

THE IMPORTANCE OF GOOD ADHERENCE TO METHOTREXATE IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

ZNAČAJ DOBRE ADHERENCIJE NA METOTREKSAT U LEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA

Jelena Čeranić^{1,2}, Darija Kisić Tepavčević³, Gorica Ristić^{2,4}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Vojnomedicinska akademija, Klinika za reumatologiju, Beograd, Srbija

³ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za epidemiologiju, Beograd, Srbija

⁴ Univerzitet odbrane, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Beograd, Srbija

Correspondence: drjceranic@gmail.com

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by symmetrical peripheral polyarthritis and progressive joint damage. Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) reduce disease activity, and radiological progression of the joints, and improve the long-term functional status of patients with RA. The precondition for these positive outcomes is adequate patient adherence to DMARDs. According to the latest EULAR (The European Alliance of Associations for Rheumatology) recommendations, methotrexate (MTX) is still the first-line drug for the treatment of RA. It can be used as monotherapy or in combination with other synthetic or biological DMARDs. Methotrexate is a structural analog of folic acid, which inhibits the de novo synthesis of purines and pyrimidines but acts on inflammation and other mechanisms such as increased release of adenosine, inhibition of the transmethylation reaction, reduced accumulation of polyamines, and separation of nitric oxide synthase. Methotrexate affects the function of almost all cell types involved in inflammation (neutrophils, monocytes, T- and B-cells, endothelial cells, and fibroblast-like synovium). However, not all patients respond well to MTX, which can partly be explained by non-adherence. The adherence rate varies between 59% and 107%, where the overuse of MTX is also an adherence problem. Optimal use of MTX involves starting therapy without delay, following the recommended dose and regimen until a satisfactory response to therapy is achieved, and following the maintenance dose. Over 200 variables influencing adherence have been identified, but none of these variables have been consistently linked in all previous research. Therefore, it is not possible to create a specific risk profile for non-adherence. Considering this fact and the existence of a significant number of non-adherent patients, there is a need to find tailored interventions to improve adherence to MTX in patients with RA that could improve the outcomes of the disease.

Keywords:

rheumatoid arthritis,
adherence,
methotrexate,
treatment

Sažetak

Reumatoidni artritis (RA) je hronično zapaljenjsko autoimuno oboljenje koje karakterišu simetrični, periferni poliartritis i progresivno oštećenje zglobova. Lekovi koji modifikuju tok bolesti (LMTB) smanjuju aktivnost bolesti, radiološku progresiju na zglobovima i poboljšavaju dugoročni funkcionalni status pacijenata sa RA. Međutim, preduslov za ove pozitivne ishode je adekvatno pridržavanje pacijenata LMTB terapije. Prema preporukama Evropske lige protiv reumatizma (engl. *The European Alliance of Associations for Rheumatology* - EULAR) iz 2022. godine, metotreksat (MTX) je i dalje lek prve linije za lečenje RA. Može se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim sintetičkim ili biološkim LMTB. Metotreksat je strukturni analog folne kiseline koji, pored inhibicije de novo sinteze purina i pirimidina, deluje na upalu i drugim mehanizmima kao što su pojačano oslobađanje adenoizina, inhibicija reakcije transmetilacije, smanjena akumulacija poliamina i odvajanje azot-oksida sintaze. Metotreksat utiče na funkciju skoro svih tipova ćelija uključenih u zapaljenje RA (neutrofila, monocita, T- i B-ćelija, endotelne ćelije i sinoviocite sličnih fibroblastima). Nemaju svi pacijenti, međutim, dobar odgovor na MTX, što se delimično može objasniti i nepridržavanjem terapiji. Stopa adherencije varira između 59% i 107%, gde i prekomerna upotreba MTX predstavlja problem adherencije. Optimalna upotreba MTX podrazumeva započinjanje terapije bez odlaganja, pridržavanje tačno preporučenoj dozi i režimu uzimanja leka do postizanja zadovoljavajućeg odgovora na terapiju, a zatim pridržavanje doze održavanja. Identifikovano je više od 200 varijabli koje utiču na adherenciju, ali nijedna nije bila dosledno povezana u svim dosadašnjim istraživanjima, tj. nije moguće kreirati određeni profil rizika za neadherenciju. S obzirom na ovu činjenicu i postojanje značajnog broja neadherentnih pacijenata, nameće se potreba za pronalaženje prilagođenih intervencija za poboljšanje adherencije na MTX kod pacijenata sa RA koje bi mogle da poboljšaju krajnje ishode ove bolesti.

Ključne reči:

reumatoidni artritis,
adherencija,
metotreksat,
terapija

Uvod

Reumatoidni artritis (RA) je hronična, inflamatorna, autoimuna bolest koja prvenstveno zahvata zglobove, uzrokujući oštećenje hrskavice i kosti, ali može biti praćena i određenim vanzglobnim manifestacijama. Procenjuje se da RA pogađa otprilike 0,24 - 1% populacije. U kliničkoj slici dominira simetrični periferni poliartritis koga karakteriše visoko destruktivna priroda koja dovodi do zapaljenjske destrukcije hrskavice i razgradnje zglobne i periartikularne kosti. Najraniji događaj u patogenezi je aktivacija urođenog imunskog odgovora koji podrazumeva aktivaciju dendritičnih ćelija egzogenim i autolognim antigenima (1). Nakon citrulinacije ili drugih posttranslacionih modifikacija, izmenjeni peptidi se vezuju za heterodimere MHC proteina, posebno one koji sadrže zajednički epitop, što dovodi do prezentacije antigena T-ćelijama, dovodeći do stimulacije B-ćelija i produkcije niza antitela na sopstveni protein (2,3). Iako je RA sistemska bolest i različiti imunološki događaji se dešavaju na mukoznim površinama i primarnim limfoidnim tkivima, osnovni patološki proces se odvija u sinoviji zglobova. Sinovitis je uzrokovan priličnom i/ili lokalnom aktivacijom mononuklearnih ćelija (T- i B-ćelija, plazma ćelije, dendritskih ćelija, makrofaga i mastocita) i angiogenezom. Tok bolesti je nepredvidiv i uglavnom progresivan. Radiografske promene na kostima u vidu erozija mogu se videti u 70% slučajeva već u prve dve godine bolesti. Pored dužine trajanja zapaljenja postoje i drugi nepovoljni prognostički faktori koji utiču na težinu bolesti. To su muški pol, prisustvo reuma faktora (RF), visok titar antitela, prisustvo

potkožnih čvorića, erozivne promene u ranoj fazi bolesti i drugi, koji mogu da utiču i na odluku o načinu lečenja (4). Ekstraartikularne manifestacije (kardiovaskularne bolesti, anemija, osteoporoza, depresija, bolesti pluća, amiloidoza...) mogu da se jave bilo kada tokom bolesti u oko 17,8 - 40,9% pacijenata sa RA (5). S obzirom na to da se radi o progresivnom oštećenju zglobova koje dovodi do funkcionalnog propadanja pacijenta i invaliditeta, od velike važnosti je kontrola bolesti i postizanje remisije ili bar niske aktivnosti bolesti. Metotreksat (MTX) i dalje predstavlja „zlatni standard” u lečenju RA. Upravo zbog toga je neophodna dobra adherencija na MTX u lečenju RA i sprečavanje nepovoljnih ishoda same bolesti. U dosadašnjoj literaturi nađena je povezanost brojnih varijabli sa adherencijom, ali je nepridržavanje terapiji složen i dinamičan proces, što otežava kreiranje intervencija kojima bi se uticalo na poboljšanje adherencije na lek.

Metotreksat i mehanizam dejstva u reumatoidnom artritisu

Metotreksat, ranije poznat kao ametopterin, i njegov bliski analog aminopterin razvio je Jelapragada Subbarov (*Yellapragada Subbarov*), biohemičar sa Univerziteta Harvard, za lečenje karcinoma na osnovu njihove strukturne sličnosti sa folnom kiselinom i sposobnosti da inhibiraju enzime zavisne od folata. Aminopterin se 1951. godine prvi put koristi za lečenje RA. Agencija za hranu i lekove (FDA) Sjedinjenih Američkih Država zvanično ga je odobrila za lečenje pacijenata sa RA 1988. godine

(6). Nakon dugogodišnje oralne primene leka, 2013. i 2014. godine odobrene su dve različite parenteralne formulacije leka za lečenje reumatskih bolesti. Bilo da se primenjuje oralno ili parenteralno u maloj dozi, MTX ima relativno kratak poluživot, otprilike 6 h i ne može se otkriti u serumu posle 18 h. Bioraspoloživost oralno primenjenog MTX je veoma varijabilna zbog ograničenog kapaciteta creva da ga apsorbuje, a maksimalna apsorpcija pojedinačne oralne doze je < 25 mg (7). Metotreksat se izlučuje kao metotreksat i kao 7-hidroksimetotreksat (glavni metabolit MTX) putem urina, a akumulira se u tkivu u poliglutaminskom obliku. Metotreksat monoglutamat (nativni oblik leka) prolazi kroz serijsku poliglutamaciju unutar ćelija, koja dovodi do nastanka aktivnog oblika leka, poliglutaminskog metotreksata koji inhibira niz enzima. Enzim koji je naj snažnije inhibiran je 5-aminoimidazol-4-karboksamid ribonukleotid (engl. *5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide* - AICAR) transformilaza (engl. *5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase* -ATIC), koji katalizuje poslednji korak u de novo biosintezi purina. Pored inhibicije *de novo* sinteze purina i pirimidina, koji su potrebni za sintezu DNK i RNK, postoje i drugi mehanizmi delovanja MTX na upalu, a to su pojačano oslobađanje adenoizina, inhibicija reakcije transmetilacije, smanjena akumulacija poliamina i oslobađanje azot-oksida sintaze.

Metotreksat, direktno i indirektno, utiče na funkciju skoro svih tipova ćelija uključenih u zapaljenje (neutrofila, monocita, T- i B-ćelija, endotelnih ćelija i sinoviocita sličnih fibroblastima) (8). U T-ćelijama MTX inhibira redukciju dihidrobiopterina (BH2) u tetrahidrobiopterina (BH4), što dovodi do odvajanja azot-oksida sintaze (NOS) i povećanja reaktivnog kiseonika (ROS). Reaktivni kiseonik aktivira JUN N-terminalnu kinazu (JNK) koja indukuje gene zadužene za regulaciju osetljivosti na apoptozu i progresiju ćelijskog ciklusa. Metotreksat nepoznatim mehanizmom aktivira DNK zavisnu protein kinazu (DNK-PK), što dovodi do indukcije RNK p21 (lincRNA-p21) i smanjenja nivoa proinflatornog nuklearnog faktora-kB (NF-kB), te na taj način smanjuje zapaljenje. U sinoviocitima sličnim fibroblastima MTX inhibira aktivnost NF-kB preko inhibicije 5-aminoimidazol-4-karboksamida ribonukleotid (AICAR) transformilaze (ATIC), povećavajući oslobađanje adenoizina i aktivaciju adenoizinskih receptora na tim ćelijama. Metotreksat u monocitima podstiče apoptozu, ali može povećati ekspresiju proinflatornih citokina, kao što su interleukin 1 i 6 (IL-1, IL-6) preko nepoznatog NF-kB zavisnog mehanizma koji se odvija preko inhibicije redukcije dihidrofolata (DHF) u tetrahidrofolat (TTF). Ovim proinflatornim efektom se mogu objasniti neki neželjeni efekti MTX, kao što su mukozitis i pneumonitis.

Preporuke Evropske lige protiv reumatizma (engl. *The European Alliance of Associations for Rheumatology* - EULAR) iz 2022. godine sugerišu da lečenje RA uvek treba započeti primenom MTX, uz kratkotrajno davanje glukokortikoida (9). Kada MTX uz glukokortikoide nema dobar terapijski efekat, pacijenti bez nepovoljnih prognostičkih

faktora mogu da dobiju drugi konvencionalni sintetički lek koji modifikuje bolest (LMTB) kao monoterapiju ili da ga dodaju MTX. Oni koji imaju nepovoljne prognostičke markere ili nemaju dobar odgovor ni sa dva konvencionalna sintetička LMTB treba da dobiju biološki LMTB ili ciljano sintetički LMTB (9).

Međutim, pacijenti koji su imali neadekvatan odgovor na MTX i leče se sa biološkim lekom, često zahtevaju nastavak terapije MTX zbog aditivnog efekta i smanjenja imunogenosti mnogih bioloških lekova. Dosadašnji podaci ukazuju da prva strategija lečenja u ranom RA, kombinacija MTX i glukokortikoida, dovodi do stroge remisije u ~ 25% pacijenata u roku od 6 meseci, uz sličan ili čak veći procenat postizanja niske aktivnosti bolesti. Rezultati dobijeni kombinacijom MTX i glukokortikoida se ne prevazilaze ni kombinovanjem dva do tri konvencionalna sintetička LMTB (10,11) i glukokortikoida, kao ni upotrebom inhibitora faktora nekroze tumora (anti-TNF) sa MTX (12).

Adherencija na metotreksat

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2003. godine, pod adherencijom se podrazumeva stepen doslednosti u sprovođenju preporuka zdravstvenih radnika u smislu terapije i promene načina života (13). Iako se ovaj koncept čini jasnim, definisanje i merenje adherencije predstavlja veliki izazov. Prema SZO, nivo adherencije je rezultat interakcije pet domena različitih faktora, kao što su socioekonomski, terapijski, zatim faktori vezani za pacijenta, bolest i sistem zdravstvene zaštite (slika 1).



Slika 1. Pet domena adherencije. Prilagođeno prema referenci (13)

Iako postoji više različitih definicija adherencije na MTX, zavisno od različitih mernih instrumenata, ona najčešće podrazumeva izostanak dve ili manje od dve doze MTX u prethodnih osam nedelja, što odgovara stopi adherencije od 80% ili više, što je prihvaćeno od većine autora (14, 15).

Odgovor na MTX nije isti kod svih pacijenata i pod uticajem je brojnih faktora, kao što su kliničke, psihološke i fiziološke osobine pacijenata. Značajan faktor slabog odgovora na MTX je i nepridržavanje terapiji (16,17). Optimalna upotreba MTX podrazumeva započinjanje terapije bez odlaganja, uzimanje tačno preporučene doze dok se ne dobije zadovoljavajući odgovor na lečenje, a zatim redovno pridržavanje doze. Kod pacijenata sa RA lošu adherenciju prate veća aktivnost bolesti i ubrzana progresija, što dovodi do lošijih ishoda, kao i većih troškova lečenja (18). Prema dosadašnjim istraživanjima, postoji veliko variranje u stopi adherencije usled brojnih nedostataka, poput nepostojanja jedinstvene definicije, kao i „zlatnog standarda” za njenu procenu, tj. korišćenja različitih mernih instrumenata. Takođe, pragovi koji definišu „dobru” i „lošu” adherenciju u okviru mernih instrumenata su različiti i imaju širok opseg. Usled svega navedenog, stopa adherencije na MTX varira između 59% i 107%, gde i prekomerna upotreba leka predstavlja problem adherencije (19).

Postoji više različitih metoda za procenu adherencije koji se dele na direktne i indirektne (14,20). U indirektne metode spadaju intervjui, upitnici samoprocene, kontrole izdavanja lekova, brojanje tableta, procena terapijskih rezultata i upotreba elektronskih uređaja (14,21,22). Mere samoprocene su korisne s obzirom na njihovu jednostavnu primenu, neinvazivnost, male troškove, kao i mogućnost pružanja informacija o uverenjima bolesnika vezanih za njihovu bolest, odnosno lečenje (19). Subjektivna procena adherencije od strane lekara i pacijenta može, međutim, dovesti do precenjivanja adherencije kada se lekar slaže sa pacijentovom procenom. Ostale subjektivne metode koje se koriste za procenu adherencije su standardizovani upitnici. Postoje generički upitnici, kao što su MMAS skala samoprocene (engl. *Morisky Medication Adherence Scale* - MMAS) (23); MARS skala (engl. *Medication Adherence Report Scale* - MARS) (24); upitnik o uverenjima bolesnika u vezi njihove terapije (engl. *Beliefs About Medicines Questionnaire* - BMQ) (25); i drugi, kao što je ASK upitnik (engl. *Adherence Starts with Knowledge* - ASK) (26). U reumatologiji se koristi nekoliko upitnika, kao što su CQR upitnik (engl. *Compliance Questionnaire for Rheumatology* - CQR) (27); MARS upitnik specifičan za RA (engl. *Medication Adherence Report Scale* - MARS-9RA) (28) i RAI indeks (engl. *Rheumatology Attitudes Index* -RAI) (29). Međutim, nijedan od ovih upitnika nije specifičan za procenu adherencije na određeni lek. Jedini validirani upitnik u oblasti reumatologije je CQR. Njegova validnost je potvrđena MEMS-om tokom 6 meseci praćenja, sa stepenom senzitivnosti od 62%, specifičnosti od 95% i očekivanim κ 0,78 (27). Zbog svog značaja u lečenju RA razvijen je upitnik za merenje adherencije na MTX, MEQ upitnik (engl. *Methotrexate Experience Questionnaire* - MEQ), koji se sastoji od 24 pitanja i omogućava uvid u pojedinačne razloge neadherencije (30). Glavna karakteristika upitnika je da omogućuje dobru procenu osnovnih karakteristika bolesnika ili „lične osobine”, ali su se pokazali kao loši prediktori samog ponašanja vezanog za adherenciju. Međutim, u našem istraživanju je pokazano da upotreba

upitnika može imati klinički značaj za brzu procenu neadherencije tokom svakodnevne prakse (31). Još jedan metod procene adherencije je vođenje dnevnika, koji zahteva od bolesnika da samostalno prati svoj režim lečenja. I ovaj metod ima svoje nedostatke, kao što je nedoslednost u popunjavanju i vraćanju dnevnika od strane jednog broja pacijenata. U svakom slučaju, samopraćenje se pokazalo kao deo uspešnih intervencija za poboljšanje adherencije (32).

Merenje adherencije je napredovalo razvojem elektronskog sistema za praćenje uzimanja lekova (engl. *Medication adherence software* - MEMS), koji elektronski registruje kada se skine poklopac sa bočice leka (14). Iako se MEMS smatra neinvazivnim „zlatnim standardom” za merenje adherencije, i on ima neka ograničenja, kao što je nemogućnost merenja broja uzetih tableta iz kutije. Direktan metod merenja adherencije je merenje samog MTX ili njegovog metabolita u serumu i urinu (18,22). Iako nijedan direktni metod nije potpuno pouzdan, njihova prednost je što imaju mali nivo pristrasnosti.

U dosadašnjim istraživanjima nađena je povezanost određenih demografskih karakteristika (godine, pol, rasa), karakteristika bolesti, socioekonomskog statusa, mentalnog zdravlja i pacijentovih uverenja sa adherencijom na MTX (33). Identifikovano je više od 200 varijabli koji utiču na adherenciju, ali nijedna od tih varijabli nije bila dosledno povezana u svim studijama, što onemogućava da se kreira određeni profil rizika za neadherenciju (34). U sistematskom pregledu Houpp (Hope) i sar. nađeno je da blag tok bolesti, odsustvo depresije, uverenje o efikasnosti i neophodnosti terapije, kao i monoterapija MTX predstavljaju varijable koje utiču na adherenciju na MTX (19). Neadherencija na MTX je češća kod pacijenata koji primaju kombinovanu terapiju, usled većeg opterećenja terapijom i više zabrinutosti u pogledu bezbednosti terapije (35,36). Vajman (Waimann) i sar. nisu, međutim, našli povezanost ukupnog broja lekova koji se koriste u lečenju RA sa adherencijom. U njihovom istraživanju 81% ispitanika je bilo na MTX, dok je 55% ispitanika dobijalo dva i više LMTB lekova. Rezultati našeg istraživanja su izdvojili istovremenu upotrebu glukokortikoida kao nezavisni prediktor adherencije na MTX. Bolesnici koji su uzimali glukokortikoide imali su bolju adherenciju, možda zbog činjenice da oni svojim brzim efektom povećavaju značaj i neophodnost samog MTX u lečenju aktivnog RA ili MTX, kao lek koji umanjuje potrebu za kortikosteroidima (engl. *corticosteroid-sparing*) smanjuje pacijentovu zabrinutost vezanu za neželjene efekte glukokortikoida (31). Postoji verovatnoća da pacijenti koji primaju biološku terapiju sa MTX smatraju da dobijaju napredniju terapiju i da je manja potreba za uzimanjem MTX. Pacijenti sa većom aktivnošću bolesti, većim stepenom umora, kao i sa komorbiditetima imaju veću verovatnoću nepridržavanja terapiji (37). Međutim, u istraživanju Kontrerasa (Contreras) i sar. nije nađena negativna veza sedimentacije eritrocita (SE) i C-reaktivnog proteina (CRP) sa adherencijom. Prisustvo komorbiditeta povećava složenost lečenja i rizik od neželjenih reakcija na lek (37), što može dovesti do prekida terapije MTX. U istraživanjima u kojima je nađena

povezanost broja komorbiditeta sa lošijom adherencijom nije pokazana udruženost sa određenom bolešću. Samo je u jednom radu nađeno da od svih komorbiditeta (anemija, srčana slabost, dijabetes melitus, karcinom) samo prisustvo ulceracija gastrointestinalnog trakta/umereno oštećenje jetre ima negativnu povezanost sa adherencijom na MTX (38). Ovakav rezultat i nije iznenađenje ako uzmemo u obzir da sama upotreba MTX može dovesti do porasta enzima jetre i vrlo često je praćena gastrointestinalnim smetnjama poput mučnine i bolova. S druge strane, neki autori nisu našli povezanost komorbiditeta sa adherencijom, smatrajući da značajan procenat bolesnika i ne prijavi prisustvo druge bolesti. U svakom slučaju, komorbiditeti su češći kod starije populacije, gde je za očekivati i veći kognitivni deficit koji može dovesti do nenamerno slabije adherencije. Kada posmatramo mentalno zdravlje, prethodna istraživanja su pokazala da postoji značajna veza između psiholoških faktora i umora sa adherencijom (39,40), tj. pacijentovih uverenja i prisustva anksioznosti/depresije (41). Pacijenti koji prijavljuju umor imaju negativnu percepciju bolesti, što povećava emocionalni uticaj i njihovu zabrinutost u vezi sa terapijom. Poznato je da su čest razlog za neadherenciju na MTX njegovi neželjeni efekti, posebno mučnina i umor. Interesantno je da su pacijenti koji su imali zabrinutost u vezi sa MTX na početku terapije prijavljivali više neželjenih efekata nakon šest meseci lečenja (42).

S obzirom na činjenicu da je i dalje značajan broj pacijenata sa RA neadherentan na MTX, potrebna je stalna procena adherencije u cilju njenog poboljšanja (43,44). Dosadašnja praksa je pokazala da postoje različite strategije koje kliničari i zdravstveni sistem mogu primeniti da identifikuju neadherentne pacijente i poboljšaju adherenciju. Neke od tih strategija su smanjenje dnevnog opterećenja tabletama, parenteralna primena leka, konsultacije kliničkog farmaceuta, razni podsetnici o uzimanju lekova (telefonski pozivi, poruke), kao i periodična savetovanja sa zdravstvenim edukatorima. U nekoliko studija je pokazan značaj edukacije pacijenata na adherenciju kroz različite modalitete nastave, kao što su vizuelna pomagala, grafikoni, mogućnost otvorene diskusije (45). Više obrazovanje omogućava bolje razumevanje bolesti i terapije, a samim tim povećava i svest bolesnika o neophodnosti lečenja (46). Pošto su razlozi nepridržavanja terapiji složeni i uključuju faktore vezane za pacijente, lekare i zdravstveni sistem, može biti od pomoći sagledavanje problema iz više različitih perspektiva. Potrebno je pažljivo ispitati situacije i pojedinosti svakog pacijenta kako bi se utvrdilo zašto ne uzima lek. To podrazumeva razgovor sa bolesnikom, edukaciju, a vrlo često i motivacionu podršku (47). Treba biti svestan i činjenice da se kod bolesnika u razgovoru sa lekarima drugih specijalnosti, koji nisu upoznati sa savremenim načinom lečenja RA, može javiti strah i sumnja u vezi sa terapijom. Zbog toga je vrlo često neophodan i multidisciplinarni pristup koji bi omogućio jedinstvenu podršku bolesniku (48). Iako poboljšanja u svakodnevnoj kliničkoj praksi nekada izgledaju mala, na nivou opšte populacije mogu imati znatno veći efekat. Tako razgovor lekara sa

bolesnikom, praćen uzajamnim poverenjem, može značajno da utiče na otklanjanje brojnih nedoumica u vezi s terapijom, što može uticati na poboljšanje adherencije. Okolnosti svakog pacijenta su jedinstvene i zahtevaju individualizovan pristup kako bi se razumeli faktori koji dovode do neadherencije i pronašlo potencijalno rešenje za njeno poboljšanje.

Zaključak

Metotreksat predstavlja prvu liniju terapije za lečenje RA. Optimalna upotreba MTX je neophodna radi postizanja adekvatne kontrole bolesti, te je potrebna stalna procena adherencije kod ovih pacijenata. Ne postoji jedinstveno objašnjenje za nepridržavanje terapiji s obzirom na to da se radi o složenom i dinamičnom procesu u koji su uključeni faktori vezani za pacijente, lekare i zdravstveni sistem. Na osnovu dosadašnjih istraživanja nameće se hipoteza o neophodnosti individualnog i multidisciplinarnog pristupa bolesniku. S obzirom na činjenicu da adherencija na MTX i dalje predstavlja veliki problem u lečenju RA, primena višekomponentnih strategija mogla bi biti korisna u cilju njenog poboljšanja.

Literatura

1. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007; 370(9602):1861-74.
2. Holers VM. Autoimmunity to citrullinated proteins and the initiation of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol*. 2013; 25(6):728-35.
3. Muller S, Radic M. Citrullinated Autoantigens: From Diagnostic Markers to Pathogenetic Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015; 49(2):232-9.
4. Emery P, Suarez-Almazor M. Rheumatoid arthritis. *Clin Evid*. 2003; (9):1349-71.
5. Tureson C, Matteson EL. Is atherosclerosis in rheumatoid arthritis related to disease severity and extraarticular manifestations? Comment on the article by Chung et al. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(4):1353-4.
6. Weinblatt ME. Methotrexate: who would have predicted its importance in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther*. 2018; 20(1):103.
7. Schiff MH, Sadowski P. Oral to subcutaneous methotrexate dose-conversion strategy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017; 37(2):213-18.
8. Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16(3): 145-54.
9. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023; 82(1):3-18.
10. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(1):27-34.
11. de Jong PH, Hazes JM, Han HK, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the

- tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(7):1331-9.
12. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, Conaghan PG, Keen HI, Buch MH, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(1):75-85.
13. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization (2003). p.1-198. Dostupno na: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>.
14. de Achaval S, Suarez-Almazor ME. Improving treatment adherence in patients with rheumatologic disease. *J Musculoskelet Med.* 2010; 27(10):1691476.
15. Pelajo CF, Sgarlat CM, Lopez-Benitez JM, Oliveira SK, Rodrigues MC, Sztajn bok FR, et al. Adherence to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2012; 32(2):497-500.
16. Choy EH, Smith CM, Farewell V, Walker D, Hassell A, Chau L, et al. CARDERA (Combination Anti-Rheumatic Drugs in Early Rheumatoid Arthritis) Trial Group. Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(5):656-63.
17. Hider SL, Silman A, Bunn D, Manning S, Symmons D, Lunt M. Comparing the long-term clinical outcome of treatment with methotrexate or sulfasalazine prescribed as the first disease-modifying antirheumatic drug in patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(11):1449-55.
18. Wabe N, Lee A, Wechalekar M, McWilliams L, Proudman S, Wiese M. Adherence to combination DMARD therapy and treatment outcomes in rheumatoid arthritis: a longitudinal study of new and existing DMARD users. *Rheumatol Int* 2017; 37(6):897-904.
19. Hope HF, Bluett J, Barton A, Hyrich KL, Cordingley L, Verstappen SM. Psychological factors predict adherence to methotrexate in rheumatoid arthritis; findings from a systematic review of rates, predictors and associations with patient-reported and clinical outcomes. *RMD Open.* 2016; 2(1):e000171.
20. Arturi P, Schneeberger EE, Sommerfleck F, Buschiazio E, Ledesma C, Maldonado Cocco JA, et al. Adherence to treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2013; 32(7):1007-15.
21. Marengo MF, Suarez-Imazor ME. Improving treatment adherence in patients with rheumatoid arthritis: what are the options? *IntJ Clin Rheumatol.* 2015; 10(5):345-56.
22. van den Bemt BJ, Zwikker HE, van den Ende CH. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012; 8(4):337-51.
23. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986; 24(1):67-74.
24. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res.* 2000; 42(3):241-7.
25. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health.* 1999; 14(1):1-24.
26. Hahn SR, Park J, Skinner EP, Yu-Isenberg KS, Weaver MB, Crawford B, et al. Development of the ASK-20 adherence barrier survey. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24(7):2127-38.
27. de Klerk E, van der Heijde D, Landewé R, van der Tempel H, van der Linden S. The compliance-questionnaire-rheumatology compared with electronic medication event monitoring: a validation study. *J Rheumatol.* 2003; 30(11):2469-75.
28. Salt E, Frazier SK. Predictors of Medication Adherence in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Drug Dev Res.* 2011; 72(8):756-63.
29. Brady TJ. Measures of self-efficacy, helplessness, mastery, and control: The Arthritis Helplessness Index (AHI)/Rheumatology Attitudes Index (RAI), Arthritis Self-Efficacy Scale (ASES), Children's Arthritis Self-Efficacy Scale (CASE), Generalized Self-Efficacy Scale (GSES), Mastery Scale, MultiDimensional Health Locus of Control Scale (MHLC), Parent's Arthritis Self-Efficacy Scale (PASE), Rheumatoid Arthritis Self-Efficacy Scale (RASE), and Self-Efficacy Scale (SES). *Arthritis Care Res.* 2003; 49(S5):S147-64.
30. Curtis JR, Nebesky JM, de Bock E, de la Loge C, Arnould B, Davey R, et al. Development and validation of the Methotrexate Experience Questionnaire, a new methotrexate oral treatment adherence tool in rheumatoid arthritis. *J Patient Rep Outcomes.* 2021; 5(1):69.
31. Ceranic J, Kisic Tepavcevic D, Petronijevic M, Milic M, Ceranic M, Rancic N, et al. Assessment and Prediction of Adherence to Methotrexate Using Three Self-Report Questionnaires in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Medicina (Kaunas).* 2023; 59(8):1446.
32. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (2):CD000011.
33. De Cuyper E, De Gucht V, Maes S, Van Camp Y, De Clerck LS. Determinants of methotrexate adherence in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2016; 35(5):1335-9.
34. van den Bemt BJ, Zwikker HE, van den Ende CH. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012; 8(4):337-51.
35. Harnett J, Wiederkehr D, Gerber R, Gruben D, Bourret J, Koenig A. Primary nonadherence, associated clinical outcomes and health care resource use among patients with rheumatoid arthritis prescribed treatment with injectable biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Manag Care Spec Pharm* 2016; 22(3):209-18.
36. DiBenedetti DB, Zhou X, Reynolds M, Ogale S, Best JH. Assessing methotrexate adherence in rheumatoid arthritis: a cross-sectional survey. *Rheumatol Ther.* 2015; 2(1):73-84.
37. Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, McQueenie R, Lee D, Gallacher KI, et al. Examining patterns of multimorbidity, polypharmacy and risk of adverse drug reactions in chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional UK Biobank study. *BMJ Open.* 2018; 8(1):e018404.
38. de Thurah A, Nørgaard M, Johansen MB, Stengaard-Pedersen K. Methotrexate compliance among patients with rheumatoid arthritis: the influence of disease activity, disease duration, and co-morbidity in a 10-year longitudinal study. *Scand J Rheumatol.* 2010; 39(3):197-205.
39. Hope HF, Hyrich KL, Anderson J, Bluett J, Sergeant JC, Barton A, et al. The predictors of and reasons for non-adherence in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis commencing methotrexate. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59(1):213-23.
40. Grekhov RA, Suleimanova GP, Trofimenko AS, Shilova LN. Psychosomatic features, compliance and complementary therapies in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rev.* 2020; 16(3):215-23.
41. Adina TS, Mihaela-Simona S, Lucia CP, Stefan Cristian D, Maria B, Lili BA et al. The Influence of Socio-Demographic Factors, Lifestyle and Psychiatric Indicators on Adherence to Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Medicina (Kaunas).* 2020; 56(4):178.
42. Moss-Morris R, Weinman J, Petrie K, Horne R, Cameron L, Buick D. The revised illness perception questionnaire (IPQ-R). *Psychol Health.* 2002; 17(1):1-16.
43. Gossec L, Molto A, Romand X, Puyraimond-Zemmour D, Lavielle M, Beauvais C, et al. Recommendations for the assessment and optimization of adherence to disease-modifying drugs in chronic inflammatory rheumatic diseases: A process based on literature reviews and expert consensus. *Joint Bone Spine.* 2019; 86(1):13-9.
44. Yajima N, Kawaguchi T, Takahashi R, Nishiwaki H, Toyoshima Y, Oh K, et al. Adherence to methotrexate and associated factors

- considering social desirability in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter cross-sectional study. *BMC Rheumatol.* 2022; 6(1):75.
45. Joplin S, van der Zwan R, Joshua F, Wong PK. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: the effect of patient education, health literacy, and musculoskeletal ultrasound. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:150658.
46. Katchamart W, Narongroeknawin P, Sukprasert N, Chanapai W, Srisomnuek A. Rate and causes of noncompliance with disease-modifying antirheumatic drug regimens in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2021; 40(4):1291-8.
47. Alrubaye YS, Al-Juboori BM, Al-Humairi AK. The causes of non-adherence to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Research J Pharm Tech.* 2021; 14(2):769-74.
48. Man-Ger Sun M, Pope JE. Strategies to Improve Adherence in Patients with Rheumatoid Arthritis. *touchREVIEWS in RMD.* 2023; 2(1):2-3.