

## Reumatoidalne zapalenie stawów u osób starszych: rozpoznanie, przebieg i możliwości leczenia

### *Elderly-onset rheumatoid arthritis: diagnosis, course and treatment options*

Paweł W. Królik

Oddział Geriatryczny, Szpital Specjalistyczny w Jaśle

#### Streszczenie

**Wstęp.** Zgodnie z klasyczną definicją reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to przewlekła choroba zapalna tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, dla której typowe jest symetryczne zapalenie stawów oraz liczne zmiany pozastawowe, prowadząca do niepełnosprawności, inwalidztwa i coraz rzadziej przedwczesnej śmierci [1]. Bardzo ważne jest wczesne i intensywne leczenie przeciwzapalne z systematyczną kontrolą aktywności choroby i oceną tolerancji leczenia. Celem leczenia jest osiągnięcie remisji lub małej aktywności choroby u każdego pacjenta. U osób starszych należy zapobiegać rozwojowi niepełnosprawności, również poprzez leczenie bólu i depresji oraz pamiętać o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych leków [2]. **Opis przypadków.** Poniżej przedstawiono dwa przykłady starszych pacjentów, u których początek choroby wyraźnie odbiegał od tradycyjnie pojętego przebiegu RZS. Kluczowe dla rozpoznania okazało się oznaczenie poziomu przeciwciał przeciwcytrulinowych (aCCP), których wykrywalność u osób starszych jest podobna jak w młodszych grupach wiekowych.. *Geriatrics 2016; 10: 52-59.*

*Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, ludzie starzy*

#### Abstract

**Background.** According to the classical definition of rheumatoid arthritis (RA) is a chronic immune disease with typical symmetric arthritis and plurality of extra-articular lesions leading to disability and early death [1]. It is very important early and aggressive anti-inflammatory treatment, the systematic control of disease activity and the assessment of tolerability. The goal of treatment is to achieve remission or low disease activity for each patient. In the elderly should prevent the development of disability, including through the treatment of pain and depression and aware of the increased risk of adverse drug reactions [2]. **Case report.** Below are two cases of elderly patients in whom disease onset was clearly different from the traditionally conceived course of RA. The key to diagnosis turned out to determine the level of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (aCCP) whose detection in the elderly is similar to younger age groups. *Geriatrics 2016; 10: 52-59.*

*Keywords: rheumatoid arthritis, old people*

#### Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów to przewlekła choroba zapalna, której charakterystyczną cechą jest zapalenie błony maziowej oraz postępujący proces destrukcji chrząstki stawów. Chorobie towarzyszą zaburzenia nabytej odpowiedzi immunologicznej determinowane genetycznie, a inicjowane przez czynniki środowiskowe, powodujące cytrulinację białek

(palenie tytoniu i zakażenie jamy ustnej bakteriami *Porphyromonas gingivalis*). Cytrulinacja białek towarzysząca odpowiedzi zapalnej inicjuje swoistą odpowiedź immunologiczną tylko u osób o określonej predyspozycji genetycznej.

Udział czynników genetycznych w ogólnym ryzyku zachorowania na RZS wynosi 60%, a ok. 30% genetycznego uwarunkowania tej choroby jest zwią-

zane z polimorficznym genem HLA- DRB1, który koduje łańcuch cząsteczek HLA-DR. U chorych na RZS mających w haplocybie cząsteczki DR sekwencję aminokwasów, zwaną „wspólnym epitopem” (shared epitop - SE), tj. DRSE+ choroba rozwija się wcześniej i przebiega bardziej destrukcyjnie. Cząsteczki DRSE+ prezentują różne autoantygeny m.in. peptydy wywodzące się z białek cytrulinowanych i z antygeny RA-33 inicjując odpowiedź autoimmunizacyjną.

Podłoże genetyczne tworzą również polimorficzne geny spoza układu HLA: PTPN22, który koduje fosfatazę tyrozynową Lyp (enzym regulujący aktywację limfocytów), geny kodujące cząsteczki dostarczające sygnały kostymulacji (CD40, CD28) lub wygaszające aktywność limfocytów T (CTLA4) czy białko Stat4, które przekazuje sygnały dostarczane przez cytokiny [3,4]. Coraz intensywniejsze są również doniesienia o podłożu genetycznym przyspieszonych procesów starzenia się obserwowanych w przebiegu choroby (choroby sercowo-naczyniowe, infekcje, w tym TBC, nowotwory, otępienie, depresja). Aktywność genu Klotho, który jest m.in. inhibitorem szlaku insuliny/insulinopodobnego czynnika wzrostu (redukcja stres oksydacyjny, wywiera efekt przeciwzapalny) zmniejsza się zarówno u chorych na RZS, jak i u osób starszych. Zwiększenie aktywności genu Klotho może stać się celem leczenia RZS a także narzędziem poprawy wydajności układu odpornościowego u osób starszych [5]. Występowanie choroby zapalnej stawów, zwłaszcza RZS w wieku średnim wiąże się z gorszym stanem funkcji poznawczych w późniejszym życiu. Mechanizmy zapalne mogą odgrywać istotną rolę w zwiększaniu ryzyka zaburzeń poznawczych i demencji [6].

Na RZS choruje ok. 1% populacji europejskiej. Szczyt zachorowań przypada między 30 a 50 r.ż. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. W ok. 30% przypadków RZS ujawnia się jednak dopiero po 60 r.ż. Jest to bardzo ważne, ponieważ wobec wydłużania się długości życia, liczba osób starszych z nowo rozpoznany RZS będzie również wzrastać. Istnieje więc potrzeba znacznie wcześniejszego wykrywania choroby oraz intensywnego leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby LMPCh (DMARDs: disease-modifying anti-rheumatic drugs) również w tej grupie wiekowej. Możemy ten cel osiągnąć rozpoznając RZS, w oparciu o kryteria klasyfikacyjne wg ACR i EULAR z 2010 r.

Od dawna wiadomo, że RZS rozpoczynające się po 60 r. ż. (EORA: elderly-onset RA) różni się istotnie od RZS rozpoczynającego się wcześniej, tj. u osób młodszych (YORA: younger-onset RA). Brane są pod uwagę min. następujące fakty [7-9]:

1. Stosunek zachorowań wśród mężczyzn i kobiet z EORA jest bliższy 1:1.
2. Początek choroby jest częściej ostry, przypominający choroby infekcyjne (infectious-like).
3. Częściej zajęte są bliższe stawy np. stawy barkowe przypominając polimialgię reumatyczną (PMR: polymyalgia rheumatica).  
\* należy też pamiętać, że symetryczne zapalenie stawów dystalnych, zwłaszcza dłoni u osób starszych (RS3PE: remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema) może być tak naprawdę zespołem paranowotworowym.
4. Częściej występują objawy ogólne min. zmęczenie, spadek wagi, wysokie OB
5. Mniejsza jest częstość występowania czynnika reumatoidalnego (RF): w YORA ok. 80% pacjentów jest (+) RF; u EORA częstość ta wynosi między 66% a 89%, chociaż według niektórych badań poziom ten zmniejsza się nawet do 32% [7].
6. Rokowanie jest gorsze u osób starszych, ze względu na liczne schorzenia towarzyszące, samą aktywność choroby i szybsze upośledzenie funkcji.

## Opis przypadków

71-letni pacjent (L.K.) zgłosił się do poradni reumatologicznej z powodu utrzymującego się od miesiąca bólu lewego stawu kolanowego. Przez kilka pierwszych dni było ono również obrzęknięte. Chory nie podawał dolegliwości ze strony pozostałych stawów, nie stwierdzono poprzedzającej infekcji.

W wywiadzie kamica pęcherzyka żółciowego oraz wyrównana cukrzyca leczona preparatami doustnymi. Dotychczas niehospitalizowany.

W badaniu fizykalnym ból pod lewym stawem kolanowym z wyczuwalnym oporem, obrys kolana nieznacznie zniekształcony, ruchomość dobra, trzeszczenia w czasie ruchów biernych, ucieplenie skóry nad kolaniem prawidłowe, tętno na obu kończynach symetryczne (+). Tkliwość uciskowa stawów śródstopno-paliczkowych zwłaszcza IV i V lewej stopy. Zmniejszona ruchomość kręgosłupa lędźwiowego, objawy rozciągowe ujemne. Poza tym bez odchyłań w badaniu układu ruchu.

W badaniu USG lewy staw kolanowy z niewielką ilością wysięku w zachyłku nadrzepkowym (ok. 5 mm w badaniu dynamicznym) oraz nieznacznie przerosnięta maziówka, cienka chrząstka szklista na obu kłykciach kości udowej. Występowały drobne osteofity i mała ilość wysięku w kaletce brzuchato-półbłoniastej. Z zachyłka nadrzepkowego pod kontrolą USG usunięto 2 ml klarownego, jasnego płynu z podaniem 7 mg betametazonu (1 amp.).

Skierowany na badania diagnostyczne, z wynikami których zgłosił się w czasie kolejnej wizyty: kwas moczowy 4 mg/dl, OB 54, CRP 96 mg/l, morfologia z rozmazem prawidłowa, odczyn Waalera-Rosego (+), aCCP 182,6 U/ml (norma: 0-5 U/ml).

Rozpoznano wczesne reumatoidalne zapalenie stawów. Do leczenia włączono: metylprednizolon w dawce 8 mg/dobę, metotreksat 12,5 mg/tydzień, kwas foliowy 15 mg/tydzień z suplementacją wapnia 1000 mg/dobę i witaminy D3 400 j.m./dobę. Pacjent skierowany został na zabiegi rehabilitacyjne.

Podczas następnej wizyty (po 6 tygodniach) stan chorego zdecydowanie lepszy, bez dolegliwości bólowych lewego kolana i pozostałych stawów. Tolerancja leczenia dobra. W badaniach laboratoryjnych: morfologia prawidłowa, CRP 12 mg/l, ALAT 11 U/l, ASAT 14 U/l, kreatynina 1,01 mg/dl. Zredukowano dawkę sterydów do 4 mg metylprednizolonu/dobę i zwiększono dawkę metotreksatu do 15 mg/tygodniowo. W czasie kolejnych wizyt pacjent nadal w dobrym stanie, nie zgłaszał zaostrzeń bólowych, pomimo odstawienia sterydów i pozostawienia w leczeniu jedynie metotreksatu i kwasu foliowego.

Pacjent pozostaje w stałej kontroli w poradni reumatologicznej 4,5 roku. Tolerancja kontynuowanego całego czasu leczenia jest dobra. Wyniki badań kontrolnych min. morfologia, próby wątrobowe, parametry wydolności nerek są prawidłowe. Sprawność ruchowa, wydolność fizyczna, samopoczucie pozostają bardzo dobre. Aktywność choroby oceniana na podstawie wskaźnika DAS 28 niska (< 2,6).

65-letni pacjent (J.W.) skierowany został do poradni reumatologicznej z powodu utrzymujących się od 6 miesięcy: bólu szyi promieniującego do obu stawów barkowych oraz okresowo bóli stawów biodrowych. W wywiadzie nadciśnienie tętnicze I° wg ESH/ESC (ryzyko sercowo-naczyniowe umiarkowane) oraz POChP postać łagodna. Leczony NLPZ, ale bez zadowalającego efektu. Schudł w ciągu roku 5 kg. Nie pali.

W badaniach laboratoryjnych wykonanych w POZ: morfologia z rozmazem prawidłowe, OB 44, czynnik reumatoidalny (+). W RTG kręgosłupa szyjnego zmniejszenie lordozy szyjnej, zespół Kimmerlego, osteofity i zmiany zwyrodnieniowe w stawach międzykręgowych. RTG klatki piersiowej: wynik prawidłowy.

Podczas badania fizykalnego stwierdzono znaczne ograniczenia ruchomości kręgosłupa szyjnego (zginanie 5°, prostowanie 15°, zginanie do boku 15°), duże napięcie mięśni szyi.

Zalecono kontynuowanie leczenia NLPZ z osłoną IPP oraz skierowano pacjenta na kontrolne badania, z którymi zgłosił się po tygodniu: OB 26, CRP 24 mg/l, wapń 2,07 mmol/l, fosfataza zasadowa 83 U/l, ASAT 19 U/l, ALAT 15 U/l, kreatynina 1,12 mg/dl, PSA 1,55 ng/ml, TSH 3,10 µIU/ml. Rozpoznano wstępnie polimialgię reumatyczną (do dalszej weryfikacji) włączając 6 mg metylprednizolonu/dobę, wapń 1000 mg/dobę i wit. D3 400 j.m./dobę. Zlecono kontrolę po 4 tygodniach.

W czasie zaplanowanej wizyty pacjent czuł się zdecydowanie lepiej: bóle szyi i obręczy barkowej były niewielkie, w badaniach laboratoryjnych: OB 6/18, CRP < 6 mg/l, morfologia prawidłowa. Zlecono kontynuowanie sterydoterapii z redukcją metylprednizolonu w kolejnym miesiącu do 2 mg/dobę.

W czasie następnych wizyt pacjent czuł się dobrze, parametry zapalne na poziomie OB 10, CRP < 6 mg/l. Po 4 miesiącach dochodzi jednak do ponownego zaostrzenia w postaci bóli stawów skokowych, stawów śródstopno-paliczkowych obu stóp, kręgosłupa szyjnego i lewego stawu skroniowo-żuchwowego; OB 24 i CRP 24 mg/l. Zwiększono dawkę sterydów z 2 do 8 mg metylprednizolonu/dobę i skierowano pacjenta na badania aCCP. Po 2 tygodniach chory zgłosił się z utrzymującym się tylko bólem lewego stawu skroniowo-żuchwowego oraz wynikami badań: OB 8, CRP < 6 mg/l oraz wynikiem aCCP > 200 RU/ml (norma: 0-5).

Zweryfikowano dotychczasowe rozpoznanie na wczesne reumatoidalne zapalenie stawów włączając metotreksat w dawce 12,5 mg/tydzień z kwasem foliowym 15 mg/tydzień. Przez kolejne 4 miesiące utrzymywały się jeszcze bóle stóp i lewego stawu skroniowo-żuchwowego z prawidłowymi wskaźnikami zapalnymi, wynikami prób wątrobowych, wydolnością nerek i morfologią. Następnie doszło do ustąpienia dolegliwości bólowych. Sztywności porannej pacjent nigdy nie zgłaszał. Odstawiono sterydy, utrzymano

w leczeniu metotreksat w dawce 15 mg/tygodniowo. Pacjent korzystał z zabiegów rehabilitacyjnych, prowadził aktywny tryb życia. Po 1,5 roku od momentu rozpoczęcia leczenia metotreksatem pojawiła się niewielka niedokrwistość: E 4,2 T/l, HCT 43, HGB 14,5 g/dl, MCV 103 fl, MCH, MCHC, PLT, WBC + rozmaz – prawidłowe, poziom kwasu foliowego prawidłowy, witaminy B12 85 pg/ml (N: 189-883 pg/l). USG j. brzusznej i gastroskopia prawidłowe, KKU ujemne, CEA w normie. Włączono do leczenia witaminę B12 podawaną w dawce 1000 µg/miesięcznie z normalizacją E 4,9 T/l i MCV 94 fl.

Pacjent pozostaje nadal w leczeniu LMPCh – metotreksat (już 5 lat) z kwasem foliowym, stosowana jest suplementacja witaminy B12. Czuje się bardzo dobrze. W czasie kolejnych wizyt co 6 miesięcy nie zgłasza dolegliwości bólowych, leczenie jest dobrze tolerowane, aktywność choroby niska (DAS 28 < 2,6).

## Omówienie

Obecnie nie stosuje się już do rozpoznania RZS kryteriów ACR (American Collge of Rheumatology) z 1987 r. [10], ponieważ olbrzymią ich wadą było bardzo późne stawianie rozpoznania i w związku z tym rozpoczynanie leczenia [3]. Zalecane są natomiast kryteria

z 2010 r. wg ACR i EULAR (European League Against Rheumatism) [11]:

Ocenę w kierunku RZS przeprowadza się u pacjentów, u których występuje klinicznie jawne zapalenie błony maziowej co najmniej jednego stawu (obrząk) i zapalenia tego nie można wyjaśnić obecnością innej choroby. Kryteria mają skalę od 0 do 10 i są przeznaczone dla pacjentów ocenianych po raz pierwszy. Suma punktów równa lub wyższa 6 pozwala na pewne rozpoznanie RZS. Pacjenci z wynikiem mniejszym mogą spełniać kryteria później (niekoniecznie jednocześnie). Za „wysokie miano” RF i aCCP uważa się wartości 3-krotnie przekraczające górną granicę normy. Jeśli dostępny jest tylko test jakościowy i jest dodatni, może być interpretowany tylko jako „niskie miano”.

RF w klasie IgM stwierdza się u 60-80% chorych na RZS. Jego swoistość jest jednak niewielka, występuje bowiem u 1-2% osób zdrowych, przy czym po 70 r.ż. odsetek ten wzrasta do 10-25%. Obecność RF jest jednak czynnikiem prognostycznym ciężkiej nadżerkowej postaci RZS, a jego duże miano może zwiastować wystąpienie zmian pozastawowych. Przeciwciała aCCP występują u 60-70% chorych na RZS, ich swoistość sięga 90-98%. Uważa się je za marker wczesnej postaci RZS. Podobnie jak RF są czynnikiem ryzyka

Kategoria	Objawy	Punkty
A. Zajęcie stawów *	1 duży staw	0 pkt
	2–10 dużych stawów	1 pkt
	1–3 małych stawów(z zajęciem dużych stawów albo bez)	2 pkt
	4–10 małych stawów (z zajęciem dużych stawów albo bez)	3 pkt
	> 10 dużych stawów (w tym co najmniej 1 mały staw)	5 pkt
B. Serologia	Czynnik reumatoidalny (RF) i przeciwciała anty-cytrulinowe (aCCP) ujemne	0 pkt
	Czynnik reumatoidalny (RF) lub przeciwciała anty-cytrulinowe (aCCP) o niskim mianie	2 pkt
	Czynnik reumatoidalny (RF) lub przeciwciała anty-cytrulinowe (aCCP) o wysokim mianie	3 pkt
C. Laboratoryjne wykładniki stanu zapalnego	Stężenie CRP w normie i OB w normie	0 pkt
	Stężenie CRP zwiększone lub OB przyspieszone	1 pkt
D. Czas trwania objawów	< 6 tygodni**	0 pkt
	≥ 6 tygodni**	1 pkt

\* Zajęcie stawu oznacza obrząk lub tkliwość stawu w czasie badania; można je potwierdzić wykazując zapalenie błony maziowej w badaniu obrazowym (USG, MRI); do dużych stawów zalicza się: stawy biodrowe, kolanowe, skokowe, barkowe, łokciowe, skroniowo-żuchwowe, mostkowo-obojczykowe i obojczykowo-barkowe; do małych stawów: stawy nadgarstkowe, śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe oraz śródstopno-paliczkowe (nie uwzględnia się stawów międzypaliczkowych dalszych, stawu nadgarstkowo-śródręcznego I i śródstopno-paliczkowego I: jest o typowa lokalizacja choroby zwyrodnieniowej stawów).

\*\* Podawany przez pacjenta czas trwania objawów np. ból, obrząk czy tkliwość wyłącznie stawów zajętych klinicznie w chwili badania pacjenta.

powstania nadżerek. W zależności od występowania lub niewystępowania w surowicy autoprzeciwciał: RF w klasie IgM i/lub aCCP, wyróżnia się serologicznie dodatnią lub ujemną postać choroby.

W nowych kryteriach pominięto zmiany występujące znacznie później w przebiegu choroby: symetryczność zmian oraz guzki reumatoidalne i nadżerki w badaniach radiologicznych. Stwarza to możliwości wczesnego rozpoznania i leczenia choroby. Badania obrazowe, tj. USG, MRI czy CT nie znalazły się w kryteriach diagnostycznych RZS. Kryteria ACR/EULAR są kryteriami klasyfikacyjnymi, a nie diagnostycznymi. Pacjenci z obecnością nadżerek stawowych i z długotrwałą chorobą oraz chorzy już leczeni LMPCh, których stan poprawił się i którzy nie spełniają już powyższych kryteriów, mogą być zaliczani do grupy pewnego RZS.

W przypadku pierwszego pacjenta zajęty był 1 duży staw (kolano-obrząk) i 2 małe (MTP IV i V- tkliwość bólowa) 2 pkt, objawy trwały 1 miesiąc 0 pkt, CRP 96 mg/l i OB 54 1 pkt, o. Waalera-Rosego (+) i aCCP bardzo wysokie 182,6 U/ml 3 pkt. W sumie dało to 6 pkt i pozwoliło na postawienie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia RZS.

U drugiego pacjenta w czasie pierwszej wizyty stawy obwodowe nie były zajęte 0 pkt, OB 44 1 pkt, czynnik reumatoidalny był (+) 1 pkt, objawy trwały 6 miesięcy 1 pkt. Przeciwciał aCCP nie oznaczano, ponieważ zajęcie przynajmniej jednego stawu, to warunek podstawowy w klasyfikacji ACR/EULAR, a objawy dosyć jednoznacznie mogły wskazywać na polimialgię reumatyczną jako najbardziej prawdopodobne rozpoznanie. Dopiero po kolejnych 4 miesiącach wraz z zajęciem stawów obwodowych, zwłaszcza drobnych stóp 3 pkt i współistniejącym stężeniu aCCP > 200 RU/ml 3 pkt, rozpoznano RZS (w sumie 8 pkt).

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby należy rozpocząć niezwłocznie po rozpoznaniu RZS. Pacjenci, którzy rozpoczną terapię w czasie dłuższym niż 3 miesiące od pojawienia się objawów są obarczeni większym ryzykiem trwałego uszkodzenia stawów i mają mniejsze szanse na uzyskanie remisji. Remisja lub niska aktywność choroby powinna być osiągnięta najpóźniej w ciągu 6 miesięcy leczenia. Natomiast już w czasie pierwszych 3 miesięcy powinna nastąpić poprawa rozumiana jako zmniejszenie aktywności RZS. Im wcześniej wdrożone jest skuteczne leczenie, tym większe są szanse na uzyskanie celu leczenia i poprawę rokowania

(tzw. okno terapeutyczne) [12]. W razie braku poprawy po 3 miesiącach lub nieosiągnięcia założeń terapii po 6 miesiącach, leczenie powinno być zweryfikowane.

Do oceny aktywności choroby należy używać indexu DAS 28 (wynik < 2,6 odpowiada remisji, ≤ 3,2 małej aktywności choroby) lub rzadziej stosowanego w praktyce DAS (wynik < 1,6 odpowiada remisji, ≤ 2,4 małej aktywności choroby). Wykorzystuje się również bardziej czułe kryteria remisji zaproponowane przez ACR i EULAR: liczba bolesnych stawów ≤ 1, liczba obrzękniętych stawów ≤ 1, ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta w skali VAS lub Likerta (0-10) ≤ 1, stężenie CRP ≤ 1mg/dl albo wskaźnika SDAI ≤ 3,3 (suma z liczby obrzękniętych stawów z 28, liczby bolesnych stawów z 28, oceny choroby przez pacjenta w skali 1-10, oceny przez lekarza w skali 1-10 oraz stężenia CRP w mg/dl) [13,14].

Metotreksat nadal pozostaje lekiem pierwszego wyboru. Żaden inny lek, w tym leki biologiczne, nie przewyższa go pod względem skuteczności i profilu bezpieczeństwa. MTX zwiększa również skuteczność leków biologicznych stosowanych w leczeniu skojarzonym. Leczenie rozpoczynamy od dawki 10-15 mg/tydzień. Optymalną dawkę MTX (25-30 mg/tydzień) powinno się uzyskać w ciągu kilku i utrzymać co najmniej 8 tygodni. Maksymalny efekt działania metotreksatu występuje po 4-6 miesiącach leczenia.

Metotreksat cechuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Najczęstsze działania niepożądane to nietolerancja pokarmowa i zwiększenie aktywności aminotransferaz przy niskim ryzyku progresywnego włóknienia i marskości wątroby. Nie zwiększa ryzyka ciężkich infekcji w tym półpaśca. Zwiększone natomiast ryzyko wystąpienia chorób limfoproliferacyjnych, zwłaszcza chłoniaków, wynika z samej aktywności RZS, a nie na skutek działania leku [15]. Może być stosowany w okresie okołoperacyjnym zabiegów ortopedycznych, nie hamuje procesu gojenia się rany [16].

Wizyty kontrolne, szczególnie u pacjentów starszych oraz tych z dużą aktywnością choroby powinny odbywać się co 1-3 miesiące (u osób młodszych w sytuacji małej aktywności choroby co 6-12 miesięcy). Przed rozpoczęciem leczenia MTX warto wykonać RTG kl. piersiowej i spirometrię (włóknienie śródmiąższowe). Kontrolne badania laboratoryjne: ALAT, ASPAT, kreatynina, morfologia krwi z rozmazem są wykonywane co 1-1,5 miesiąca aż do osiągnięcia dawki docelowej,



potem co 1-3 miesiące. Precyzyjne monitorowanie efektów ubocznych MTX jest bardzo ważne w odniesieniu do kategorii chorych z zespołami słabości i wielochorobowością, chorujących od dawna za RZS, w obawie zwłaszcza o uszkodzenie słabnących rezerw hematopoety. Obowiązuje tutaj zasada stosowania mniejszych dawek MTX i innych leków modyfikujących przebieg choroby, zarówno w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia jak i później, po uzyskaniu remisji (MTX 2,5-10-15 mg/tydzień). Niskie dawki MTX są bezpieczną, wygodną i skuteczną opcją leczenia pacjentów w podeszłym wieku [17]. W obu omówionych wyżej przypadkach dawką leku skutecznie kontrolującą aktywność choroby i bezpieczną dla pacjentów był 15 mg MTX tygodniowo.

W przypadku przeciwwskazań do stosowania (choroby wątroby i nerek, ryzyko wywołania chorób płuc), nieskuteczności lub wczesnej nietolerancji metotreksatu, można wybrać w ramach leczenia pierwszego rzutu leflunomid, sulfasalazynę lub sole złota w postaci wstrzyknieć domięśniowych (dostępny jest też metotreksat w postaci ampułko-strzykawki przygotowanej do podania podskórnego, domięśniowego lub dożylnego). Optymalna dawka sulfasalazyny wynosi 3,0-4,0 g/dobę, (u osób starszych 0,5-1,0 g/dobę) i leflunomidu 20 mg/dobę (u osób starszych 10 mg/dobę). Preparaty złota są w Polsce niedostępne, chociaż skuteczność podawanych pozajelitowo jest podobna do MTX (w opinii starszych lekarzy mających okazję ich stosowania jest bardzo wysoka), nie obniżają ponadto odporności. Z powodu częstego występowania efektów niepożądanych unika się podawania azatiopryny, cyklosporyny A i cyklofosfamidu. Skuteczność chlorochiny i hydroksychlorochiny jest niewielka.

Glikokortykosteroidy włączane są zazwyczaj na początku leczenia w dawce maksymalnej 7,5-10 mg/dobę prednizonu (lub równoważnej dawce innego GKS) ze względu na ich szybki efekt przeciwpalny (terapia pomostowa). Obecnie eksperci EULAR podkreślają poza przeciwpalnym, również modyfikujący chorobę efekt GKS. Powinny być tak szybko, jak to jest możliwe z klinicznego punktu widzenia, odstawiane (do 6 miesięcy). U pacjentów starszych warto oznaczyć poziom wapnia, witaminy D3 i wykonać DEXA (suplementacja witaminy D w dawkach 800-1000 IU/dobę oraz w przypadku zbyt małego spożycia w diecie również wapnia 1000 mg/dobę jest zalecana w populacji dorosłych osób powyżej 65 r.ż.). Bisfosfoniany można również stosować w profilaktyce

osteoporozy w przypadku zwiększonego ryzyka złamania przy wyjściowych wartościach T-score > -2,5 SD, ale < -1,0 SD. Dotyczy to również pacjentów z RZS oraz długotrwale leczonych GKS [18].

U pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią na klasyczne LMPCh (muszą być zastosowane co najmniej dwa, każdy przez okres minimum 6 miesięcy, w tym optymalne dawki MTX przez przynajmniej 2 miesiące, jeśli nie ma objawów nietolerancji zmuszających do ich wcześniejszego odstawienia) a wartość DAS 28 oznaczona 2-krotnie w odstępie miesiąca jest większa niż 5,1 albo DAS jest większa niż 3,7 lub SDAI jest większa niż 26, należy rozpocząć leczenie biologicznymi LMPCh z grupy inhibitorów TNF (etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab) w połączeniu z MTX. Pacjenci z uogólnioną postacią choroby (zespół Stilla dorosłych) lub z krioglobulinemią, amyloidozą lub zapaleniem naczyń są kwalifikowani do leczenia biologicznymi LMPCh niezależnie o wartości DAS 28, DAS czy SDAI. W przypadku niepowodzenia, pacjenci powinni otrzymać inny inhibitor TNF lub biologiczny LMPCh o odmiennym mechanizmie działania, np. rytuksymab (przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko limfocytom B), abatacept (inhibitor kostymulacji limfocytów T), tocilizumab (przeciwciało monoklonalne blokujące receptor dla IL-6), anakinra (inhibitor IL-1) również w połączeniu z MTX. Gdy występują przeciwwskazania do stosowania MTX etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab i tocilizumab należy podawać z sulfasalazyną lub leflunomidem w optymalnych dawkach. W wyjątkowych sytuacjach etanercept, adalimumab, certolizumab i tocilizumab mogą być stosowane w monoterapii (bez MTX). Po niepowodzeniu terapii biologicznej można rozważyć tofacytynib (inhibitor kinaz Janusowych [JAK]), lek zatwierdzony do leczenia w Stanach Zjednoczonych i 20 innych państwach (trwają starania o dopuszczenie substancji do obrotu w Unii Europejskiej) [19].

Leczenie biologicznymi LMPCh jest możliwe w Polsce po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych w ramach programu terapeutycznego NFZ. Program ten obejmuje inhibitory TNF: etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab oraz spośród leków o innym mechanizmie działania: rytuksymab i tocilizumab. Obowiązujące w Polsce programy lekowe nie określają limitu wiekowego [20].

Osoby starsze, szczególnie powyżej 75 roku życia

są bardzo rzadko kwalifikowane do leczenia biologicznymi LMPCh ze względu na liczne przeciwwskazania do udziału w programie (min. umiarkowana lub ciężka niewydolność serca, płuc, nerek czy wątroby, stany przedrakowe lub choroba nowotworowa, od zakończenia leczenia której upłynęło mniej niż 5 lat, pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna), częstsze powikłania infekcyjne i nieinfekcyjne [21, 22] i gorszą odpowiedź na leczenie niż w młodszych grupach wiekowych [23, 24].

Dotychczas nie ma udokumentowanych badań klinicznych dotyczących zakończenia leczenia chorych, którzy uzyskali remisję. Po uzyskaniu długotrwałej remisji (minimum 12 miesięcy) można podjąć próby zmniejszenia lub odstawienia LMCh. Sposób odstawienia pozostaje w gestii lekarza i pacjenta.

Analgetyki nieopiodowe i niesteroidowe leki przeciwzapalne NLPZ (preferowane inhibitory COX-2) skutecznie zmniejszają dolegliwości bólowe, nie hamują natomiast postępu choroby. Szczególną ostrożność należy zachować przy NLPZ w związku z licznymi działaniami ubocznymi tych leków: zwiększają ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, uszkodzenia nerek czy krwawienia z przewodu pokarmowego.

Fizjoterapia jest ważną metodą terapeutyczną w leczeniu RZS. Istnieją dowody na efektywność ćwiczeń aerobowych, zwiększających zakres ruchów i wzmacniających oraz przezskórnej elektrostymulacji i ultradźwięków [25]. Jej zastosowanie, zwłaszcza u osób starszych wymaga dokładnej oceny stanu zdrowia i rozważenia ewentualnych przeciwwskazań.

Istotnym elementem postępowania niefarmakologicznego jest przystosowanie otoczenia do niepełnosprawności (uchwyty przy wstawianiu, odpowiednie sprzęty kuchenne, przystosowana łazienka), likwidacja barier architektonicznych oraz zaopatrzenie chorych w sprzęt ortopedyczny (kule, laski, chodziki, ortezy, wkładki, obuwie ortopedyczne, sznurówki lędźwiowo-krzyżowe).

Edukacja pacjentów oraz psychoterapia min. metody behawioralne obejmujące strategie radzenia sobie ze stresem, bólem, niepełnosprawnością, czy uzależnieniem od innych, mogą być bardzo skuteczne w kontrolowaniu objawów choroby i poprawiać funkcjonowanie pacjentów.

## Wnioski

1. Rozpoznawanie RZS opieramy na kryteriach ACR i EULAR z 2010 r.
2. Leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby powinno być podjęte niezwłocznie po postawieniu rozpoznania.
3. Celem leczenia jest osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby.
4. Metotreksat pozostaje nadal lekiem pierwszego wyboru.
5. U osób starszych występuje gorsza tolerancja biologicznych LMPCh, zwiększone ryzyko działań niepożądanych oraz mniejsze prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie.
6. Leczenie niefarmakologiczne jest istotnym elementem terapii RZS.

## Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Paweł W. Królik

Oddział Geriatryczny

Szpital Specjalistyczny w Jaśle

ul. Lwowska 22

☎ (+48 13) 443 77 95

✉ pawkrolik@interia.pl

**Piśmiennictwo**

1. Głuszko P, Filipowicz-Sosnowska A, Tlustochowicz W. Reumatoidalne zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. *Reumatologia*. 2012;50(2):83-90.
2. Sewell KL. Rheumatoid arthritis in older adults. *Clin Geriatr Med*. 1998;14(3):475-94.
3. Kontny E. Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. Część I - odpowiedź nabyta, uwarunkowana genetycznie i środowiskowo. *Reumatologia*. 2011;49(1):47-54.
4. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094-108.
5. Witkowski JM, Soroczyńska-Cybula M, Bryl E i wsp. Klotho--a common link in physiological and rheumatoid arthritis-related aging of human CD4+ lymphocytes. *J Immunol*. 2007;178(2):771-7.
6. Wallin K, Solomon A, Kåreholt I, Toumilehto J i wsp. Midlife rheumatoid arthritis increases the risk of cognitive impairment two decades later: a population-based study. *J Alzheimer's Dis*. 2012;31(3):669-76.
7. Yazici Y, Paget SA. Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Dis Clin*. 2000;26 (3):517-26.
8. Yang M, Liang Y, Cen XM i wsp. Disease activity and therapeutic strategy of patients with late-onset rheumatoid arthritis. *J Sichuan Univ Med Sci Ed*. 2015;46(2):289-92.
9. Chen YM, Chen LK, Lan JL, Chen DY i wsp. Geriatric syndromes in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(10):1261-4.
10. Arnett Franc C, Edworthy Steven M, Bloch Daniel A i wsp. The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-24.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ i wsp. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-81.
12. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis - is there a window of opportunity? *J Rheumatol Suppl*. 2007;80:1-7.
13. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC i wsp. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Arthritis Rheum*. 2014;73:492-509.
14. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC i wsp. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Arthritis Rheum*. 2010;69:964-75.
15. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature research. *Ann Arthritis Rheum*. 2009;68(7):1100-4.
16. Tlustochowicz W. Międzynarodowe wytyczne stosowania metotreksatu w chorobach reumatycznych, ze szczególnym uwzględnieniem reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia*. 2012;50(2):91-2.
17. Hirshberg B, Muszkat M, Schlesinger O i wsp. Safety of low dose methotrexate in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J*. 2000;76:787-9.
18. Leszczyński P, Korkosz M, Pawlak-Buś K i wsp. Diagnostyka i leczenie osteoporozy - zalecenia Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. *Forum Reumatol*. 2015;8(1):12-24.
19. Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R i wsp. Tofacitinib (CP-69,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: Twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):559.
20. Obowiązujący w Polsce Program Terapeutyczny Leczenia RZS (25.02.2016) - obwieszczenie Ministra Zdrowia.
21. Busquets N, Tomero E, Descalzo MA i wsp. Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry. *Rheumatology*. 2011;50:1999-2004.
22. Chiang YC, Kuo LN, Yen YH i wsp. Infection risk in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept or adalimumab. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014;116(3):319-27.
23. Payet S, Soubrier M, Perrodeau E i wsp. Efficacy and safety of rituximab in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in a French Society of Rheumatology registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(9):1289-95.
24. Pers Y.M, Schaub R, Constant E i wsp. Efficacy and safety of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2015;82(1):25-30.
25. Sluka KA (editor). Osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Mechanisms and management of pain for the physical therapist. Seattle: IASP Press 2009. str. 349-360.