nowojorskie dla ZZSK.

Kryteria kliniczne	Kryteria radiologiczne	Rozpoznanie ZZSK
<ul style="list-style-type: none">• ból dolnej części pleców i uczucie sztywności trwające dłużej niż 3 miesiące z poprawą po ćwiczeniach, ale nieustępujące w czasie odpoczynku,• ograniczenie ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa w płaszczyznach strzałkowej i czołowej,• ograniczenie rozszerzalności oddechowej w odniesieniu do wartości prawidłowych skorelowanych z wiekiem i płcią.	obustronne zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych 2-4 stopnia lub jednostronne 3-4 stopnia	<u>Pewne</u> - spełnione kryterium radiologiczne oraz ≥ 1 kryterium kliniczne, <u>Prawdopodobne</u> - spełnione 3 kryteria kliniczne lub tylko jedno kryterium radiologiczne

2.3.5 Obraz kliniczny

Głównym objawem ZZSK jest ból zapalny krzyża. Dolegliwości pojawiają się powoli, bóle występują w nocy lub nad ranem i nie zmniejszają się po odpoczynku. Towarzyszy im uczucie sztywności porannej w okolicy krzyża. Bóle zmniejszają się po wysiłku, po wstaniu łóżka, gimnastyce. Dolegliwości utrzymują się bardzo długo (nawet do kilku lat). Objawy choroby obejmują zmiany w stawach krzyżowo-biodrowych, stawach

odcinka lędźwiowego, piersiowego i szyjnego kręgosłupa, wtórne do nich zmiany w mięśniach przykręgosłupowych, oddechowych, mięśniach brzucha, a także zmiany w stawach obwodowych oraz przyczepach ścięgien i więzadłach.³⁶

Postać młodzieńcza różni się od postaci dorosłej częstszym zajęciem stawów biodrowych i związanym z tym wcześniejszym wskazaniem do endoprotezowania stawu biodrowego.

W przebiegu choroby może dochodzić do zapalenia tęczówki u 25% chorych, reaktywnej amyloidozy u 6% i zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Z różną częstością i w zmiennym stopniu zmiany te obejmują osierdzie, mięsień sercowy, płatki zastawek wraz z aparatem zastawkowym, wielkie naczynia i układ bódźcoprzewodzący.³⁴

1. Odcinek lędźwiowy kręgosłupa

W obronie przed bólem zmniejsza się kąt nachylenia miednicy i pojawia się jej przodopochylenie. Kość krzyżowa ustawia się w pozycji pionowej i odciąża bolesne torebki i więzadła krzyżowo-biodrowe, zmniejszając w ten sposób ból. Powoduje to zniesienie lordozy lędźwiowej i pogłębienie kifozy piersiowej. Taka pozycja utrwała się, co prowadzi do powstania hiperlordozy szyjnej.

2. Odcinek piersiowy kręgosłupa, stawy żebrowo-kręgowe i żebrowo-poprzeczne

Zajęcie tego odcinka wiąże się z ze zmianami w stawach oraz przyczepach ścięgniastych prowadząc do:

- hiperkifozy odcinka piersiowego,
- opasujących bólów klatki piersiowej, które nasilają się przy oddychaniu,
- ograniczenia ruchomości i usztywnienia klatki piersiowej,
- zmiany toru oddychania z piersiowego na brzuszny,
- zmniejszenia pojemności życiowej płuc,
- przesunięcia obręczy barkowej do przodu i ograniczenia zgięcia w ramionach.

3. Odcinek szyjny kręgosłupa

Zajęcie odcinka szyjnego kręgosłupa może powodować:

- ból przy ruchach głową z późniejszym ograniczeniem ruchomości aż do całkowitego usztywnienia (aby obejrzeć się za siebie, chory musi obrócić cały tułów),
- samoistną luksację kręgu obrotowego i szczytowego lub złamanie odcinka szyjnego nawet przy niewielkich urazach,
- uszkodzenia rdzenia i ośrodku oddechowego w następstwie obu wymienionych powikłań.

4. Układ mięśniowy

Zmiany w układzie mięśniowym są skutkiem zmian w układzie kostnym i ścięgnistym, obserwuje się:

- przykurcz i osłabienie mięśni piersiowych, karku, kulszowo-goleniowych,
- rozciągnięcie mięśni przykręgosłupowych odcinka lędźwiowego i piersiowego,
- osłabienie mięśni brzucha.

2.3.6 Diagnostyka

Choroba zostaje zdiagnozowana poprzez wykonanie następujących badań:

- Badania laboratoryjne

Wykonanie badania krwi na obecność HLA-B27 oraz oznaczenie poziomu CRP.

- Badania płynu stawowego
- Badania obrazowe
 - RTG
 - MRI - do diagnozy wczesnego ZZSK.³⁷

Ocena przy użyciu Zmodyfikowanych Kryteriów Nowojorskich dla ZZSK (Tab. 10).

2.3.7 Leczenie

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania klinicznego w leczeniu zeszywniające zapalenia stawów kręgosłupa przeszukano bazy medyczne MEDLINE (PubMed) oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Poniżej zestawiono odnalezione wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej dotyczące leczenia ZZSK przygotowane przez:

- Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii (Polska) 2008,³⁸
- ASAS/EULAR 2010,³⁹
- 3E Initiative, 2008,⁴⁰
- *French Society for Rheumatology* 2014.⁴¹

Na podstawie odnalezionych wytycznych przedstawiono schemat leczenia ZZSK, szczegółowo opisano leczenie farmakologiczne z uwzględnieniem terapii NLPZ oraz inhibitorów COX-2. Schemat leczenia ZZSK wygląda następująco:

- leczenie niefarmakologiczne np. ćwiczenia,
- w I linii leczenia zaleca się podanie NLPZ, w tym selektywnych inhibitorów COX2,
- w przypadku niepowodzenia terapii NLPZ należy zastosować leki analgetyczne np. paracetamol,
- glikokortykosteroidy stosowane miejscowo,
- leki modyfikujące przebieg choroby,
- leki biologiczne – inhibitory TNF,
- zabiegi chirurgiczne.

Szczegółowy opis schematów leczenia ZZSK przedstawiono poniżej oraz w Tab. 11.

Tab. 11. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje dotyczące stosowania NLPZ oraz inhibitorów COX-2
<i>Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii (Polska), 2008</i>	<i>Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii</i>	Lekami I linii są NLPZ. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego należy podawać nieselektywne NLPZ wraz z lekami blokującymi pompę protonową lub zastosować selektywny inhibitor COX-2.
<i>ASAS/EULAR (USA, Europa), 2010</i>	<i>2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis</i>	<ul style="list-style-type: none"> - NPLZ w tym koksyby są rekomendowane w I linii leczenia u chorych odczuwających ból oraz sztywność stawów, - u pacjentów z utrzymującą się aktywną chorobą preferowane jest leczenie ciągłe, a nie doraźne, - wybierając NLPZ, należy wziąć pod uwagę ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, powikłań ze strony przewodu pokarmowego i nerek.
<i>3E Initiative (Europa), 2008</i>	<i>Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists</i>	<ul style="list-style-type: none"> - NLPZ mogą być stosowane do leczenia chorych z zapaleniem przyczepów mięśniowych w przebiegu ZZSK. Lokalne iniekcje kortykosteroidów mogą być preferowaną metodą leczenia w wybranych przypadkach ZZSK. - NLPZ są lekami w I linii leczenia bólu oraz do poprawy dziennego funkcjonowania chorych. NLPZ są stosowane w kontroli objawów choroby. Nie ma istotnej różnicy w skuteczności pomiędzy środkami krótko i długo działającymi lub pomiędzy selektywnymi i nieselektywnymi inhibitorami COX-2. - Pacjenci z czynną chorobą wymagają ciągłego przyjmowania NLPZ co może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym toksyczności w zakresie układu krążenia. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem wstąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego nieselektywne/selektywne inhibitory COX-2 oraz nieselektywne NLPZ należy przyjmować w połączeniu z preparatami chroniącymi przewód pokarmowy. - NLPZ są skuteczne na objawy osiowe, obwodowe oraz zapalenie przyczepów mięśniowych w ZZSK, jednak największą skuteczność wykazują względem objawów osiowych. Chorzy z nieswoistym zapaleniem jelit przyjmujący NLPZ powinni być ściśle monitorowani przez gastroenterologa.
<i>French Society for Rheumatology</i>	<i>French Society for Rheumatology</i>	<ul style="list-style-type: none"> - W braku przeciwwskazań – NLPZ jako I linia leczenia objawów – kontrola objawów stawowych oraz oznak

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje dotyczące stosowania NLPZ oraz inhibitorów COX-2
(Francja), 2014	(SFR). <i>Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis.</i>	choroby. – NLPZ w najniższej możliwej dawce, inhibitory COX-2 u chorych z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, naproksen u chorych z ryzykiem ze strony układu krążenia.

2.3.7.1 Zalecenia Zespołu Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii (Polska) 2008

Leczenie niefarmakologiczne

- edukacja chorego,
- regularne, codzienne ćwiczenia fizyczne w domu,
- okresowe ćwiczenia w grupie pod kontrolą fizjoterapeuty.

Leczenie farmakologiczne standardowe

1. Lekami I linii są NLPZ. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego należy podawać nieselektywne NLPZ wraz z lekami blokującymi pompę protonową lub zastosować selektywny inhibitor COX-
2. Leki analgetyczne (paracetamol lub tramadol) w przypadku gdy NLPZ są nieskuteczne, przeciwwskazane lub źle tolerowane.
3. Glikokortykosteroidy powinny być stosowane miejscowo w ostrym zapaleniu tęczówki lub dostawowo w przypadku znacznego zapalenia w jednym lub dwóch stawach obwodowych, a także w okolicy bolesnych przyczepów więzadeł (entezopatii).
4. Leki modyfikujące przebieg choroby działają w bardzo ograniczonym zakresie. Dotychczas wykazano jedynie skuteczność sulfasalazyny u chorych na ZZSK z zajęciem stawów obwodowych.
5. Leczenie biologiczne.

Leczenie ZZSK inhibitorami TNF (infliksymab, etanercept, adalimumab). Do leczenia biologicznego kwalifikują się chorzy:

- z ustalonym rozpoznaniem ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich,
- u których leczenie objawów chorobowych wynikających z zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych nie przyniosło rezultatów,
- z utrzymującą się dużą aktywnością choroby i ryzykiem rozwoju jej ciężkiej postaci.

Monitorowanie skuteczności leczenia

Do oceny skuteczności leczenia służą wskaźniki BASDAI, BASFI, BASMI, ocena bólu kręgosłupa na 10-centymetrowej skali wizualnej (VAS), wskaźniki ostrej fazy. Celem leczenia jest zmniejszenie wartości BASDAI <4.

Monitorowanie działań niepożądanych

Ocena kliniczna powinna być dokonywana w czasie każdej wizyty, badania laboratoryjne należy wykonywać zgodnie z powszechnie przyjętymi standardami i charakterystyką produktów leczniczych.

2.3.7.2 Zalecenia ASAS/EULAR 2010

Leczenie ZZSK powinno zmierzać do zapewnienia możliwie najlepszej opieki i powinno być oparte na wspólnej decyzji pacjenta i lekarza. Optymalna terapia chorych na ZZSK wymaga łączenia metod farmakologicznych i niefarmakologicznych leczenia.

1. Leczenie zależy od obecności objawów choroby i ich poziomu oraz od ogólnego stanu klinicznego chorego.
2. Monitorowanie przebiegu choroby.
 - Leczenie niefarmakologiczne - podstawą leczenia niefarmakologicznego chorych na ZZSK jest edukacja pacjenta i regularne ćwiczenia.
 - Objawy pozastawowe i choroby współistniejące - często obserwowane objawy pozastawowe, np. łuszczyca, zapalenie tęczówki i nieswoiste zapalenie jelit, powinny być leczone we współpracy z innymi specjalistami.
3. Niesteroidowe leki przeciwzapalne:
 - a. NPLZ w tym koksyby są rekomendowane w I linii leczenia u chorych odczuwających ból oraz sztywność stawów,
 - b. u pacjentów z utrzymującą się aktywną chorobą preferowane jest leczenie ciągłe, a nie doraźne,
 - c. wybierając NLPZ, należy wziąć pod uwagę ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, powikłań ze strony przewodu pokarmowego i nerek.
4. Analgetyki – paracetamol lub opioidowe leki przeciwbólowe mogą być stosowane w celu kontroli bólu u pacjentów, u których NLPZ nie powodują poprawy, są przeciwwskazane i/lub źle tolerowane.
5. Glikokortykoidy – iniekcje do miejsc objętych procesem zapalnym.
6. Leki modyfikujące przebieg choroby - nie ma dowodów na skuteczność LMPCh w postaci osiowej ZZSK, leczenie sulfasalazyną lub metotreksatem można rozważyć u chorych z zajęтыми stawami obwodowymi.
7. Inhibitory TNF - u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo tradycyjnej terapii (według zaleceń ASAS).
8. Leczenie chirurgiczne:
 - a. całkowita endoprotezoplastyka stawu biodrowego u chorych (niezależnie od wieku) z bólem opornym na leczenie, niepełnosprawnych lub w

- przypadku uszkodzenia strukturalnego stawu (potwierzonego radiologicznie),
 - b. osteotomia korekcyjna kręgosłupa może zostać przeprowadzona u chorych z ciężką deformacją,
 - c. u pacjentów z ZZSK oraz złamaniem kręgow kręgosłupa należy rozważyć operację.
9. Zmiany w przebiegu choroby - w przypadku wystąpienia zmian niepowiązanych z zapaleniem należy podjąć odpowiednie działania.

2.3.7.3 Zalecenia 3E Initiative 2008

Opisano część dotyczącą leczenia ZZSK.

1. Bisfosfoniany mogą być użyteczne w leczeniu osteoporozy u chorych z ZZSK.
2. NLPZ mogą być stosowane do leczenia chorych z zapaleniem przyczepów mięśniowych ZZSK. Lokalne iniekcje kortykosteroidów mogą być preferowaną metodą leczenia w wybranych przypadkach ZZSK.
3. NLPZ są lekami w I linii leczenia bólu oraz poprawy dziennego funkcjonowania chorych. NLPZ są stosowane w kontroli objawów choroby. Nie ma istotnej różnicy w skuteczności pomiędzy środkami krótko i długo działającymi lub pomiędzy selektywnymi i nieselektywnymi inhibitorami COX-2.
4. Ponieważ pacjenci z czynną chorobą wymagają ciągłego przyjmowania NLPZ co może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym toksyczności układu krążenia. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego nieselektywne/selektywne inhibitory COX-2 oraz nieselektywne NLPZ należy przyjmować w połączeniu z preparatami chroniącymi przewód pokarmowy.
5. NLPZ ograniczają objawy osiowe, obwodowe oraz zapalenie przyczepów mięśniowych w ZZSK, jednak największą skuteczność wykazują względem objawów osiowych. Chorzy z nieswoistym zapaleniem jelit przyjmujący NLPZ powinni być ściśle monitorowani przez gastroenterologa.

2.3.7.4 Zalecenia French Society for Rheumatology 2014

Dotyczące codziennego leczenia spondyloartropatii:

1. Leczenie nefarmakologiczne
2. Leczenie farmakologiczne:
 - a. W braku przeciwwskazań – NLPZ jako I linia leczenia objawów – kontrola objawów stawowych oraz oznak choroby,
 - b. NLPZ w najniższej możliwej dawce, inhibitory COX-2 u chorych z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, naproksen u chorych z ryzykiem ze strony układu krążenia,
 - c. Analgetyki mogą zostać podane chorym z opornym na leczenie bólem, u których poprzednio przyjmowane leki są przeciwwskazane, nieskuteczne i/lub źle tolerowane.

- d. Miejscowe iniekcje glikokortykoidów w miejscach objętych chorobą
- e. Leki modyfikujące przebieg choroby mogą zostać zastosowane u chorych z obwodową spondyloartropatią w przypadku braku skuteczności terapii NLPZ.
- f. Leki biologiczne – blokujące TNF dla chorych u których standardowe leczenie nie przynosi efektów.

2.3.8 Przebieg naturalny i rokowanie

ZZSK może przebiegać z okresami zaostrzeń i remisji. Często ma jednak przebieg przewlekły i postępujący. Postęp choroby charakteryzuje się utratą prawidłowych krzywizn kręgosłupa i jego ostatecznym usztywnieniem. Również często zmiany w stawach obwodowych przyczyniają się do zmiany postawy oraz przykurczy w obrębie kończyn. Upośledzenie wzroku spowodowane jest zapaleniem błony naczyniowej oka. Ból odczuwany w nocy, sztywność poranna i stałe uczucie zmęczenia utrudniają aktywność życiową i są przyczyną depresji.¹¹

Czynniki ryzyka wpływające na ciężkość choroby:

- zapalenie stawów biodrowych,
- kiełbaskowate palce stóp,
- słaba skuteczność niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ),
- OB >30 mm/1 h,
- ograniczenie ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa,
- zajęcie kilku stawów obwodowych,
- początek choroby przed 16. rokiem życia.

Czas przeżycia chorych z ZZSK jest krótszy od długości życia w całej populacji z powodu występowania powikłań. Wśród chorych na ZZSK zanotowano więcej niż w populacji ogólnej wypadków i samobójstw.³⁶

Wskaźniki BASDAI oraz BASFI służą do oceny aktywności ZZSK u chorych, wykorzystywane są podczas oceny stanu chorych oraz monitorowania skuteczności leczenia. Wskaźniki te charakteryzują się:

- BASDAI - wskaźnik BASDAI stanowi złoty standard w ocenie aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Powstał w 1994 roku w Bath jako wynik pracy interdyscyplinarnej grupy składającej się z lekarzy klinicyстів, fizjoterapeutów, naukowców i pacjentów. BASDAI tworzy dziesięć wzrokowych skal analogowych (VAS), służących do udzielenia odpowiedzi na 6 pytań dotyczących pięciu głównych objawów zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (czas trwania sztywności porannej, jej nasilenie, miejsca o dużej bolesności uciskowej, ból i obrzęk stawów, ból kręgosłupa, zmęczenie (fatigue)). Wynik BASDAI mieści się w przedziale od 0 do 10.
- BASFI - Pozwala na pomiar stopnia niepełnosprawności. Analogicznie jak BASDAI, BASFI składa się z dziesięciu wzrokowych skal analogowych (VAS),

służących do udzielenia odpowiedzi na 10 pytań. Pierwsze osiem ocenia czynności ruchowe, ulegające zaburzeniu w przypadku konkretnych anatomicznych ograniczeń (np. utrudnienie zginania się do przodu przy zeszywnieniu kręgosłupa). Ostatnie dwa pytania dotyczą ogólnej zdolności pacjenta do radzenia sobie z czynnościami życia codziennego. Wynik BASFI mieści się w przedziale od 0 do 10.^{42,43}

2.4 Ostre stany zapalne narządu ruchu

2.4.1 Definicja problemu zdrowotnego

Ostre stany zapalne narządu ruchu obejmują bardzo szeroki zakres procesów zapalnych układowych, miejscowych, aseptycznych i infekcyjnych, które mogą dotyczyć, mięśni, ścięgien, więzadeł, naczyń, pni nerwowych, okostnej, kości i stawów. Do ostrych stanów zapalnych narządu ruchu zalicza się m. in. zwichnięcia i skręcenia, bezpośrednie urazy, ból odcinka krzyżowo-lędźwiowego kręgosłupa, zapalenie kaletek maziowych, czy zapalenie pochewki maziowej ścięgien.⁴⁴

2.4.2 Epidemiologia

Ostry stan zapalny narządu ruchu to bardzo szerokie pojęcie obejmujące objawy będące wynikiem wielu schorzeń. Ze względu na mnogość schorzeń związanych z ostrym stanem zapalnym narządu ruchu, częstość ich występowania rozpatrywano oddzielnie i dla wybranych przykładów przedstawiono poniżej.

Zapalenie kaletek maziowych

Zapalenie kaletek maziowych najczęściej dotyczy stawu łokciowego, barkowego, biodrowego i kolanowego. Zwykle schorzenie to występuje u osób pracujących fizycznie, wykonujących często powtarzający się schemat ruchu lub u sportowców. Zapalenie kaletek maziowych występuje częściej u mężczyzn, niż u kobiet. Szacuje się, iż zapalenie kaletek łokciowych i kolanowych występuje u 10/100000 osób, przy czym głównie u mężczyzn w wieku 40-60 lat (80%).⁴⁵

Zapalenie pochewki maziowej ścięgien

Zapalenie pochewki maziowej ścięgien występuje najczęściej, podobnie jak zapalenie kaletek maziowych, u osób pracujących fizycznie, wykonujących często powtarzający się schemat ruchu (1,1/100000 osób), a także u sportowców (najczęściej dotyczy dłoni i nadgarstków i stanowi ok. 25% - 50% urazów).⁴⁶

Ból odcinka krzyżowo - lędźwiowego

WHO (2013) szacuje, iż ok. 65% - 80% osób w ciągu swojego życia doświadcza bólu kręgosłupa w odcinku krzyżowo - lędźwiowym, przy czym rocznie jest to ok. 8% całej populacji. Bóle odcinka krzyżowo - lędźwiowego częściej występują u osób starszych (po 55 r. ż.). Pochodzenie omawianego bólu w przypadku 85% - 95% pacjentów nie jest jednoznaczne, dlatego trudno oszacować ilość chorych dotkniętych bólem odcinka krzyżowo - lędźwiowego z powodu ostrego stanu zapalnego.⁴⁷

2.4.3 Etiologia i patogeneza

W patofizjologii ostrych stanów zapalnych narządu ruchu biorą udział:

- procesy zapalne – uraz powoduje wzrost stężenia prozapalnych cytokin i mediatorów zarówno w zmienionej tkance, jak i ogólnoustrojowo;
- zwłóknienie – stan zapalny może powodować zbliznowacenie włókniste (tzn. wzrost kolagenu wewnątrz i pomiędzy komórkami i tkankami), co redukuje swobodny ruch tkanek podczas ruchu, prowadząc do urazów w wyniku rozciągania i nasilając ból;
- degeneracja tkanek – wzrost stężenia mediatorów stanu zapalnego nasila działanie pozakomórkowych metaloproteinaz (enzymów, które degradują macierz pozakomórkową), obniżając tolerancję tkanek na obciążenie i prowadząc do dalszych urazów i nasilenia bólu;
- neuroprzekaźniki – poziomy substancji P, CGRP i NMDA są podniesione w ścięgnach, w zwoju korzenia tylnego i rogach tylnych rdzenia kręgowego;
- czynniki neurosensoryczne/neuroimmunologiczne – nadwrażliwość wraz ze wzrostem poziomu neurotransmiterów, mediatorów stanu zapalnego i cytokin prozapalnych powoduje obwodową sensytyzację nocyceptorów lub ośrodkowe wzmocnienie bólu. Obniżona wrażliwość pojawia się w wyniku ucisku nerwu spowodowanego zwłóknieniem.

Procesy zapalne związane są z występowaniem ostrego bólu. W przypadku ostrych stanów zapalnych narządu ruchu patomechanizm tego bólu jest bardzo złożony.

W związku z występowaniem stanu zapalnego dochodzi do obniżenia progu pobudliwości i pobudzenia nocyceptorów, przede wszystkim zakończeń włókien C oraz receptorów waniloidowych VR1. W tkankach objętych procesem zapalnym, pod wpływem takich czynników jak: zaburzenia ukrwienia, uwalnianie się substancji toksycznych, elementów rozpadu tkankowego i komórkowego, zaburzenia elektrolitowych, czy obniżenie poziomu pH, dochodzi do wzrostu ilości humoralnych mediatorów i aktywatorów bólu – histaminy, bradykininy, serotoniny, prostanoidów, substancji P oraz cytokin (TNF- α , IL-1, PGI₂, LTD₄). Istotną rolę odgrywają także bodźce mechaniczne, w tym obrzęk i wzrost ciśnienia oraz bodźce termiczne (przekrwienie, wzmożone ocieplenie).⁴⁴

Zapalenie kaletek maziowych, zapalenie pochewki maziowej ścięgien

Zapalenie kaletki maziowej i zapalenie pochewki maziowej ścięgien może być spowodowane różnymi procesami:

- Powtarzającymi się uszkodzeniami (dowolny powtarzalny wzór ruchu, który wywiera presję na kaletkę maziową/pochewkę maziową, często występujący w przypadku niektórych zawodów np. „kolano pokojówki”) lub ostrym urazem,
- Wtórny odkładaniem się kryształów soli kwasu moczowego w obrębie kaletki maziowej/pochewki maziowej ścięgna w przebiegu dny moczanowej,
- Chorobami autoimmunologicznymi np. reumatoidalne zapalenie stawów,
- Ostreymi lub przewlekłymi zakażeniami.⁴⁸

Niewiele wiadomo na temat patofizjologii zapalenia kaletki maziowej. W przebiegu zapalenia następuje pogrubienie ściany kaletki w związku z proliferacją błony maziowej, tworzenie kosmków i osadów wapniowych.⁴⁹

Ból odcinka krzyżowo - lędźwiowego kręgosłupa

Ból kręgosłupa może być pochodzenia kostnego, stawowego, więzadłowo-torebkowego, mięśniowego, naczyniowego lub neurologicznego. W ok. 90% przypadków bóle odcinka krzyżowo – lędźwiowego kręgosłupa spowodowane są zmianami chorobowymi krążków międzykręgowych i stawów międzywyrostkowych.

Proces transdukcji ostrego bólu kręgosłupa jest złożony, a znaczącą rolę odgrywają w nim mechanizmy drażnienia chemicznego i mechanicznego nocycceptorów oraz korzeni i nerwów rdzeniowych, szczególnie w okolicy otworów międzykręgowych, stawów, więzadeł i mięśni przykręgosłupowych.

Zwichnięcie stawu

Zwichnięcie stawu spowodowane jest rozerwaniem aparatu więzadłowo – torebkowego, przemieszczeniem końców stawowych oraz uszkodzeniem struktur takich jak łąkotka, chrząstki stawowe. Zwichnięcia mogą być także powiązane z uszkodzeniem naczyń i nerwów. Ze względu na uszkodzenie licznych struktur stawowych ból, który towarzyszy zwichnięciom ma złożony patomechanizm, co wynika z nakładania się różnych rodzajów bólu (receptorowego, ischemicznego, neuropatycznego).

2.4.4 Obraz kliniczny

Ból jest pierwszym i głównym objawem towarzyszącym procesom patologicznym, w tym ostrym stanom zapalnym w obrębie narządu ruchu. Ból może wystąpić nagle lub narastać powoli, może występować miejscowo lub być rozlany i przetrwały. W wyniku odruchowej reakcji obronnej następuje ograniczenie ruchomości czynnej, a czasem także biernej w postaci wzmożonego napięcia niektórych grup mięśni.

W przypadku stanów zapalnych dotyczących stawów i ich okolic, obserwuje się ograniczoną ruchomość i sztywność stawów, występowanie opuchlizny, zaczerwienienia oraz wzrost nasilenia bólu po zwiększonym wysiłku fizycznym, a także przy badaniu dotykiem.

Stanom zapalnym spowodowanym zakażeniem towarzyszą dodatkowe objawy tj. podwyższona temperatura ciała i dreszcze.

2.4.5 Diagnostyka

W ramach diagnostyki ostrych stanów zapalnych narządu ruchu przeprowadza się:

- Wywiad z chorym,
- Badanie przedmiotowe i podmiotowe,
- Ocenę parametrów fizjologicznych związanych z doznaniem bólowymi.

2.4.5.1 Skale oceny bólu

Nasilenie bólu miejscowego oraz napadowego bólu tkanek miękkich może być ocenione przy użyciu skali wzrokowo-analogowej (VAS, ang. *visual-analog scale*), natomiast niesprawność (np.: osłabienie mięśni) przy użyciu kwestionariusza Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ). Testy te są rekomendowane przez Multinational Musculoskeletal Inception Cohort Study. Innym narzędziem stosowanym do oceny schorzeń i dolegliwości bólowych górnych partii ciała jest UMBA (ang. *upper-body musculoskeletal assessment*).

Poniżej opisano wybrane metody stosowane w określeniu natężenia bólu, w tym bólu związanego ze stanami zapalnymi narządu ruchu.

Słowna skala oceny

Skala ta zawiera cyfry z przypisanymi do nich określeniami stopnia natężenia bólu: 0 – brak bólu, 1 – ból lekki, 2 – ból silny, 3 – ból nie do zniesienia; 0 – brak bólu, 1 – ból łagodny, 2 – ból znośny, 3 – ból dotkliwy, 4 – ból nieznośny, 5 – ból nie do wytrzymania. Wadą tej metody jest subiektywna ocena określeń opisujących natężenie bólu przez pacjenta.

Skala numeryczna

Chory określa natężenie bólu wskazując na odpowiednią cyfrę w skali od 0 do 10, gdzie 0 oznacza „wcale nie odczuwam bólu”, a 10 to „najgorszy ból, jaki mogę sobie wyobrazić”.

Skala wzrokowo – analogowa

Skala ta podobna jest do skali numerycznej, przy czym w odróżnieniu do niej ma charakter graficzny, gdzie stopień natężenia bólu pacjent zaznacza na odcinku o długości 10 cm.

Kwestionariusz MPQ (McGill Pain Questionnaire)

Kwestionariusz MPQ umożliwia zarówno ilościową, jak i jakościową ocenę doznań pacjenta. Pozwala na pomiar nasilenia bólu oraz ocenę sensorycznego i emocjonalnego aspektu odczuć pacjenta. Kwestionariusz składa się z kilkudziesięciu przymiotników opisujących różne właściwości bólu, podzielonych na kategorie i grupy. Badana osoba zaznacza słowa opisujące jej doznania bólowe według wcześniej określonych zasad.

2.4.6 Leczenie

Lekami stosowanymi w leczeniu ostrych stanów zapalnych narządu ruchu są niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym inhibitory COX-2. W tabeli poniżej przedstawiono dawkowanie wybranych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Tab. 12 Dawkowanie wybranych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Nazwa	Postać	Przeciętne dawkowanie	Zakres przeciętnej dawki, mg/d	Średnia przeciętna dawka, mg/d
Celekoksyb	kaps.	200 mg 1 x dz. lub w 2 dawkach podzielonych	200	200
Diklofenak	tabl.	50-200 mg/d w 2-3 podzielonych dawkach	50-200	125
	tabl./kaps. o przedłużonym uwalnianiu	75-100 mg 1 x dz. lub 150 mg/d 1 x dz. lub w 2 dawkach podzielonych	75-150	112,5
Ibuprofen	różne postaci p.o.	choroby reumatyczne: 400-800 mg 3-4 x dz.	1200-3200	2200
Ketoprofen	tabl.	100 mg 1-2 x dz.	100-200	150
	kaps.	50 mg 3 x dz.	150	150
	tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu	150 mg 1 x dz.	150	150
	tabl./kaps. o przedłużonym uwalnianiu	100-200 mg 1 x dz.	100-200	150
Meloksykam	tabl.	7,5-15 mg 1 x dz.	7,5-15	11,25
Nabumeton	tabl.	1-2 g 1 x dz. lub w 2 dawkach podzielonych	1000-2000	1500
Naproxen	tabl.	250-500 mg 2 x dz.	500-1000	750
Nimesulid	tabl., granulaty do sporządzenia zawiesiny p.o.	100 mg 2 x dz.	200	200

W leczeniu ostrych stanów zapalnych narządu ruchu poza farmakoterapią istotne jest także przeprowadzenie odpowiednio dobranych do potrzeb pacjenta fizykoterapii i kinezyterapii. W niektórych przypadkach niezbędne jest leczenie chirurgiczne.

Leczenie czynnościowe i przeciwbólowe bezpośrednich urazów narządu ruchu może opierać się na standardowym schemacie postępowania PRICE:

- P (prevent) – zapobiegaj i chroń przed dalszymi uszkodzeniami;
- R (relative rest) – względny wypoczynek, zmniejszenie aktywności mięśni;
- I (ice) – okłady z lodu;
- C (compression) – ucisk;
- E (elevation) – uniesienie do góry.

3 INTERWENCJA – CELEKOKSYB (ACLEXA®)

Opis celekoksylu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Aclexa®.⁵⁰

Nazwa międzynarodowa	<i>Celecoxibum</i>
Nazwa handlowa	Aclexa®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	M01AH01 (niesteroidowe leki przeciwzapalne, przeciwreumatyczne, koksylby)
Postać	kapsułka twarda
Dawka	100 mg celekoksylu 200 mg celekoksylu
Droga podania	doustna
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN	
Procedura rejestracyjna	krajowa
Podmiot odpowiedzialny	Krka, d. d., Novo mesto Šmarješka cesta 6 8501 Novo mesto

Celekoksyb jest doustnym, selektywnym inhibitorem cyklooksygenazy typu 2 (COX-2). Wybiórcze inhibitory COX-2 hamują proces ogólnoustrojowego (i w związku z tym, prawdopodobnie śródbłonkowego) powstawania prostacyklin bez jednoczesnego wpływu na tromboksan w płytkach krwi.

3.1 Wskazania

Leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Produkt leczniczy Aclexa® jest wskazany dla dorosłych.

3.2 Dawkowanie

Choroba zwyrodnieniowa stawów

Zwykle zalecana dawka wynosi 200 mg na dobę w jednej lub dwóch dawkach podzielonych. U niektórych pacjentów, w przypadku niezyskania poprawy, zastosowanie dawki 200 mg dwa razy na dobę może zwiększyć skuteczność. W przypadku niezyskania poprawy skuteczności leczenia po dwóch tygodniach, należy rozważyć zastosowanie innych rodzajów leczenia.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 200 mg w dwóch dawkach podzielonych. W razie potrzeby dawkę można następnie zwiększyć do 200 mg dwa razy na dobę. W przypadku niezyskania poprawy skuteczności terapii po dwóch tygodniach, należy rozważyć zastosowanie innych rodzajów leczenia.

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Najczęściej zalecana dawka dobową wynosi 200 mg raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych. U pacjentów, u których złagodzenie objawów jest niewystarczające, bardziej skuteczne może być zwiększenie dawki do 400 mg raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych. Jeśli, mimo zwiększenia dawki, w ciągu dwóch tygodni nie nastąpi poprawa skuteczności terapii, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia.

Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 400 mg we wszystkich wskazaniach.

3.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Stwierdzona nadwrażliwość na sulfonamidy.
- Czynna choroba wrzodowa żołądka i/lub dwunastnicy lub krwawienie z przewodu pokarmowego.

- Występowanie w wywiadzie astmy, ostrego zapalenia błony śluzowej nosa, polipów w jamie nosowej, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki lub innej reakcji alergicznej po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym selektywnych inhibitorów COX-2.
- Okres ciąży i stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stężenie albumin w surowicy < 25 g/l lub ≥ 10 w skali Child Pugh).
- Pacjenci z oznaczonym klirensiem kreatyniny < 30 ml/min.
- Choroba zapalna jelit.
- Zastoinowa niewydolność mięśnia sercowego (NYHA II - IV).
- Rozpoznana choroba niedokrwienna serca i/lub choroba naczyń obwodowych, oraz choroba naczyń mózgowych.

3.4 Działania niepożądane

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane celekoksybu podsumowane i podzielone według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania (Tab. 13).

Tab. 13. Działania niepożądane celekoksylu w badaniach klinicznych oraz zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii.^{1,2}

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Zdarzenie niepożądane				
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana (doświadczenie z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	Zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych	-	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	Niedokrwistość	Leukopenia, Małopłytkowość	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	-	Nasilenie alergii	-	-	Ciężkie reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	-	Hiperkaliemia	-	-
Zaburzenia psychiczne	-	Bezsenna	Niepokój, depresja, zmęczenie	Dezorientacja	Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	-	Zawroty głowy, pobudzenie (hipertonia)	Parestezja, senność, udar mózgu ¹	Ataksja, zaburzenia smaku	Ból głowy, pogorszenie przebiegu padaczki, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jałowe, utrata smaku, utrata węchu, krwotok wewnątrzczaszkowy zakończony zgonem
Zaburzenia oka	-	-	Niewyraźne widzenie	-	Zapalenie spojówek, krwotok do wnętrza oka,

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Zdarzenie niepożądane				
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana (doświadczenie z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu)
					zamknięcie tętnicy lub żyły siatkówkowej
Zaburzenia ucha i błędnika	-	-	Szumy uszne, niedosłuch ¹	-	-
Zaburzenia serca	-	Zawał mięśnia sercowego ¹	Zastoinowa niewydolność serca, kołatanie, częstoskurcz	-	Arytmia
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie ¹ tętnicze	-	Nasilenie nadciśnienia tętniczego	-	Uderzenia gorąca, zapalenie naczyń, zatorowość płucna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel, duszność ¹	-	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Ból brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem gazów, wymioty ¹ , dysfagia ¹	Zaparcia, odbijanie ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, pogorszenie przebiegu zapalenia w obrębie żołądka i jelit	Owrodzenie dwunastnicy, żołądka, przełyku, jelit i okrężnicy, perforacja jelit, zapalenie przełyku, smołowate stolce, zapalenie trzustki	Nudności, krwotoki z przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy, pogorszenie przebiegu zapalenia okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	Nieprawidłowa czynność wątroby, zwiększenie aktywności AspAT i AlAT	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Niewydolność wątroby (czasami zakończona zgonem lub wymagająca przeszczepu), piorunujące

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Zdarzenie niepożądane				
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana (doświadczenie z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu)
					zapalenie wątroby (niekiedy zakończone zgonem)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Osutka, świąd	Pokrzywka	Łysienie, uczulenie na światło	Wylewy podskórne, wysypka pęcherzowa, zapalenie skóry złuszczone, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa- Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami uogólnionymi (ang. DRESS lub zespół nadwrażliwości), obrzęk naczynioruchowy, ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	-	Kurcze nóg	-	Zapalenie mięśni, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	Zwiększenie stężenia kreatyniny, mocznika (test BUN)	-	Ostra niewydolność nerek, zapalenie nerek śródmiąższowe, niedobór sodu we krwi (hiponatremia)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	-	-	-	Zaburzenia menstruacyjne niesklasyfikowane inaczej

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Zdarzenie niepożądane				
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana (doświadczenie z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Objawy grypopodobne, obrzęk obwodowy (zatrzymywanie płynów)	-	-	Ból w klatce piersiowej

¹ Działania niepożądane, obserwowane w 2 badaniach klinicznych dotyczących zapobiegania polipom gruczolakowatym, trwających do 3 lat, w których podawano celekoksyb w dawce dobowej 400 mg (badania APC – ang. *Adenoma Prevention with Celecoxib*; Celekoksyb w zapobieganiu występującym sporadycznie gruczolakom okrężnicy i odbytnicy i PreSAP, ang. *Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps - Zapobieganie występującym sporadycznie polipom gruczolakowatym okrężnicy i odbytnicy*). Działania niepożądane leku wymienione powyżej występujące w badaniach dotyczących zapobiegania polipom gruczolakowatym to wyłącznie działania, które zostały wcześniej stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu, lub występowały częściej niż w badaniach zapalenia stawów.

² Wcześniej nieznane działania niepożądane, obserwowane w badaniach zapobiegania polipom gruczolakowatym, u pacjentów otrzymujących celekoksyb w dawce dobowej 400 mg w 2 badaniach klinicznych trwających do 3 lat (badania APC i PreSAP): Często: dławica piersiowa, zespół jelita drażliwego, kamica nerkowa, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, łagodny rozrost gruczołu krokowego, zwiększenie masy ciała. Niezbyt często: zakażenie bakterią *Helicobacter*, półpasiec, róża, odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie błędnika, infekcje dziąseł, tłuszczaaki, zmętnienie ciała szklстого, krwotok spojówkowy, zakrzepica żył głębokich, dysfonia, krwotok hemoroidalny, częste oddawanie stolca, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, alergiczne zapalenie skóry, torbiele galaretowate, oddawanie moczu w nocy, krwotok z dróg rodnych, tkliwość piersi, złamania kończyn dolnych, zwiększone stężenie sodu we krwi.

³ Działania niepożądane zgłaszane do bazy danych dotyczące bezpieczeństwa produktu w okresie, w którym szacuje się, że > 70 milionów pacjentów było leczonych celekoksybem (zróżnicowane dawki, czas trwania leczenia, wskazania). W związku z tym, częstości tych działań niepożądanych nie mogą być określane w sposób wiarygodny. Działania niepożądane dla populacji po wprowadzeniu produktu do obrotu to wyłącznie działania, które nie zostały wymienione w badaniach zapalenia stawów lub zapobiegania polipom.

4 KOMPARATORY

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii – inną technologią opcjonalną.⁵¹ Technologię opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję).⁵²

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.⁵³ obecnie jest refundowanych 7 niesteroidowych leków przeciwzapalnych (diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, meloksykam, naproksen, nabumeton oraz nimesulid) wykorzystywanych w objawowym leczeniu ChZS, RZS.

Jako porównanie w analizie bezpieczeństwa i skuteczności celekoksybu został wybrany naproksen na podstawie takich samych wskazań leczenia oraz dostępności badań randomizowanych bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo celekoksybu i naproksenu we wnioskowanych wskazaniach.

Tabela poniżej przedstawia wszystkie wskazania refundowanych NLPZ w Polsce oraz wskazania do stosowania celekoksybu (Tab. 14).

Tab. 14. Tabela przedstawiająca wskazania do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych refundowanych w Polsce oraz celekoksybu. ^{50,54,55,56,57,58,59,60}

Substancja czynna (nazwa leku)	Wskazanie
<i>Celecoxibum</i> (Aclexa®)	Leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.
<i>Diclofenacum</i> (Diclac 50®)	Leczenie objawowe: <ul style="list-style-type: none">– reumatoidalnego zapalenia stawów,– choroby zwyrodnieniowej stawów,– zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa,– bólu (spowodowanego pourazowymi lub pooperacyjnymi stanami zapalnymi i obrzękiem, np. po zabiegach stomatologicznych lub ortopedycznych), bolesnego miesiączkowania.
<i>Ibuprofenum</i>	– w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz

<p>(Ibuprofen Polfarmex®)</p>	<p>choroby zwyrodnieniowej stawów, – w objawowym leczeniu młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów, – w bólach różnego pochodzenia o słabym do umiarkowanego nasilenia np. bolesne miesiączkowanie, bóle głowy, zębów, mięśni, bóle pourazowe, – w gorączce różnego pochodzenia, – w celu łagodzenia objawów przeziębienia i grypy.</p>
<p>Ketoprofenum (Ketonal®)</p>	<p>Leczenie objawowe zapalnych i zwyrodnieniowych chorób reumatycznych układu kostnego oraz łagodzenie niektórych zespołów bólowych. Wskazaniami do stosowania są: – reumatoidalne zapalenie stawów, – choroba zwyrodnieniowa stawów, – bóle o umiarkowanym nasileniu.</p>
<p>Meloxicamum (Aglam®)</p>	<p>– Krótkotrwałe leczenie objawowe zaostrzeń choroby zwyrodnieniowej stawów. – Długotrwałe leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów lub zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.</p>
<p>Naproxenum (Pabi-Naproxen®)</p>	<p>– objawowe leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, choroby zwyrodnieniowej stawów, – objawowe leczenie ostrych stanów zapalnych narządów ruchu, jak zapalenie kaletek maziowych, zapalenie pochewek ścięgnistych, – ostry napad dny moczanowej, – bóle słabe do umiarkowanych różnego pochodzenia, ostre lub przewlekłe, w tym bóle pooperacyjne, pourazowe i inne; bóle mięśni, kości, stawów, bóle głowy, również migrenowe, bóle zębów, nerwobóle, – bolesne miesiączkowanie, – gorączka różnego pochodzenia.</p>
<p>Nabumetonum (Nabuton VP®)</p>	<p>Choroba zwyrodnieniowa stawów i reumatoidalne zapalenie stawów.</p>
<p>Nimesulidum (Minesulin®)</p>	<p>Leczenie ostrego bólu. Leczenie objawowe dolegliwości bólowych w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów. Pierwotne bolesne miesiączkowanie. Nimesulid należy przepisywać wyłącznie jako lek drugiego rzutu.</p>

4.1 Naproksen

Opis naproksenu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Pabi-Naproxen®.

Nazwa międzynarodowa	<i>Naproxenum</i>
Nazwa handlowa	Pabi-Naproxen®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	M 01 AE 02 (Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne. Pochodne kwasu propionowego.)
Postać	tabletki
Dawka	250 mg naproksenu 500 mg naproksenu
Droga podania	doustna
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN	250 mg: 50 tabl., 5909990133215 500 mg: 20 tabl., 5909990133314
Procedura rejestracyjna	krajowa
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	250 mg: 18.02.1987 500 mg: 30.09.1992 250 mg: 23.05.2005 500 mg: 20.05.2005
Podmiot odpowiedzialny	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. Marszałka Józefa Piłsudskiego 5 95-200 Pabianice

Naproksen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym o działaniu przeciwbólowym i działaniu przeciwgorączkowym. Mechanizm działania przeciwzapalnego polega na nieselektywnym hamowaniu aktywności cyklooksygenaz kwasu arachidonowego (COX-1 oraz COX-2), co prowadzi do hamowania syntezy prostaglandyn; nie wyklucza się jednak istnienia innych mechanizmów działania.

4.1.1 Wskazania

- objawowe leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, choroby zwyrodnieniowej stawów,
- objawowe leczenie ostrych stanów zapalnych narządów ruchu, jak zapalenie kałek maziowych, zapalenie pochewek ścięgnistych,
- ostry napad dny moczanowej,

- bóle słabe do umiarkowanych różnego pochodzenia, ostre lub przewlekłe, w tym bóle pooperacyjne, pourazowe i inne; bóle mięśni, kości, stawów, bóle głowy, również migrenowe, bóle zębów, nerwobóle,
- bolesne miesiączkowanie,
- gorączka różnego pochodzenia.

4.1.2 Dawkowanie

Maksymalna dawka dobową wynosi 1250 mg.

Dorośli

Objawowe leczenie reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie kości i stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów:

Zwykle stosuje się od 550 mg do 1100 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych, co 12 godzin. W następujących przypadkach, w ostrej fazie choroby, należy podawać dawkę nasycającą 750 mg lub 1000 mg na dobę:

- u pacjentów zgłaszających zwiększony ból w nocy lub sztywność poranną,
- u pacjentów, którym zmieniono leczenie z dużej dawki innego leku przeciwreumatycznego na naproksen,
- w zwyrodnieniowym zapaleniu stawów, gdy głównym objawem jest ból.

Objawowe leczenie ostrych stanów zapalnych narządów ruchu, bóle słabe do umiarkowanych różnego pochodzenia, bolesne miesiączkowanie, gorączka różnego pochodzenia:

Dawka początkowa wynosi 500 mg, a następnie podaje się 250 mg co 6 do 8 godzin, w miarę potrzeby, nie przekraczając dawki 1250 mg.

4.1.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na naproksen lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, przebiegająca z objawami astmy oskrzelowej, nieżytu nosa, polipów nosa lub pokrzywki.
- Czynna lub w wywiadzie choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy z krwawieniem lub bez krwawienia.
- Ciężka niewydolność serca.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ciężka niewydolność nerek.
- Skaza krwotoczna.
- Trzeci trymestr ciąży.

4.1.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Pabi-Naproxen nie należy stosować jednocześnie z lekami zawierającymi naproksen sodowy, ponieważ w lekach tych występuje ta sama substancja czynna.

Naproksenu nie należy stosować również jednocześnie z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym lekami z grupy selektywnych inhibitorów COX-2 i glikokortykosteroidami ze względu na zwiększenie ryzyka ciężkich działań niepożądanych.

Pacjenci leczeni długotrwale niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) powinni być poddawani regularnej kontroli lekarskiej, mającej na celu monitorowanie działań niepożądanych.

Przyjmowanie leku w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych.

4.1.5 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały zestawione w tabeli wg częstości ich występowania (Tab. 15).

Tab. 15. Działania niepożądane naproksenu.

Układ, narząd	Zdarzenie niepożądane				
	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, niestrawność, zgaga, wzdęcia, bóle brzucha	Wymioty, zaparcia, biegunka	Krwawienie z przewodu pokarmowego, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy (z krwawieniem i perforacją lub bez), krwawe wymioty, smoliste stolce	Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka lub jelit	Nasilenie objawów wrzodziejącego zapalenia okrężnicy i choroby Crohna
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	-	Żółtaczką, zapalenie wątroby	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Wysypki skórne, świąd, pokrzywka	Obrzęk naczynioruchowy	Łysienie, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozplywna martwica naskórka, rumień guzowaty, rumień trwały, liszaj płaski, toczeń rumieniowaty układowy, reakcje przypominające pęcherzycę, pęcherzowe oddzielenie się naskórka, plamica, wybroczyny, skaza krwotoczna, nadmierne pocenie, porfiria, pseudoporfiria	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	Niewydolność nerek	Kłębuszkowe zapalenie nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, krwimocz, hiperkaliemia, zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu,	-

Układ, narząd	Zdarzenie niepożądane				
	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych)
				martwica brodawek nerkowych	
Zaburzenia psychiczne	-	Bezsenność	Depresja	-	Dezorientacja, omamy, zaburzenia marzeń sennych
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, bóle głowy	Ospałość, senność	-	Drgawki, zaburzenia snu, depresja, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zaburzenia koncentracji i funkcji poznawczych	Parestezje
Zaburzenia serca ¹	-	-	-	Duszność, obrzęki, kołatanie serca, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze	Zaistonowa niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	-	-	-	Zapalenie naczyń	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	-	Neutropenia, małopłytkowość, granulocytopenia, agranulocytoza, eozynofilia, leukopenia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	-	-	Duszność, astma oskrzelowa, eozynofilowe zapalenie płuc, obrzęk płuc	-
Zaburzenia oka	-	-	-	Zaburzenia widzenia, zmętnienia rogówki, zapalenie tarczy nerwu wzrokowego, zapalenie pozagałkowego odcinka nerwu	-

Układ, narząd	Zdarzenie niepożądane				
	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych)
				wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego	
Zaburzenia ucha i błędnika	-	-	-	Szumy uszne, zaburzenia słuchu, w tym niedosłuch	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	-	-	Bóle lub osłabienie mięśni	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	-	Nadwrażliwość na światło, reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, w tym wstrząs zakończony zgonem	-
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	-	-	-	Wywołanie porodu	-
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	-	-	-	Zamknięcie przewodu tętniczego	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	-	-	Zaburzenia płodności u kobiet	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Obrzęki obwodowe, gorączka	Nadmierne pragnienie, zmęczenie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej z owrzodzeniami, zapalenie przełyku, złe samopoczucie	
Badania diagnostyczne	-	-	-	Zwiększone stężenie kreatyniny, nieprawidłowe wyniki badań	-

Układ, narząd	Zdarzenie niepożądane				
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych)
				czynnościowych wątroby, hiperkaliemia	

¹ W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia i niewydolności serca. Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ, szczególnie długotrwanie w dużych dawkach może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar).

5 EFEKTY ZDROWOTNE

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej. Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie efektywności klinicznej będą:

- ocena poziomu bólu (wg pacjenta, wg lekarza),
- inne punkty końcowe skuteczności odnalezione w zakwalifikowanych badaniach klinicznych,
- ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych (w tym z uwzględnieniem dyspepsji, wrzodów żołądka lub dwunastnicy, krwawień z przewodu pokarmowego, ostrych zespołów wieńcowych, niewydolności serca oraz udarów mózgu).

6 REKOMENDACJE

Celekoksyb (Aclexa®) nie był oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) jako lek stosowany w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.

AOTM nie oceniała również naproksenu w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.

Celekoksyb został oceniony przez francuską agencję HTA (HAS) i otrzymał pozytywną rekomendację (Tab. 16).

Tab. 16. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania celekoksybu (Aclexa®) ze środków publicznych.

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja) 2004, 2012	Celekoksyb (Celebrex®), 2004 ⁶¹	Zalecenia: Utrzymanie leku na liście leków refundowanych dopuszczonych do użytku w szpitalach oraz usług publicznych. Zalecane refundacja: 65%. Uzasadnienie: Pozytywna rekomendacja na podstawie wykonanego przeglądu skuteczności i bezpieczeństwa.
	Celekoksyb (Celebrex®), 2012 ⁶²	Zalecenia: Utrzymanie leku na liście leków refundowanych dopuszczonych do użytku w szpitalach oraz usług publicznych. Zalecane refundacja: 65%. Uzasadnienie: Dostępne dane są mało wystarczające, aby zmodyfikować poziom rekomendacji.

7 DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. w Polsce refundowane są 2 grupy leków przeciwbólowych: niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz opioidowe leki przeciwbólowe (Tab. 17). NLPZ wskazane są do objawowego leczenia chorób reumatycznych oraz różnego poziomu bólu. Opioidowe leki przeciwbólowe wskazane są w leczeniu bólu od umiarkowanego do silnego oraz u pacjentów z bólem opornym na leki niesteroidowe.

Obecnie w Polsce obowiązują dwa programy lekowe: jeden w terapii chorych z ciężką, aktywną postacią ZZSK inhibitorami TNF α oraz leczenia RZS o przebiegu agresywnym.^{63,64}

Tab. 17. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Niesteroidowe leki przeciwzapalne – preparaty zawierające diklofenak									
Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml	5 amp.a 3 ml	5909990753017	141.3	5,81	7,63	5,25	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	5,01
Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml	10 amp.a 3 ml	5909990753024	141.3	11,61	14,98	10,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	9,73
Diclac 100, czopki doodbytnicze, 100 mg	10 czop.	5909990420018	141.2	3,67	5,38	5,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	2,69
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990957811	141.1	12,96	17,37	15,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji dyskopatia; Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	9,64
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	10 tabl. (blist.)	5909990957828	141.1	6,48	9	7,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji dyskopatia; Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	5,14
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl.	5909997199627	141.1	12,04	16,4	15,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji dyskopatia; Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	8,67
Diclac 50, czopki doodbytnicze, 50 mg	10 czop. (blist.)	5909990419913	141.2	2,7	3,61	2,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	2,27

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Diclac 50, tabl. dojel., 50 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990716623	141.1	5,29	8,88	8,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji dyskoptia; Leczenie przeciwbólwe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	4,44
Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990957712	141.1	8,08	10,68	7,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji dyskoptia; Leczenie przeciwbólwe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	6,82
Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	10 tabl. (blist.)	5909990957729	141.1	3,94	5,27	3,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji dyskoptia; Leczenie przeciwbólwe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	3,34
Dicloabak, krople do oczu, roztwór, 1 mg/ml	10 ml (but.)	5909990074044	210.0	16,63	22,45	22,45	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
Diclo Duo, kaps., 75 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990752010	141.1	11,39	15,01	11,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji dyskoptia; Leczenie przeciwbólwe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	9,21
Difadol 0,1%, krople do oczu, roztwór, 1 mg/ml	5 ml (but.)	5909991026516	210.0	8,64	12,19	11,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,16
Majamil prolongatum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990033614	141.1	5,13	8,15	8,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji dyskoptia; Leczenie przeciwbólwe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	4,08
Naclof, krople do oczu, 1 mg/ml	5 ml (but.)	5909990145317	210.0	7,99	11,51	11,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,48
Naklofen, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/ml	5 amp.a 3 ml	5909990241910	141.3	5,83	7,65	5,25	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Leczenie przeciwbólwe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	5,03

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Naklofen Duo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 kaps.	5909990487714	141.1	6,74	9,28	7,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji dyskopia; Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	5,42
Olfen 75 SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990974122	141.1	11,45	15,07	11,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji dyskopia; Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	9,27
Olfen Uno, Dicloratio Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	10 tabl. (blist.)	5909990457113	141.1	6,37	8,89	7,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji dyskopia; Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	5,03
Olfen Uno, Dicloratio Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990457120	141.1	17,17	22,93	22,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji dyskopia; Leczenie przeciwbólowe u pacjentów z chorobą nowotworową	50%	11,47
Dicloratio, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, (75+20) mg/2 ml	3 amp.po 2 ml	5909990413829	141.3	3,65	4,75	3,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	3,18
Olfen 75, roztwór do wstrzykiwań, (37,5+10) mg/ml	5 amp.a 2 ml	5909990161119	141.3	10,8	12,87	5,25	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	10,25
Niesteroidowe leki przeciwzapalne – preparaty zawierające ibuprofen									
Ibuprofen AFL, tabl. drażowane, 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990673988	141.1	4,48	6,21	5,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,25

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Ibuprofen Hasco, kaps. miękkie, 200 mg	60 kaps.	5909990853540	141.1	4,48	6,21	5,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,25
Ibuprofen Polfarmex, tabl. powł., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990830732	141.1	4,48	6,21	5,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,25
Ibuprofen-Pabi, tabl. drażowane, 200 mg	60 tabl. (3 blist.po 20 szt.)	5909990132928	141.1	5,21	6,97	5,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,01
Niesteroidowe leki przeciwzapalne – preparaty zawierające ketoprofen									
Bi-Profenid, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990412112	141.1	9,5	12,74	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	7,59
Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	20 kaps. (2 blist.po 10 szt.)	5909990413317	141.1	13,93	18,14	13,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	11,27
Ketonal, kaps. twarde, 50 mg	30 kaps.	5909990046492	141.1	4,86	6,61	5,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	4,03
Ketonal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	10 amp.a 2 ml	5909990659524	141.3	6,48	9,34	9,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	4,67

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Ketonal DUO, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990064694	141.1	16,96	21,57	15,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	13,84
Ketonal forte, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909990046485	141.1	11,34	14,67	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	9,52
Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 50 mg	20 kaps.	5909990794522	141.1	3,02	4,19	3,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	2,47
Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 100 mg	20 kaps.	5909990794553	141.1	6,05	8,36	6,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	4,93
Ketoprofen-SF, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	10 amp.a 2 ml	5909990794607	141.3	6,05	8,89	8,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	4,45
Ketores, kaps., 100 mg	14 kaps.	5909990813315	141.1	7,34	9,12	4,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	6,72
Ketores, kaps., 100 mg	20 kaps.	5909990813322	141.1	10,58	13,12	6,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	9,69

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Ketores, kaps., 200 mg	20 kaps.	5909990813421	141.1	13,5	17,69	13,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	10,82
Profenid, czopki, 100 mg	10 czop.	5909990098514	141.2	7,94	9,36	3,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	7,57
Profenid, tabl. powl., 100 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990760718	141.1	8,64	11,83	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	6,68
Profenid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	14 tabl. (1 blist.a 14 szt.)	5909990790418	141.1	9,72	12,83	9,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	8,02
Refastin, tabl. powl., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990675593	141.1	11,01	14,32	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	9,17
Niesteroidowe leki przeciwzapalne – preparaty zawierające meloksykam									
Aglan 15, tabl., 15 mg	20 tabl.	5909990224883	141.1	9,72	12,97	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,82
Aglan 15, tabl., 15 mg	30 tabl.	5909990610006	141.1	11,33	15,66	15,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,93

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Aspicam, tabl., 15 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990997527	141.1	9,94	13,2	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	8,05
Lormed, tabl., 15 mg	20 tabl.	5909990573073	141.1	6,48	9,56	9,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	4,78
Meloxicam Arrow 15 mg, Ortopedina Forte, tabl., 15 mg	20 tabl.	5909990042401	141.1	9,94	13,2	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	8,05
Meloxicam Arrow 15 mg, Ortopedina Forte, tabl., 15 mg	30 tabl.	5909990042425	141.1	10,8	15,1	15,1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,55
Meloxicam Arrow 15 mg, Ortopedina Forte, tabl., 15 mg	10 tabl.	5909990637034	141.1	5,18	6,95	5,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	4,37
Meloxistad, tabl. powl., 15 mg	10 tabl.	5909990431151	141.1	4,32	6,05	5,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	3,47
Meloxistad, tabl. powl., 15 mg	20 tabl.	5909990431168	141.1	7,19	10,31	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	5,16
Movalis, tabl., 15 mg	20 tabl.	5909990464418	141.1	13,07	16,48	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	11,33
Movalis, tabl., 15 mg	10 tabl.	5909990464425	141.1	6,8	8,65	5,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	6,07
Trosicam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	20 tabl.	5909990866625	141.1	7,13	10,26	10,26	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	5,13

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Niesteroidowe leki przeciwzapalne – preparaty zawierające nabumeton									
Nabuton VP, tabl., 0,5 g	20 tabl.	5909990962419	141.1	14,04	16,25	5,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	13,67
Nabuton VP, tabl., 0,5 g	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990962426	141.1	42,12	47,99	15,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	40,26
Niesteroidowe leki przeciwzapalne – preparaty zawierające naproksen									
Anapran, tabl. powl., 275 mg	20 szt.	5909990615438	141.1	9,61	11,75	5,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	8,92
Anapran, tabl. powl., 550 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990624515	141.1	17,71	21,59	11,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	15,92
Anapran, tabl. powl., 275 mg	60 tabl.	5909990948536	141.1	16,9	21,75	17,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	13,25
Anapran, tabl. powl., 550 mg	60 tabl.	5909990948543	141.1	33,8	41,73	34,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	24,72
Anapran EC, tabl. dojel., 250 mg	60 tabl.	5909991054991	141.1	15,12	19,64	15,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	11,91
Anapran EC, tabl. dojel., 500 mg	60 tabl.	5909991055066	141.1	30,24	37,65	30,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	22,19
Apo-Napro, tabl., 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990661404	141.1	8,53	11,16	7,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,3

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Apo-Napro, tabl., 250 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990661435	141.1	25,6	31,78	23,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	20,18
Apo-Napro, tabl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990661442	141.1	17,06	21,67	15,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	13,94
Nalgesin Forte, tabl. powl., 550 mg	10 tabl.	5909991023782	141.1	5,54	7,48	5,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	4,65
Nalgesin Forte, tabl. powl., 550 mg	20 tabl.	5909991023799	141.1	11,08	14,62	11,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	8,95
Nalgesin Forte, tabl. powl., 550 mg	30 tabl.	5909991023805	141.1	16,62	21,44	17,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	12,94
Nalgesin Forte, tabl. powl., 550 mg	60 tabl.	5909991023836	141.1	33,24	41,13	34,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	24,12
Naproxen 250 Hasco, tabl., 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991040529	141.1	8,73	11,37	7,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,51
Naproxen 250 Hasco, tabl., 250 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909991040536	141.1	14,44	18,49	12,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	12,05
Naproxen 500 Hasco, tabl., 500 mg	15 tabl. (blist.)	5909990644179	141.1	8,56	11,19	7,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,33
Naproxen 500 Hasco, tabl., 500 mg	30 tabl.	5909990644186	141.1	15,23	19,75	15,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	12,02

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Naproxen Hasco, czopki, 250 mg	10 czop.	5909990914319	141.2	6,48	7,57	2,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	6,23
Naproxen Hasco, czopki, 500 mg	10 czop.	5909990914418	141.2	9,72	11,75	5,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	9,06
Naproxen Polfarmex, tabl., 250 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990466726	141.1	14,31	18,36	12,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	11,92
Naproxen Polfarmex, tabl., 500 mg	20 tabl. (2 blist.po 10 szt.)	5909990466818	141.1	12,53	15,93	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	10,78
Naproxen Polfarmex, tabl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990860685	141.1	15,22	19,74	15,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	12,01
Naproxen Polfarmex, tabl., 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990860692	141.1	8,48	11,1	7,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	7,24
Pabi-Naproxen, tabl., 250 mg	50 tabl.	5909990133215	141.1	14,9	18,98	12,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	12,54
Pabi-Naproxen, tabl., 500 mg	20 tabl.	5909990133314	141.1	12,53	15,93	10,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	10,78
Niesteroidowe leki przeciwzapalne – preparaty zawierające nimesulid									
Aulin, tabl., 100 mg	15 tabl.	5909990411320	141.1	6,64	8,1	3,87	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	6,17

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Aulin, tabl., 100 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990411337	141.1	13,23	16,09	7,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	12,23
Aulin, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg	30 szaszetek	5909990411436	141.4	13,18	18,1	18,1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	9,05
Minesulin, tabl., 100 mg	10 szt.	5909990997114	141.1	4,64	5,63	2,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	4,34
Minesulin, tabl., 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990997138	141.1	13,12	15,98	7,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	12,12
Minesulin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg	30 sasz.a 2 g	5909990997220	141.4	12,74	17,65	17,65	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	8,83
Nimesil, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg	30 sasz.a 2g	5909991040338	141.4	13,18	18,1	18,1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%	9,05
Opioidowe leki przeciwbólowe – preparaty zawierające buprenorphinum									
Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,2 mg	60 szt.	5909990351718	152.3	27,32	35,48	35,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,64
Bunondol, tabl. podjęzykowe, 0,4 mg	30 szt.	5909990351817	152.3	27,32	35,48	35,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,64

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Transtec 35 µg/h, system transdermalny, 20 mg	5 szt.	5909990966127	152.4	61,56	75,28	69,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,74
Transtec 52,5 µg/h, system transdermalny, 30 mg	5 szt.	5909990966226	152.4	93,71	111,5	104,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,08
Transtec 70 µg/h, system transdermalny, 40 mg	5 szt.	5909990966325	152.4	126,44	147,4	139,49	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,11
Opioidowe leki przeciwbólowe – preparaty zawierające dihydrocodeinum									
DHC Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	5909990217045	150.2	35,1	44,89	44,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	13,47
DHC Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 90 mg	60 tabl.	5909990217069	150.2	63,72	76,94	67,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	29,8
Opioidowe leki przeciwbólowe – preparaty zawierające oxycodonum									
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990643905	150.1	44,47	53,74	33,94	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia	ryczałt	23

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990643905	150.1	44,47	53,74	33,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	23
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990643943	150.1	74,4	88,68	67,88	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalnia	ryczałt	24
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990643943	150.1	74,4	88,68	67,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	24
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644001	150.1	136,09	157,45	135,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	24,9
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644001	150.1	136,09	157,45	135,75	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalnia	ryczałt	24,9
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644025	150.1	261,82	293,47	271,5	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	25,38
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644025	150.1	261,82	293,47	271,5	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalnia	ryczałt	25,38
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644049	150.1	505,96	555,88	543	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kauzalnia	ryczałt	19,71

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
OxyContin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990644049	150.1	505,96	555,88	543	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	19,71
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990839469	150.1	28,86	37,35	33,94	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia	ryczałt	6,61
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990839469	150.1	28,86	37,35	33,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,61
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990839643	150.1	57,72	71,17	67,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,49
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990839643	150.1	57,72	71,17	67,88	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia	ryczałt	6,49
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990839780	150.1	115,42	135,75	135,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990839780	150.1	115,42	135,75	135,75	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia	ryczałt	3,2
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990840038	150.1	230,85	260,96	260,96	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia	ryczałt	3,41
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 40 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990840038	150.1	230,85	260,96	260,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,41
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990840182	150.1	461,7	509,41	509,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	6,83
Oxydolor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 80 mg	60 tabl. o przedłużonym uwalnianiu	5909990840182	150.1	461,7	509,41	509,41	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Nowotwory złośliwe, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia	ryczałt	6,83
Opioidowe leki przeciwbólowe – preparaty zawierające tramadol									
Adamon SR 100, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990936137	153.3	31,83	39,74	35,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	15,01

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Adamon SR 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990936236	153.3	47,34	57,94	53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	20,84
Adamon SR 200, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990936335	153.3	61,79	74,48	70,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	25,01
Adamon SR 50, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990936038	153.3	16,06	20,91	17,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,54
Noax Uno, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570812	153.3	52,65	64,38	63,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	19,86
Noax Uno, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990571086	153.3	17,55	22,98	21,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,14
Noax Uno, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990571338	153.3	35,1	43,95	42,4	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	14,27
Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	10 tabl. (blist.)	5909990634354	153.3	5,4	7,7	7,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,75
Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990634378	153.3	16,65	22,05	21,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,21
Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990634392	153.3	27,76	35,47	35,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,74

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	10 tabl. (blister)	5909990634231	153.3	8,91	12,15	10,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,73
Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	30 tabl. (3 blister po 10 szt.)	5909990634255	153.3	26,5	33,77	31,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	11,51
Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 tabl. (5 blister po 10 szt.)	5909990634279	153.3	44	54,43	53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	17,33
Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	10 tabl. (blister)	5909990634293	153.3	10,99	15,09	14,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,2
Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 tabl. (3 blister po 10 szt.)	5909990634316	153.3	32,99	41,73	41,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	12,52
Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl.	5909990634330	153.3	54,48	66,8	66,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	20,04
Poltram, kaps., 50 mg	20 kaps. (blister)	5909990968718	153.3	6,8	9,17	7,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,22
Poltram, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	1 butelka 10 ml	5909990969012	153.4	6,52	9,4	8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,8
Poltram, krople doustne, roztwór, 100 mg/ml	1 butelka 96 ml	5909990969029	153.4	62,63	76,84	76,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	23,05

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Poltram 100, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5 amp.a 2 ml	5909990968916	153.2	6,08	8,79	8,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,66
Poltram 50, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990968817	153.2	4,17	5,65	4,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,58
Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	10 tabl.	5909990967612	153.3	5,95	8,28	7,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,33
Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990967629	153.3	17,68	23,13	21,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,29
Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990967636	153.3	32,94	40,91	35,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	16,18
Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	10 tabl. (blist.)	5909990967711	153.3	9,83	13,11	10,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,69
Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990967728	153.3	28,07	35,41	31,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	13,15
Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990967735	153.3	51,84	62,66	53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	25,56
Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	10 tabl. (blist.)	5909990967810	153.3	12,47	16,63	14,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,74

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990967827	153.3	35	43,84	42,4	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	14,16
Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990967834	153.3	59,94	72,54	70,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	23,07
Tramadol SYNTEZA, kaps. twarde, 50 mg	20 kaps. (2 blist.po 10 szt.)	5909990294619	153.3	7,78	10,19	7,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,24
Tramadol SYNTEZA, krople doustne, 100 mg/ml	10 ml	5909990294718	153.4	10,11	13,17	8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,57
Tramal, kaps. twarde, 50 mg	20 kaps. (2 blist.po 10 szt.)	5909990253616	153.3	5,94	8,27	7,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	3,32
Tramal, czopki, 100 mg	5 czop.	5909990253715	153.1	5,16	7,55	7,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,27
Tramal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990253814	153.2	4,17	5,65	4,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,58
Tramal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5 amp.a 2 ml	5909990253821	153.2	6,05	8,76	8,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,63
Tramal, krople doustne, 100 mg/ml	10 ml	5909990253913	153.4	7,56	10,49	8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,89

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Tramal, krople doustne, 100 mg/ml	96 ml	5909990253920	153.4	62,64	76,85	76,84	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	23,06
Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	10 tabl. (blister)	5909990786213	153.3	5,56	7,87	7,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,92
Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 tabl. (3 blister po 10 szt.)	5909990786220	153.3	16,69	22,08	21,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,24
Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	50 tabl. (5 blister po 10 szt.)	5909990786237	153.3	27,54	35,24	35,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,57
Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	10 tabl. (blister)	5909990786312	153.3	8,32	11,53	10,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,11
Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	30 tabl. (3 blister po 10 szt.)	5909990786329	153.3	23,76	30,89	30,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	9,27
Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 tabl. (5 blister po 10 szt.)	5909990786336	153.3	42,12	52,46	52,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	15,74
Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	10 tabl. (blister)	5909990786411	153.3	11,08	15,17	14,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	5,28
Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	30 tabl. (3 blister po 10 szt.)	5909990786428	153.3	33,25	42	42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	12,6

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990786435	153.3	55,43	67,8	67,8	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	20,34
Tramal Retard 50, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	10 tabl.	5909990780303	153.3	2,78	3,94	3,53	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	1,47
Tramal Retard 50, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	30 tabl.	5909990780334	153.3	8,29	11,49	10,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,07
Tramal Retard 50, tabl. powl. o przedłużonym działaniu, 50 mg	50 tabl.	5909990780341	153.3	13,86	18,6	17,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,23
Tramundin, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	30 tabl.	5909990947416	153.3	19,55	25,09	21,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	10,25
Opioidowe leki przeciwbólowe – preparaty zawierające tramadol z paracetamolem									
ApoPatram, tabl., 37,5+325 mg	30 tabl.	5909991035662	153.3	5,45	7,94	7,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,38
ApoPatram, tabl., 37,5+325 mg	60 tabl.	5909991071288	153.3	10,91	15,25	15,25	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,58
Delparan, tabl. powl., 37,5+325 mg	60 tabl.	5907626701623	153.3	10,91	15,25	15,25	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,58

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Delparan, tabl. powł., 37,5+325 mg	30 tabl.	590999086500	153.3	5,45	7,94	7,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,38
Doreta, tabl. powł., 37,5+325 mg	60 tabl.	590999073516	153.3	10,93	15,27	15,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,58
Doreta, tabl. powł., 75+650 mg	60 tabl.	590999093659	153.3	21,86	28,89	28,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	8,67
Doreta, tabl. powł., 37,5+325 mg	90 tabl.	590999114392	153.3	16,36	22,12	22,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,64
Doreta, tabl. powł., 75+650 mg	90 tabl.	590999114393	153.3	32,72	42,01	42,01	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	12,6
Padolten, tabl. powł., 37,5+325 mg	30 szt.	590999080628	153.3	7,5	10,1	7,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,54
Padolten, tabl. powł., 37,5+325 mg	60 szt.	590999080629	153.3	14,58	19,1	15,9	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	7,97
Padolten, tabl. powł., 37,5+325 mg	90 tabl.	590999080630	153.3	16,36	22,12	22,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,64
Paratram, tabl. powł., 37,5+325 mg	10 tabl.	590999097160	153.3	1,81	2,66	2,65	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	0,81
Paratram, tabl. powł., 37,5+325 mg	20 tabl.	590999097163	153.3	3,62	5,33	5,3	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	1,62
Paratram, tabl. powł., 37,5+325 mg	30 tabl.	590999097164	153.3	5,4	7,89	7,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,37

Nazwa	Zawartość	EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
Paratram, tabl. powł., 37,5+325 mg	60 tabl.	5909990971671	153.3	10,85	15,18	15,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,55
Poltram Combo, tabl. powł., 37,5+325 mg	20 tabl.	5909990840984	153.3	3,59	5,3	5,3	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	1,59
Poltram Combo, tabl. powł., 37,5+325 mg	30 tabl.	5909990840991	153.3	5,45	7,94	7,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,38
Poltram Combo, tabl. powł., 37,5+325 mg	60 tabl.	5909990841004	153.3	10,91	15,25	15,25	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,58
Poltram Combo, tabl. powł., 37,5+325 mg	90 tabl.	5909990981472	153.3	16,36	22,12	22,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	6,64
Symtram, tabl., 37,5+325 mg	30 tabl.	5909991073138	153.3	5,46	7,95	7,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	2,39
Symtram, tabl., 75+650 mg	30 tabl.	5909991073220	153.3	10,86	15,19	15,19	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,56
Tramapar, tabl. powł., 37,5+325 mg	60 tabl.	5909990959488	153.3	10,91	15,25	15,25	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	4,58

8 PROBLEM DECYZYJNY WG PICO

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa celekoksybu (Aclexa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.

Tab. 18 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Populacja	Dorośli pacjenci z: <ul style="list-style-type: none">• chorobą zwyrodnieniową stawów• reumatoidalnym zapaleniem stawów• zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa• ostrym zapalnym stanem narządu ruchu
Interwencja	celekoksyb (Aclexa®), stosowany zgodnie z ChPL
Komparatory	<ul style="list-style-type: none">• naproksen
Wyniki zdrowotne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie punktów końcowych raportowanych w badaniach klinicznych

* np. zwichnięcia i skręcenia, bezpośrednie urazy, ból odcinka krzyżowo-lędźwiowego, zapalenie kałek maziowych, zapalenie pochewki maziowej ścięgien

SPIS TABEL

Tab. 1. Klasyfikacja pierwotnej choroby zwyrodnieniowej wg kryteriów ACR.....	11
Tab. 2. Kryteria klasyfikacyjne choroby zwyrodnieniowej stawów wg ACR. ¹¹	12
Tab. 3. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: choroba zwyrodnieniowa stawów.....	15
Tab. 4. Kryteria kwalifikacyjne RZS wg ACR i EULAR.	24
Tab. 5. Okresy RZS według Steinbrockera.....	27
Tab. 6. Klasyfikacja sprawności fizycznej w RZS. ¹⁸	27
Tab. 7. Aktywność RZS wg skali DAS.	28
Tab. 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów.....	29
Tab. 9. Poprawa DAS 28 względem wartości wyjściowych.	35
Tab. 10. Zmodyfikowane Kryteria Nowojorskie dla ZZSK.....	36
Tab. 11. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.....	39
Tab. 12. Dawkowanie wybranych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. ¹¹	49
Tab. 13. Działania niepożądane celekoksylu w badaniach klinicznych oraz zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii. ^{1,2}	53
Tab. 14. Tabela przedstawiająca wskazania do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych refundowanych w Polsce oraz celekoksylu.....	57
Tab. 15. Działania niepożądane naproksenu.....	62
Tab. 16. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania celekoksylu (Aclexa®) ze środków publicznych.....	67
Tab. 17. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.	69
Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	92

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Klimiuk PA, Kuryliszyn-Moskal A. Choroba zwyrodnieniowa stawów. *Reumatologia* 2012; 50, 2: 162–165.
- ² Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum.* 1995; 38, 8: 1134-41.
- ³ http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/raport/Raport.pdf [dostęp 03.09.2014]
- ⁴ Leszczyński P, Pawlak-Buś K. Choroba zwyrodnieniowa stawów – epidemia XXI wieku. *Farmacja Współczesna* 2008; 1: 79-87.
- ⁵ <http://www.nice.org.uk/guidance/cg177/resources/guidance-osteoarthritis-pdf> [dostęp 08.09.2014]
- ⁶ Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, Towheed T, Welch V, Wells G, Tugwell P; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64 (4): 465-74.
- ⁷ Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003; 62 (12): 1145-55.
- ⁸ Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Jordan K, Kaklamanis P, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Swoboda B, Varatojo R, Verbruggen G, Zimmermann-Gorska I, Dougados M; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2005; 64 (5): 669-81.
- ⁹ Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, Dinçer F, Dzedzic K, Häuselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Maheu E, Martín-Mola E, Pavelka K, Punzi L, Reiter S, Sautner J, Smolen J, Verbruggen G, Zimmermann-

Górska I. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007 Mar;66(3):377-88.

¹⁰ http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp117-hip-knee-osteoarthritis.pdf [dostęp 09.09.2014]

¹¹ Szczeklik A (red.): *Choroby wewnętrzne*. Kraków 2013, Wyd. Medycyna Praktyczna: 1833-36, 1839, 1901-2, 1904, 1923-4

¹² Jura-Półtorak A, Olczyk K. Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów. *Journal of Laboratory Diagnostics* 2011; 47, 4: 431-438.

¹³ Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094–1108.

¹⁴ <http://reumatologia.mp.pl/choroby/show.html?id=63732> [dostęp 02.09.2014]

¹⁵ Bryl E, Witkowski JM. Układ odpornościowy a reumatoidalne zapalenie stawów. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2008; 3: 196–207.

¹⁶ Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT i współ. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-1588.

¹⁷ <http://poruszycswiat.pl/reumatoidalne-zapalenie-stawow/o-chorobie/czym-jest-reumatoidalne-zapalenie-stawow/> [dostęp 18.09.2014]

¹⁸ Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc.* 1949;140, 8: 659-62.

¹⁹ Tłustochowicz W, Brzosko M, Filipowicz-Sosnowska A, Głuszko P, Kucharz EJ, Maśliński W, Samborski W, Szechiński J, Wiland P. Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2008; 46, 3: 111-114.

²⁰ <http://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/guidance-rheumatoid-arthritis-pdf> [dostęp 09.09.2014]

²¹ <http://sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf> [dostęp 15.09.2014]

²² Smolen JI, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgerit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492-509.

²³ Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Klareskog L, Machold K, Martin-Mola E, Nielsen H, Silman A,

Smolen J, Yazici H. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007; 66 (1): 34-45.

²⁴ Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, Moreland LW, O'Dell J, Winthrop KL, Beukelman T, Bridges SL Jr, Chatham WW, Paulus HE, Suarez-Almazor M, Bombardier C, Dougados M, Khanna D, King CM, Leong AL, Matteson EL, Schousboe JT, Moynihan E, Kolba KS, Jain A, Volkmann ER, Agrawal H, Bae S, Mudano AS, Patkar NM, Saag KG. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64 (5): 625-39.

²⁵ Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, Nataf H, Saraux A, Trope S, Combe B, French Society for Rheumatology. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2014; 81(4): 287-97.

²⁶ da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, de Freitas MV, da Silva NA, Louzada-Júnior P, Giorgi RD, Lima RA, da Rocha Castelar Pinheiro G; Brazilian Society of Rheumatology. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012; 52(2):152-74.

²⁷ Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, Khraishi M, Leclercq SA, Légaré J, Mosher DP, Pencharz J, Pope JE, Thomson J, Thorne C, Zummer M, Bombardier C; Canadian Rheumatology Association. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol.* 2012; 39(8): 1559-82.

²⁸ <http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/publications/attachments/cp118-early-rheum-arthritis.pdf> [dostęp 25.09.2014]

²⁹ Ignaczak E, Ignaczak P, Buczkowski K, Jeka S. Rola lekarza rodzinnego w diagnostyce i opiece nad pacjentem z reumatoidalnym zapaleniem stawów. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2012; 6 (4): 168–174.

³⁰ Wisłowska M, Kalińska I, Olczyk-Kwiecień B. Stare i nowe metody oceny aktywności choroby, stopnia uszkodzenia tkanek i utraty funkcji w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Problemy Lekarskie* 2006; 45, 2: 52–56.

³¹ Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53, 4: 650-7.

³² Slobodin G1, Rosner I, Rimar D, Boulman N, Rozenbaum M, Odeh M. Ankylosing spondylitis: field in progress. *Isr Med Assoc J.* 2012; 14 (12): 763-7.

- ³³ Tam LS, Gu J, Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010; 6: 399–405.
- ³⁴ Peregud-Pogorzelska M, Przepiera-Będzak H, Kaźmierczak J, Brzosko M, Brzosko I, Płońska E, Kornacewicz-Jach Z. Echokardiograficzna ocena zmian w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. *Folia Cardiol.* 2005; 12, 3: 221–228.
- ³⁵ van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-368.
- ³⁶ Wiland P. Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. *Medycyna po dyplomie; wydanie specjalne/lipiec 2006: 1-5.*
- ³⁷ Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369: 1379–90.
- ³⁸ Wiland P, Filipowicz-Sosnowska A, Głuszko P i wsp. Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii. *Reumatologia* 2008; 46: 191-197.
- ³⁹ Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, Geher P, Hammoudeh M, Inman RD, Jongkees M, Khan MA, Kiltz U, Kvien T, Leirisalo-Repo M, Maksymowych WP, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stanisławska-Biernat E, Wendling D, Ozgocmen S, van Drogen C, van Royen B, van der Heijde D. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 (6): 896-904.
- ⁴⁰ Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH, Avouac J, Collantes E, Hamuryudan V, Herold M, Kvien TK, Mielants H, Mendoza JM, Olivieri I, Østergaard M, Schachna L, Sieper J, Boumpas DT, Dougados M. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology* 2008;47:355–361
- ⁴¹ Wendling D, Lukas C, Paccou J, Claudepierre P, Carton L, Combe B, Goupille P, Guillemin F, Hudry C, Miceli-Richard C, Dougados M; French Society for Rheumatology (SFR). Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2014; 81(1):6-14.
- ⁴² <http://basdai.com/> [dostęp 30.09.2014]
- ⁴³ Książopolska-Orłowska K, Koźuchowski M, Sadura-Sieklucka T, Pacholec A, Kowalik K. Wpływ nienadzorowanych ćwiczeń domowych na stan funkcjonalny pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa – badanie wstępne. *Prz. Med. Uniw. Rzesz. Inst. Leków,* 2014, 3, 253–261.

- ⁴⁴ Dobrogowski J, Wordliczek J (red.): Medycyna bólu. Warszawa 2004, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 88-101, 162-172
- ⁴⁵ Baumbach SF, Lobo CM, Badyine I, Mutschler W, Kanz KG. Prepatellar and olecranon bursitis: literature review and development of a treatment algorithm. Arch Orthop Trauma Surg. 2014 Mar;134(3):359-70
- ⁴⁶ <http://www.mdguidelines.com/tendinitis> [dostęp 25.11.2014]
- ⁴⁷ Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010 Dec;24(6):769-81.
- ⁴⁸ https://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Patients/Diseases_And_Conditions/Tendinitis_and_Bursitis/
- ⁴⁹ <https://online.epocrates.com/noFrame/showPage?method=diseases&MonographId=523&ActiveSectionId=24> [dostęp 24.11.2014]
- ⁵⁰ http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2014-02-28_aclexa_celecoxib_smpc_pl_final.pdf [dostęp 04.09.2014]
- ⁵¹ ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> [dostęp 29.07.2013]
- ⁵² Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.
- ⁵³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71).
- ⁵⁴ http://leki.urpl.gov.pl/files/Diclac50_tabldojelit_50mg.pdf [dostęp 23.09.2014]
- ⁵⁵ http://leki.urpl.gov.pl/files/IBUPROFEN_Polfarmex_tablpowl_200mg.pdf [dostęp 23.09.2014]
- ⁵⁶ http://leki.urpl.gov.pl/files/Ketonal_kapstward_50mg.pdf [dostęp 23.09.2014]
- ⁵⁷ http://leki.urpl.gov.pl/files/16_Aglan7_5_15.pdf [dostęp 23.09.2014]
- ⁵⁸ http://leki.urpl.gov.pl/files/Pabi_Naproxen_250_500.pdf [dostęp 23.09.2014]
- ⁵⁹ http://leki.urpl.gov.pl/files/NabutonVP_tabl_500mg.pdf [dostęp 23.09.2014]
- ⁶⁰ http://leki.urpl.gov.pl/files/Minesulin_100_tabl.pdf.pdf [dostęp 23.09.2014]

⁶¹ <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031568.pdf> [dostęp 22.09.2014]

⁶² http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/celebrex_18012012_ct10645.pdf [dostęp 22.09.2014]

⁶³ http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0011/22421/B36.pdf [dostęp 25.09.2014]

⁶⁴ http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0018/22419/B33.pdf [dostęp 25.09.2014]