

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Jelena Š. Čeranić

ISPITIVANJE PREDIKTIVNE VREDNOSTI
KVALITETA ŽIVOTA U PROCENI
TERAPIJSKE ADHERENCIJE ZA
METOTREKSAT KOD OBOLELIH OD
REUMATOIDNOG ARTRITISA

doktorska disertacija

Beograd, 2024.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Jelena Š. Čeranić

EXAMINATION OF THE PREDICTIVE VALUE
OF THE QUALITY OF LIFE IN THE
ASSESSMENT OF THERAPEUTIC
ADHERENCE TO METHOTREXATE IN
PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024.

MENTOR:

Prof. dr Darija Kisić Tepavčević, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za epidemiologiju

KOMENTOR:

Prof. dr Gorica Ristić, Medicinski fakultet Univerziteta odbrane u Beogradu, Klinika za reumatologiju, VMA

ČLANOVI KOMISIJE:

Prof. dr Nataša Maksimović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za epidemiologiju

Prof. dr Mirjana Šefik Bukilica, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za reumatologiju

Prof. dr Milan Petronijević, Medicinski fakultet Univerziteta odbrane u Beogradu, Klinika za reumatologiju, VMA

Datum odbrane: _____

Mojim roditeljima

ZAHVALNOST

Zahvaljujem se svom mentoru prof. dr Dariji Kisić Tepavčević na ukazanom poverenju i entuzijazmu sa kojim je započeta izrada ovog rada.

Neizmernu zahvalnost dugujem svom komentoru prof. dr Gorici Ristić na ogromnoj i nesebičnoj ljudskoj i stručnoj pomoći, podršci i razumevanju. Posebno sam joj zahvalna za posvećenost i veru u mene i uspeh ove disertacije, što mi je bilo od velike pomoći da istrajem.

Zahvaljujem se doc dr Nemanji Rančiću na pomoći oko statističke analize i njenog tumačenja kao i svim sugestijama tokom cele izrade doktorske disertacije.

Zahvalnost dugujem doc dr Mariji Milić na posvećenosti i svesrdnoj pomoći, čije mi je znanje i iskustvo bilo od ogromnog značaja.

Želim da se zahvalim svim kolegama Klinike za reumatologiju VMA, za iskreno razumevanje i kolegijalnu saradnju.

Posebnu zahvalnost osećam prema mojim roditeljima, koji su mi uvek pružali безусловnu podršku i ljubav bez koje ne bi bilo ni ove disertacije.

Zahvaljujem se svojoj porodici na ljubavi i razumevanju.

Takođe se zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:

- 1. Kreiranju koncepta teze: prof. dr Dariji Kisić Tepavčević;*
- 2. Prikupljanju podataka: dr Miliji Čeranić;*
- 3. Formalnoj analizi: doc dr Nemanji Rančić, doc dr Mariji Milić;*
- 4. Istraživanju: prof. dr Gorici Ristić;*
- 5. Metodologiji: prof. dr Dariji Kisić Tepavčević, prof. dr Gorici Ristić;*
- 6. Superviziji: prof.dr Gorici Ristić, prof dr Milanu Petronjeviću;*
- 7. Pisanju – originalni nacrt: prof. dr Dariji Kisić Tepavčević, prof. dr Gorici Ristić;*
- 8. Pisanju- recenzija i uređivanje: prof. dr Gorici Ristić.*

ISPITIVANJE PREDIKTIVNE VREDNOSTI KVALITETA ŽIVOTA U PROCENI TERAPIJSKE ADHERENCIJE ZA METOTREKSAT KOD OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA

Sažetak

Uvod. Neadekvatno lečen i nedovoljno kontrolisan reumatoidni artritis (RA) dovodi do ozbiljnog oštećenja zglobova i smanjenja funkcionalne sposobnosti kao i kvaliteta života. Uočeno je da nezadovoljavajuća adherencija za metotreksat (MTX) predstavlja značajnu barijeru u optimalnom lečenju pacijenata sa RA. Identifikovan je veliki broj varijabli koji utiču na adherenciju za MTX, ali se nijedna nije izdvojila za precizno definisanje rizika za neadherenciju.

Ciljevi. Procena prevalencije neadherencije za metotreksat kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom i analiza prognostičnog značaja socio-demografskih karakteristika, kliničkih determinanti bolesti i kvaliteta života u proceni neadherencije na metotreksat.

Metod. Studijom su obuhvaćeni pacijenti sa RA lečeni u Klinici za reumatologiju, Vojnomedicinske akademije u Beogradu. Procena aktivnosti RA je vršena primenom tri skale: indeksa kliničke aktivnosti bolesti (Clinical Disease Activity Index-CDAI) i skora aktivnosti bolesti (Disease Activity Score 28-joint count-DAS 28), dok je za procena funkcionalne sposobnosti korišćen HAQ-Di upitnik (Health Assessment Questionnaire-HAQ). Za procenu stepena depresije odnosno anksioznosti korišćen je HADS upitnik (Hospital anxiety and depression scale). Procena kvaliteta života rađena je pomoću tri upitnika: opšteg upitnika za ispitivanje kvaliteta života SF-36 (36-Item Short Form Survey) odnosno RAND36, RAQoL (Rheumatoid Arthritis Quality of Life-RAQoL) i EQ-5D-3L upitnika (EuroQol Group-5 questionnaire). Adherencija je procenjena pomoću dva upitnika i skalom samoprocene: upitnikom komplijanse u reumatologiji, CQR19 upitnikom (Compliance Questionnaire for Rheumatology-CQR), skalom ocene pridržavanja terapiji/leku (Medication adherence rating scale-MARS-5) i procenom adherencije na VAS skali (Analogue Scale-VAS). Statistička obrada podataka je rađena u SPSS Windows, verzije 26.0. Nivo statističke značajnosti je iznosio $p < 0,05$.

Rezultati. Studijom je obuhvaćeno 111 ispitanika sa RA. Adherencija za MTX je iznosila 48,6% kada je procenjena pomoću CQR19 upitnika, 70,3% putem MARS-5 upitnik i 82,9% procenom na VAS skali. Između sva tri upitnika za procenu adherencije dobijena je visoko značajna pozitivna korelacija. U odnosu na stepen adherencije za MTX merenom sa tri upitnika nije uočena razlika u sociodemografskim i kliničkim karakteristikama kao i prisustvu komorbiditeta. Statistički značajna nezavisna prediktivna vrednost za adherenciju za MTX u sva tri merna instrumenta je dobijena za konkomitantnu upotrebu steroida. Bolesnici sa RA su imali narušen

kvalitet života i to najviše u domenu bola i fizičke onesposobljenosti. Kvalitet života procenjen RAQoL upitnikom je bio značajan prediktor adherencije na MTX procenjeno VAS skalom i MARS-5 upitnikom, dok je posmatrano kroz kompozitni skor dobijena i njegova nezavisna prediktivna vrednost. Nezavisna prediktivna vrednost za stepen adherencije za MTX je dobijena i za broj komorbiditeta, tako da su pacijenti sa manjim brojem komorbiditeta i boljim kvalitetom života bili adherentniji za terapiju MTX.

Zaključak. Adherencija za MTX kod bolesnika sa RA je još uvek nezadovoljavajuća. Značajna korelacija između sve tri korišćene skale ukazuje na značaj mera samoprocene. Konkomitantna upotreba steroda se izdvojila kao značajan nezavisni prediktor adherencije kako za sva tri skora, tako i za kompozitni skor. Narušen kvalitet života ovih bolesnika je pokazan u sva tri upitnika, dok se kvalitet života procenjen RAQoL upitnikom pokazao kao značajan prediktor adherencije na MTX.

Ključne reči: reumatoidni artritis, adherencija, metotreksat, kvalitet života, upitnici, predikcija, konkomitantna terapija, kortikosteroidi

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

EDK broj: _____

EXAMINATION OF THE PREDICTIVE VALUE OF QUALITY OF LIFE IN THE ASSESSMENT OF THERAPEUTIC ADHERENCE TO METHOTREXATE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Abstract

Introduction. Inadequately treated and poorly controlled rheumatoid arthritis (RA) leads to serious joint damage, reduced functional capacity, and diminished quality of life. Non-adherence to methotrexate (MTX) is a significant barrier to optimal treatment of RA patients. A large number of variables influencing adherence to MTX have been identified, but none have been singled out to precisely define the risk of non-adherence.

Objective. Assessment of the prevalence of non-adherence to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and analysis of the prognostic significance of socio-demographic characteristics, clinical determinants of the disease and quality of life in the assessment of non-adherence to methotrexate.

Methods. The study included RA patients who were treated at the Rheumatology Clinic of the Military Medical Academy in Belgrade. Assessment of RA activity was performed using three scales: the Clinical Disease Activity Index (CDAI) and the Disease Activity Score 28-joint count-DAS 28 (DAS28), while the HAQ-Di questionnaire was used to assess functional ability (Health Assessment Questionnaire-HAQ). The degree of depression or anxiety was measured using the HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) questionnaire. To evaluate the quality of life, we used three questionnaires.: the general questionnaire for examining the quality of life SF-36 (36-Item Short Form Survey) or RAND36, RAQoL (Rheumatoid Arthritis Quality of Life-RAQoL) and the EQ-5D-3L questionnaire (EuroQol Group- 5 questionnaire). Adherence was assessed using two questionnaires and a self-assessment scale: compliance questionnaire in rheumatology, CQR19 questionnaire (Compliance Questionnaire for Rheumatology-CQR), medication adherence rating scale (MARS-5) and assessment of adherence on the VAS scale (Analogue Scale-VAS). Statistical data processing was done in SPSS Windows, version 26.0. The level of statistical significance was $p < 0.05$.

Results. A cross section study included 111 patients with RA. Adherence to MTX was 48.6% when assessed by the CQR19 questionnaire, 70.3% by the MARS-5 questionnaire and 82.9% by the VAS scale assessment. A highly significant positive correlation was obtained between all three adherence assessment questionnaires. After analyzing sociodemographic and clinical characteristics, as well as comorbidities, no statistically significant difference was found in

questionnaire scores for adherence to MTX. A statistically significant independent predictive value for adherence to MTX in all three measurement instruments was obtained for concomitant steroid use. Patients with RA have been shown to experience a reduced quality of life, primarily in the areas of pain and physical disability. Quality of life assessed by the RAQoL questionnaire was a significant predictor of adherence to MTX assessed by the VAS scale and the MARS-5 questionnaire, while its independent predictive value was obtained through the composite score. An independent predictive value for the degree of adherence to MTX was also obtained for the number of comorbidities, so patients with fewer comorbidities and better quality of life were more adherent to MTX therapy.

Conclusion. Adherence to MTX in patients with RA is still suboptimal. A significant correlation between all three used scales indicates the importance of self-assessment measures. Concomitant use of steroids was identified as a significant independent predictor of adherence for all three scores and for the composite score. The impaired quality of life was reported in all three questionnaires, while the quality of life assessed by the RAQoL questionnaire proved to be a significant predictor of adherence to MTX.

Key words: rheumatoid arthritis, adherence, methotrexate, quality of life, questionnaires, prediction, concomitant therapy, steroids

Scientific area: Medicine

Narrow scientific field: Epidemiology

UDK number: _____

SADRŽAJ

UVOD.....	1
1.1. REUMATOIDNI ARTRITIS	1
1.1.1. Epidemiologija	1
1.1.2. Etiologija	2
1.1.3 Patologija i patogeneza	4
1.1.4 Klinička slika.....	8
1.1.5. Dijagnoza	10
1.1.6. Procena aktivnosti bolesti	12
1.1.7. Terapija	15
1.1.8. Metotreksat.....	15
1.2. ADHERENCIJA	18
1.2.1. Faktori koji utiču na adherenciju pacijenata	20
1.2.2. Merenje adherencije.....	23
1.2.3. Adherencija na MTX	24
1.3. KVALITET ŽIVOTA	26
1.3.1. Kvalitet života kod pacijenata sa reumatoidnim artritism.....	27
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	30
3. MATERIJAL I METODE	31
3.1. Dizajn studije	31
3.2. Selekcija ispitanika.....	31
3.3. Instrumenti merenja.....	31
3.3.1. Procena aktivnosti reumatoidnog artritisa.....	32
3.3.2. Laboratorijske analize	33
3.3.3. Utvrđivanje stepena depresije odnosno anksioznosti	33
3.3.4. Procena kvaliteta života	33
3.3.5. Procena adherencije na metotreksat.....	34
3.4. Obrada podataka i statistička analiza	35
4. REZULTATI.....	36
5. DISKUSIJA	62
6. ZAKLJUČCI.....	75
7. LITERATURA.....	76

UVOD

1.1 REUMATOIDNI ARTRITIS

1.1.1 Epidemiologija

Reumatoidni artritis (RA) je najčešće zastupljena zapaljenska bolest zglobova čija se prevalencija u svetu kreće oko 1% (1). Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2019.godine 18 miliona ljudi širom sveta boluju od RA, dok se u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) broj obolelih kreće oko 1,36 miliona (2). Incidencije RA u razvijenim zemljama sveta se kreću između 5-50/100.000 odraslih osoba, a primećen je i trend porasta obolevanja sa starijim uzrastom. Reumatoidni artritis se češće registruje u severnoj Evropi i Americi u poređenju sa ostalim delom razvijenog sveta i ruralnim delovima zapadne Afrike. Etnička pripadnost, starost, pušenje i urbani način života moguće da utiču na incidenciju RA (3,4).

Globalna prevalencija RA je u porastu za 14,1% pa je tako stopa prevalencije 2019.g. iznosila 208,8/100.000, a 2020.g. 293,5/100.000 (5). Tokom poslednjih godina standardizovana stopa prevalencije RA je najveća u super regiji sa najvećim primanjima i iznosi 288,1/100.000, kao i u Latinskoj Americi i Karibima, a najniža u subsaharskoj Africi 96,3/100.000, Severnoj Africi i Bliskom Istoku (116,8/100.000) (5). Standardizovana stopa prevalencije u Evropi se kreće od 0,18% do 0,55%, te tako u Francuskoj iznosi 0,31% (6), u Norveškoj 0,39% (7), Švedskoj 0,51% (8) i Litvaniji 0,55% (9). Prema istraživanjima iz 2014.g. standardizovana stopa prevalencije u Srbiji iznosila je 0,35%, odnosno 0,16% za muškarce i 0,51% za žene (10).

Sličan obrazac distribucije je uočen i za standardizovane stope incidencije, te su najviše registrovane u Severnoj Americi (22,5/100.000), Južnoj Aziji (20,7/100.000) i Zapadnoj Evropi (20,4/100.000), dok su najniže stope imale jugoistočna Azija (6,2/100.000), Okeanija (7,9/100.000) i zapadna podsaharska Afrika (8,5/100.000). Na osnovu dosadašnjih istraživanja uočavaju se razlike u epidemiološkim karakteristikama RA u zavisnosti od etničke i geografske distribucije.

Žene obolevaju dva do tri puta češće od muškaraca. Rizik od razvoja RA iznosi 3,6% za žene i 1,7% za muškarce (11). Globalna stopa prevalencije procenjena u periodu 1990-2020.godina iznosi 293,5/100.000 za žene i 119,8/100.000 za muškarce (5).

Incidencija bolesti je najviša kod osoba između 35 i 50 godina i povećava se sa starenjem. Razlika u riziku od obolevanja između polova se smanjuje posle pedesete godine života (12). Stopa prevalencije specifična za godine života dostigla je vrhunac u dobi od 75-79 godina 2020.g. i iznosi 828,2/100.000 (5).

Dosadašnje studije ukazuju na nelinearnu povezanost na regionalnom nivou između standardizovane stope godina života korigovane u odnosu na nesposobnost (Disability-adjusted life year-DALY) i sociodemografskog indeksa. Uočeno je da je standardizovana stopa najniža na nivou sociodemografskog indeksa od 0,43, i da se povećava povremeno sa njegovim povećanjem (13). Za razliku od drugih visokorazvijenih zemalja samo je u SAD zabeležen porast opterećenja RA izraženo u DALY između 1990. i 2017.godine uprkos konstatno visokom sociodemografskom indeksu. U 2020.godini globalni DALY za sve uzraste za RA iznosi 3,06 miliona što čini 0,1% ukupnog globalnog DALY. Standardizirana globalna DALY stopa za RA procenjena 2020. godine je 36,4/100 000 stanovnika, i nije bilo značajne promene između 1990. i 2020. godine kada je u pitanju starosno standardizirana DALY stopa. Međutim, nađene su

određene regionalne razlike tako da Severna Afrika i Bliski istok beleže porast od 27,8% od 1990. do 2020. godine (5).

Stopa mortaliteta kod pacijenata sa RA je oko 1,5 puta veća nego u opštoj populaciji, što očekivano preživljavanje pacijenata sa RA smanjuje za 3-10 godina (14). Međutim, globalna stopa smrtnosti standardizovana po godinama života se smanjila za oko 23,8% između 1990. i 2020. godine i iznosi 0,5/100.000 stanovnika. Najveći pad u broju smrtnih slučajeva od RA je registrovan u zemljama sa visokim prihodima i iznosi oko 43,8%, dok je istovremeno registrovan porast globalne stope smrtnosti u centralnoj Aziji, istočnoj Evropi i zapadnoj podsaharskoj Africi (5). Pad stope mortaliteta je najverovatnije zbog ranije postavljene dijagnoze, novih strategija lečenja i bolje kontrole bolesti.

Predviđa se da će do 2050. godine u svetu biti oko 31,7 miliona obolelih od RA od čega će 68,7% biti ženskog pola (5). S obzirom da se očekuje povećanje prevalencije do 2050. godine, što za posledicu može imati veliko opterećenje zdravstvenog sistema, od velikog značaja bi bilo povećanje svesti o važnosti rane dijagnoze i adekvatnog lečenja pacijenata sa reumatoidnim artritismom.

1.1.2 Etiologija

Etiologija RA još uvek nije potpuno poznata (15). Dosadašnja istraživanja ukazuju da RA nastaje kod genetski predisponiranih osoba delovanjem različitih faktora rizika iz spoljašnje sredine kao što su zagađenje vazduha, pušenje, neadekvatna ishrana praćena gojaznošću, kao i infekcije izazvane određenim bakterijama i virusima.

Uticaj genetskog faktora na razvoj RA procenjen dosadašnjim naučnim studijama je oko 50% (16). Nasledna predispozicija je kod seropozitivnog RA zastupljena 40-65%, a kod seronegativnog svega 20% (17). Istraživanje u Velikoj Britaniji je pokazalo da je ukupna stopa podudarnosti pojave RA kod monozigotnih blizanaca oko 15% a kod dizigotnih 5% (18). Jedini genetski region koji je povezan sa RA je glavni kompleks histokompatibilnosti klase II (MHC II) (19). Zajednički epitop je specifična aminokiselina kodirana nekim alelima HLA-DR lokusa, posebno HLA-DRB1*01 i HLA-DRB1*04, koji su povezani sa rizikom od razvoja RA (19). Najznačajniji faktor rizika predstavlja redosled aminokiselina u III-em hipervarijabilnom regionu MHC klase II (HLA-DR4). Dosadašnjim ispitivanjima je nađeno da je 70% bolesnika sa RA HLA-DR4 pozitivno u odnosu na 25% ispitanika u kontrolnoj grupi. Drugi genetski faktori koji se spominju u etiologiji RA su: HLA-DR1, peptidil arginin dezaminaza-4 (PAD-4) koja dovodi do pojačane citrulinizacije, STAT4, PTNP22 i CTLA4 koji učestvuju u aktivaciju T limfocita. Novi lokusi rizika za RA se i dalje otkrivaju, uključujući polimorfizam za interleukin-10 (20), IL1B (21), T ćelijski imunoglobulin i domen mucina 3 (TIM-3) (22). Trenutno je broj najčešćih genetskih varijacija SNPs (single nucleotide polymorphisms) povezanih sa RA preko 269 (23). Aleli za tirozin ne-receptorski fosfatni protein tip 22 (engl. protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22, PTPN22), aleli povezani sa humanim leukocitnim antigenom D (HLA-DR) (24) i receptor faktora nekroze tumora povezan sa faktorom 1 i komponentom komplementa 5 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 1/complement component 5, TRAF1/C5) su glavni genetski faktori povezani sa ACPA (antitela na citrulinisane proteine) pozitivnim RA, dok je interferon regulatorni faktor 5 (interferon regulatory factor 5, IRF-5) udružen sa ACPA negativnim RA (25). Pored gena uključenih u nastanak RA, nađena je veza i određenih gena (HLA-DRB1, IL2RA, DKK1, GRZB, MMP9 i SPAG16) sa težinom RA (26).

Epigenetske studije su ukazale na značaj CD4+T helper ćelija i DNK metilacije i acetilacije histona u nastanku RA. DNK metilacija obezbeđuje mehanizme kroz koje faktori životne sredine mogu dovesti do promena u ćelijskoj aktivnosti. Tako je primećeno da je kod

pušača nivo metilacije bio viši kod osoba sa ACPA pozitivnim RA koji su nosici HLA-DRB1 alela nego kod onih koji nisu nosioci rizičnog alela. Ove promene u metilaciji nisu nađene kod nepušača (27).

Smatra se da infekcija, u prisustvu drugih faktora rizika može aktivirati brojne imunološke puteve i biti okidač za ispoljavanje RA. Od uzročnika se najčešće pominju virusi poput Epstein-Barr virusa, Cytomegalo virusa i Parvovirus B19 ali i mikoplazme i razni crevni mikroorganizmi. Bakterije u usnoj duplji, kao što je *Porphyromonas gingivalis* poseduje enzime koji mogu uzrokovati citrulinizaciju proteina (28). Kod pacijenata sa RA je nađena smanjena raznolikost crevne mikrobiote u poređenju sa opštom populacijom, dok je broj *Actinobacteria* povećan kod pojedinaca sa RA. Zanimljivo je da nivo crevne *Prevotella copri* izgleda predstavlja marker rane bolesti obzirom da je ova bakterija češća kod bolesnika sa novonastalim RA u odnosu na one sa lečenim RA ili one koji su bez bolesti (29). Peptidi dva nova autoantigena sa sekvencom homolognom sa peptidima *Prevotella* i drugih crevnih bakterija su bile izolovane iz HLA-DR molekula pacijenata sa RA ukazujući na vezu između životne sredine, autoimunosti i bolesti (30). Svi ovi infektivni činioci mogu imati važnu ulogu u fenomenu poznatom „antigenska mimikrija“.

Brojne studije su istakle pušenje cigareta kao važan faktor rizika za razvoj RA (31). Interakcija između zajedničkog epitopa i pušenja može povećati rizik za >20 puta u poređenju sa nepušačima koji nisu nosioci zajedničkog epitopa (32). Primećeno je da pušenje utiče na reuma faktor (RF) ili ACPA pozitivan RA (33), i nema ili ima vrlo mali uticaj na ACPA negativni RA. Rizik od razvoja ACPA-pozitivnog RA je mnogo veći kod pušača koji nose HLA-DR beta 1 epitop alela (34). Dokazano je da pušenje dovodi do hipometilacije određenih DNK regiona, dok lečenje antireumatskim lekovima koji modifikuju tok bolesti (LMTB) indukuje hipermetilaciju istih regiona (35). Nije primećeno da postoji bilo koja povezanost između pasivnih pušača i rizika od razvoja RA (36). Pušači muškog pola imaju do tri puta veći rizik za razvoj reumatoidnog artritisa u odnosu na nepušače, dok je ovaj rizik kod strastvenih pušača, nezavisno od pola veći do 13 puta. (37). Nedavno su Regueiro et al. našli da kod pacijenata sa RA pušenje predstavlja najjači faktor rizika za prisustvo trostruke seropozitivnosti (RF, ACPA i anti-karbamil proteinska antitela), a naročito je povezano sa prisustvom RF kod pacijenata sa pozitivnim jednim ili oba autoantitela (38). Pušenje utiče i na nivo proinflamatornih citokina, a samim tim i na veću aktivnost RA.

Pored pušenja nađeno je da i neki zagađivači vazduha mogu imati ulogu u patogenezi RA. Studija preseka pokazala je da izlaganje finim česticama (Particulate matter, PM 2.5) predstavlja nezavisan prediktor za ACPA titar (39). Ovaj rezultat je bio potvrđen meta-analizom koja je pokazala da izloženost ozonu i blizina velikim prometnim putevima predstavlja faktore rizika za razvoj RA (40). Od ranije je poznato da izloženost silicijumovoj prašini utiče na RA i to uglavnom kod ACPA pozitivnih pacijenta. Hronična izloženost silicijum dioksidu može dovesti do reumatoidne pneumokonioze, poznate kao Caplanov sindrom.

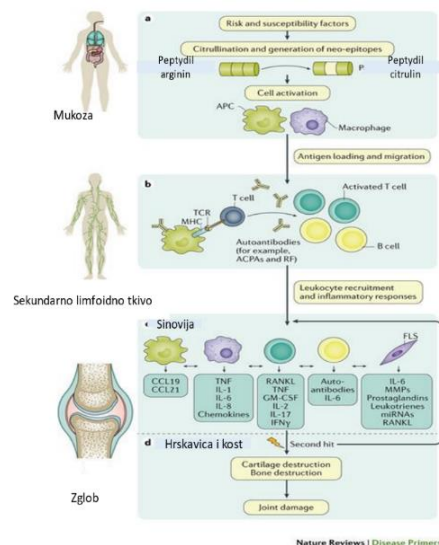
Način ishrane kao etiološki faktor je takođe ispitivan tokom vremena. Postoje dokazi da periodi posta i vegetarijanska ishrana, tj izbegavanje crvenog mesa, povećan unos voća kao i konzumacija masne ribe može smanjiti rizik od razvoja RA (41). Ishrana sa visokim sadržajem masti može da podstakne razvoj proinflamatorne crevne mikrobiote, redukujući kratkolančane masne kiseline (short-chain fatty acids, SCFA) mikroba pacijenata sa RA. One imaju sposobnost da aktiviraju regulatorne B ćelije (Bregs), koje oslobađaju IL-10 sa posledičnom inhibicijom germinalnog centra B ćelija i plazmablastne diferencijacije utičući tako na proizvodnju autoantitela (40). Meta-analiza koja je uključivala 13 kohortnih studija je pokazala da postoji korelacija između indeksa telesne mase (body mass index, BMI) i povećanog rizika od razvoja bolesti, s tim da je veća povezanost nađena kod žena nego muškaraca. Prema rezultatima ove studije gojaznost može biti cilj primarne prevencije RA (42). Generalno, žene imaju dva do tri puta veću verovatnu da razviju RA od muškaraca (43). Veća učestalost RA kod žena se pripisuje

delimično stimulativnom efektu estrogena na imuni sistem, međutim uloga hormonalnih faktora u razvoju RA ostaje kontroverzna (44). Primećeno je da trudnoća dovodi do remisije bolesti, a abortus i porođaj do egzacerbacije bolesti, dok nuliparitet često povećava rizik za nastanak reumatoidnog artritisa.

Pošto se i dalje ne zna koji od navedenih faktora ima primarnu ulogu, smatra se da kod genetski predisponiranih osoba, svaki od njih može biti okidač u nastanku reumatoidnog artritisa.

1.1.3 Patologija i patogeneza

Patogeneza reumatoidnog artritisa počinje nekoliko godina pre kliničkog ispoljavanja bolesti. Najraniji događaj u patogenezi RA je aktivacija urođenog imunskog odgovora, koji podrazumeva aktivaciju dendritičnih ćelija egzogenim i autolognim antigenima (slika 1) (45). Nakon citrulinacije ili drugih post-translacionih modifikacija (acetilacije ili karbamilacije), 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 (46). Značajan serološki marker je reumatoidni faktor (RF) koji predstavlja antitelo na Fc fragment imunoglobulina G (IgG). Antitelo koje ima veću specifičnost za RA je antitelo na citrulisane peptide i proteine (ACPA). Pored ACPA i RF u patogenezi RA učestvuju i druga autoantitela, npr na kolagen tip 2, glukoza-6-fosfat izomerazu, proteoglikane, nukleusne antigene i druge antigene.



Slika 1. Mehanizmi uključeni u inicijaciju i progresiju reumatoidnog artritisa.

APC - antigen prezentujuća ćelija; FLS – sinoviociti slični fibroblastima; ACPA - antitelo na citrulisane peptide; CCL19 - CC-hemokin ligand 19; CCL21, CC-hemokin ligand 21; GM-CSF - faktor stimulacije granulocitno-makrofagne kolonije; MHC - glavni kompleks histokompatibilnosti; miRNA - mikroRNA; MMP - matriks metaloproteinaza; RANKL - receptorski aktivator za nuklearni faktor κ B ligand; RF - reumatoidni faktor; TCR - T ćelijski receptor; TNF - faktor nekroze tumora (Izvor: Smolen, J., et al. Rheumatoid arthritis. Nat Rev Dis Primers 4, 2018)

Skoro istovremeno sa dešavanjima u mukozi, dolazi do ekspanzije plazmoblasta, posebno onih koji stvaraju IgA ACPAs izotip, tako da se ACPA, RF i anti karabamilovani peptidi mogu naći čak desetak godina pre pojave bolesti. (47,48).

Iako je RA sistemska bolest i različiti imunološki događaji se dešavaju izvan zglobova, na mukoznim površinama i primarnim limfoidnim tkivima, osnovni patološki proces se dešava u sinoviji zglobova. Zdravu sinoviju čini intima koja sadrži jedan do dva sloja ćelija i subintima koja je acelularna i sastoji se od krvnih sudova, adipocita i nervnih završetaka. Intima se sastoji od dve vrste ćelija, sinoviocita sličnih makrofagima (tip A) i sinoviocita sličnih fibroblastima (tip B). Intima nema bazalnu membranu, tako da je propusna i omogućava slobodan transport ćelija i proteina u sinovijalnu tečnost.

Dve najvažnije patogenetske promene koje se dešavaju u sinoviji bolesnika sa RA su povećanje intime usled hipertrofije i aktivacije oba tipa sinoviocita, koji su izvor citokina i proteaza. Sinoviociti slični makrofazima proizvode različite proinflamatorne citokine, interleukine 1 i 6 (IL-1, IL-6), faktor nekroze tumora (TNF) i druge. Iako sinoviociti slični fibroblastima (FLS) sekretuju IL-6, njihova najznačajnija osobina je proizvodnja ogromnih količina matriks metaloproteinaza (MMP) i medijatora malih molekula kao što su prostaglandini i leukotrieni (49). Sinoviociti slični fibroblastima su odgovorni za oštećenje hrskavice i mogu migrirati sa zgloba na zglob učestvujući u propagaciji bolesti. Mehanizam kojim se objašnjava tako agresivan fenotip FLS-a nije poznat, ali se smatra da određenu ulogu ima poremećaj u strukturi ili regulaciji gena koji kodiraju tumor supresor p53 (TP53), sentrin-specifična proteaza 1 (SENP1) i homolog fosfataze i tenzina (PTEN). Drugi patogenetski proces predstavlja infiltracija adaptivnih imunih ćelija u sinoviju. Otprilike polovina tih ćelija su CD4+ memorijske T ćelije koje mogu difuzno infiltrirati tkivo ili u 15–20% pacijenata formiraju ektopične germinativne centre u kojima zrele B ćelije proliferišu, diferenciraju se i proizvode antitela. Pored T ćelija prisutne su i B ćelije, plazmablasti i plazma ćelije, od kojih mnoge proizvode RF ili ACPA antitela. Antigen-prezentujuće folikularne dendritske ćelije, makrofazi i mastociti takođe se distribuiraju kroz sinovijalnu podlogu, i na kraju, sinovija se postepeno transformiše u invazivno tkivo koje je poznato kao panus.

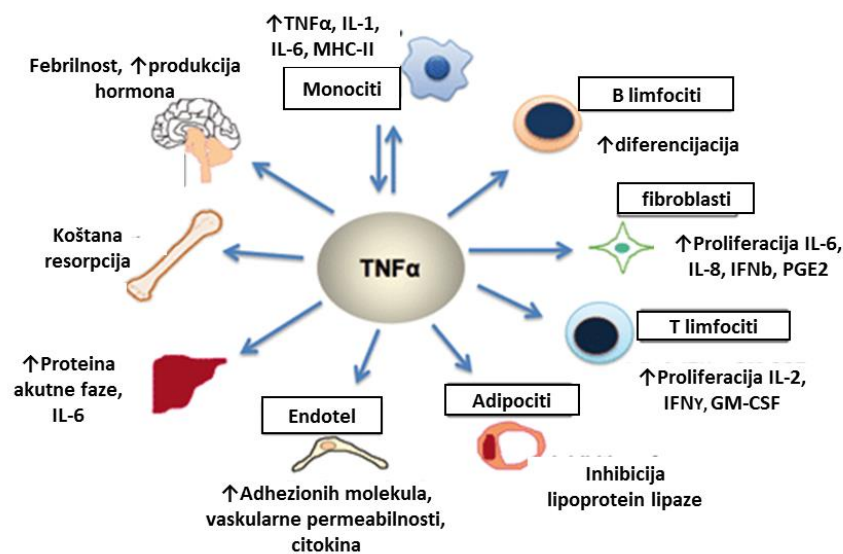
Angiogeneza je ključni proces u formiranju i održavanju panusa jer invazija hrskavice i kosti zahteva povećano snabdevanje krvlju (50). Mnogi pro-angiogeni faktori su prisutni u sinovija pacijenta sa RA, ali endotelni faktor rasta (vascular endothelial growth factor, VEGF) koji je selektivni mitogen endotelnih ćelija i induktor vaskularne permeabilnosti, ima ključnu ulogu u razvoju novih krvnih sudova (50). Nakahara sa saradnicima je u svom istraživanju našao da u kultivisanim sinovijalnim fibroblastima pacijenata sa RA, IL-6, u prisustvu receptora sIL-6R i u sinergiji sa IL-1b i TNF-a, indukuje proizvodnju VEGF-a, dok terapija anti-IL-6R monoklonskim antitelom značajno smanjuje njegovu produkciju (51).

Makrofazi, neutrofilii (posebno u sinovijalnoj tečnosti) i mastociti takođe doprinose oštećenju zglobova preko oslobađanje citokina i MMP. Makrofazi oslobađaju citokine koji aktiviraju susedne FLS, T ćelije i dendritične ćelije koje opet proizvode dodatne citokine i tako učestvuju u aktivaciji drugih ćelija. Smatra su da su dominantne ćelije u razgradnji hrskavice kadherin-11 pozitivne FLS, koje proizvode proteaze, pre svega MMP kao što su kolagenaze i stromelizine (52).

Do koštanih erozija dolazi i aktivacijom osteoklasta preko receptora aktivatora za nuklearni faktor kapa-B (RANK) ligand (RANKL) kojeg proizvode T ćelije, zajedno sa TNF, IL-6 i IL-1 koje oslobađaju makrofazi i FLS u sinoviji (53). RANKL ekspresija je regulisana pro-inflamatornim citokinima (TNF-a, IL-1, IL-6 i IL-17), međutim faktor stimulacije rasta kolonije makrofaga (macrophage colony-stimulating factor, MCSF), IL-6 i IL-11 takođe mogu aktivirati osteoklaste putem mehanizma nezavisnog od RANKL (54). Koštani matriks mogu razgraditi osteoklasti i proizvodnjom proteaza, uključujući katepsin K, u zakiseljenom lokalnom mikrokruženju (55). Međutim, oštećenje zglobova potencijalno pokreće i ACPA tako što deluje

sa citrulizovanim peptidima (citrulinirani vimentin) na površini osteoklasta i prekursora osteoklasta, što dovodi do njihovog sazrevanja i aktivacije.

U sinovitisu ključnu ulogu ima široka citokinska mreža koja deluje proinflamatorno i podstiče oštećenje tkiva. Faktor nekroze tumora alfa (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) je plejotropni citokin i jedan od najznačajnijih proinflamatornih citokina koji učestvuje u aktivaciji leukocita, proizvodnji MMP, angiogenezi i nastanku bola (Slika 2). On se još naziva i regulatornim citokinom s obzirom da podstiče produkciju drugih proinflamatornih citokina kao što su IL-1, IL-6, IL-8 i GM-CSF. Održavanju zapaljenja TNF- α doprinosi i autokrinim dejstvom na monocitno/makrofagne ćelije stimulišući sopstvenu produkciju.

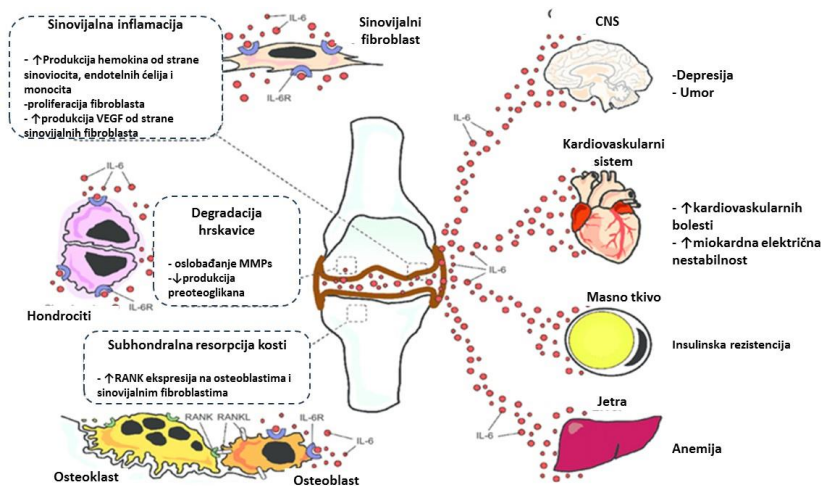


Slika 2. Spektar dejstva TNF- α . MHC – glavni histokompatibilni kompleks, IFN - interferon, PGE - prostaglandin, IL - interleukin, GM - granulociti-makrofagi, CSF – faktor stimulacije kolonija (Izvor: Eigler, A., et al. Immunol. Today. 1997.)

Kasnije studije su ukazale na značaj interleukina 6 (IL-6) i postojanje široke varijabilnost u hijerarhiji citokina kod pacijenata sa RA. Ono što IL-6 čini posebno interesantnim je činjenica da mnogi citokini deluju na ciljne ćelije blizu mesta njihovog lučenja (56), dok IL-6 može da ispolji svoje efekte i na udaljenim mestima putem trans-signalizacije izloženih receptora i na taj način učestvuje u patogenezi ekstraartikularnih manifestacija (Slika 3).

Klasični mehanizam signalizacije se odvija preko proteinskog kompleksa na membrani, koji se sastoji od nesignalnog IL-6R i dva signal-prenosnika glikoproteina 130 (gp130) (57). Trans-signalizacija IL-6 uključuje i solubilni IL-6 receptor (sIL-6R) kome nedostaje transmembranska i citoplazmatska komponenta. Kako je IL-6R konstitutivno izražen na relativno malo tipova ćelija, trans-signalizacija povećava opseg ćelija koje reaguju na IL-6. Primer takvog mehanizma dejstva su npr. endotelne ćelije i sinoviociti koji ekspimiraju gp130, ali ne i IL-6R, i na taj način mogu da reaguju na IL-6 kada je prisutan sIL-6R (57). Trans-signalizacija IL-6 igra značajnu ulogu u inflamatornim poremećajima regrutovanjem inflamatornih mononuklearnih ćelija putem sekrecije hemokina, i regulacijom ekspresije faktora

koji povećavaju koloniju pre-B ćelija (58). Interleukin-6 zajedno sa transformišućim faktorom rasta beta (TGF- β), IL-21, IL-23, IL-1 β i TNF- α je odgovoran za diferencijaciju naivne T ćelije u Th17 ćelije (59), koje igraju značajnu ulogu u sinovitisu i patogenezi mnogih inflamatornih i autoimunih bolesti, uključujući i RA.



Slika 3. Uloga IL-6 u patogenezi oštećenja zglobova i ekstraartikularnim manifestacijama RA.

IL-6 - interleukin-6; IL-6R - interleukin-6 receptor; veGF - faktor rasta vaskularnog endotela; MMPs - matriks metaloproteinaza; RANK - receptor aktivator za nuklearni faktor κ B; RANKL -, receptor aktivator za nuklearni faktor- κ B ligand (Izvor: Lazzarini PE, et al. Drug Des Devel Ther. 2016).

Značajan uticaj IL-17 na brojne puteve i efektorske ćelije u RA se vidi putem ekspresija IL-17 receptora (IL-17R) na brojnim ćelijama kao što su neutrofilima, fibroblastima, endotelne i epitelne ćelije (60). Osteoklasti indukovani ACPA, oslobađaju IL-8 koji podstiče regrutaciju neutrofila do sinovijalne tečnosti i pokreće niz kaskadnih odgovora u ranoj fazi bolesti. Mnogi citokini, uključujući familiju IL-6, interferone, IL-15 i IL-7, nakon vezivanja za njihove površinske receptore aktiviraju Janus kinaze (JAK). JAK inhibitori, posebno JAK1 inhibitori, sprečavaju aktivaciju signal transdukcije i aktivatora transkripcije (STAT) u sinoviji što ih čini efikasnim lekovima u lečenju RA (61).

Nivo endogenih inhibitora kao što su antagonist IL-1 receptora, rastvorljivi TNF receptori, IL-10, IL-4, IL-13 i IL-35, oslobođeni od strane makrofaga, neutrofila i/ili fibroblasta, je nedovoljan za smanjenje zapaljenskog odgovora. Pretpostavlja se da glavnu ulogu u patogenezi RA može imati neravnoteža u produkciji pro i anti-inflamatornih citokina i citokin-neutrališućih faktora (62).

Patogeneza vanzglobnih manifestacija RA je manje jasna zbog nedostatka sinovijalnog tkiva. U sinoviji imamo Th1 ćelijski odgovor, dok u perifernoj krvi bolesnika sa RA postoji populacija CD4+ T limfocita koji nemaju površinski CD28 molekul (CD4 CD28 nul T limfocit). Smatra se da ovi T limfociti sa svojim visokim proinflamatornim potencijalom imaju značajnu ulogu u patogenezi ekstraartikularnih manifestacija RA, posebno vaskulitisa (63). Za pojavu ekstraartikularnih manifestacija odgovorni su i proinflamatorni citokini među kojima se ističu IL-6 i TNF- α koje odlikuju mnogobrojni sistemski efekti. Pored ćelijskog imuniteta u patogenezi vanzglobnih manifestacija značajnu ulogu ima i humoralni imunitet.

B limfociti doprinose patogenezi RA ne samo putem prezentacije antigena, nego i kroz stvaranje antitela, autoantitela i citokina (TNF- α , IL-6, limfotoksin), formiranjem imunskih kompleksa i aktivacijom kaskade komplementa (45). Posebno su interesantni B limfociti koji na

svojoj površini imaju visoko eksprimirane CD20 i CD22 molekule. Smatra se da glavnu ulogu u transformaciji B limfocita u plazmocite ima IL-6. Glavna antitela, RF i antitela na citrulisane peptide (ACPA) predstavljaju negativne prognostičke faktore, odnosno često su udruženi sa agresivnim formama bolesti, vanzglobnim manifestacijama i ranim radiografskim oštećenjima (64).

1.1.4 Klinička slika

Glavno obeležje RA je simetrični, periferni poliartritis koga odlikuje otok sinovijalnog zgloba koji je obično praćen jutarnjom ukočenošću i palpatornom osetljivošću. Tipični zglobovi zahvaćeni u RA su prvenstveno metakarpofalangealni zglobovi i proksimalni interfalangealni zglob šaka i stopala, zatim ručni, skočni zglob, lakat, rame, koleno i kuk (65). Postoji odsustvo zahvata distalnih interfalangealnih zglobova i aksijalnih zglobova sa izuzetkom C1–C2 pršljenskih tela, međutim u RA mogu biti zahvaćeni svi periferni zglobovi. Mnoga oboljenja imitiraju RA, naročito u ranoj fazi bolesti što otežava postavljanje dijagnoze. Tu spadaju artritis u sklopu Lajmske bolesti, virusni artritis, periferni spondiloartritis, psorijatični artritis, metaboličke bolesti, bolesti vezivnog tkiva i osteoartritis.

Početak bolesti je obično postepen, ali može da bude i različit. Kod 55-65% obolelih bolest se ispoljava nespecifičnim tegobama nedeljama ili mesecima dok u manjem broju bolesnika se javlja akutni poliartritis praćen opštom simptomatologijom (malaksalost, subfebrilnost, limfadenopatija). Ponekad bolest počinje kao oligoartikularna forma, ali vremenom dolazi do ispoljavanja simetričnog poliartritisa. Ređe se početak bolesti može videti u vidu monoartritisa, reumatične polimialgije, palindromskog reumatizma, ili prisustva nekih vanzglobnih manifestacija bolesti. Jutarnja ukočenost u RA je dugotrajna, traje duže od 1/2h, zavisi od stepena zapaljenja sinovije i predstavlja koristan i praktičan parametar za procenu aktivnosti bolesti.

Tok bolesti je nepredvidiv, ali uglavnom progresivan. Retke su spontane remisije bolesti (5-10% bolesnika), i to naročito posle 3-6 meseci od početka bolesti. Radiografske promene na kostima u vidu erozija se mogu videti u 70% slučajeva već u prve dve godine bolesti. Dužina trajanja zapaljenja je važnija od intenziteta zapaljenja, jer više utiče na težinu oštećenja zglobova. Pored dužine trajanja zapaljenja postoje i drugi nepovoljni prognostički faktori koji utiču na težinu bolesti. To su muški pol, visok titar antitela i RF, prisustvo reumatoidnih čvorića, erozivne promene u ranoj fazi bolesti i drugi, koji mogu da utiču i na odluku o načinu lečenja (66).

Reumatoidni artritis kao sistemska bolest može dovesti do brojnih vanzglobnih manifestacija, odnosno zahvata i drugih organskih sistema (koža, oči, pluća, srce i dr.) (Tabela 1) Vanzglobne manifestacije mogu da se jave u oko 17,8 - 40,9% pacijenata sa RA bilo kada tokom bolesti, dok se ozbiljne manifestacije javljaju u 1,5 - 21,5% pacijenata (67). U nastanku sistemskih manifestacija značajnu ulogu igraju reaktivni akutne faze upale kao što su C reaktivni protein (CRP), hepcidin, serumski amiloid A, haptoglobin i fibrinogen (68,69). Smatra se da IL-6 ima najveći efekat na nivo proteina akutne faze, međutim i drugi citokini kao što su TNF-a, IL-1, IFN-g i TGF- β 1 imaju značajnu ulogu u tom procesu (66).

Tradicionalni faktori rizika ne mogu da objasne tri puta veću učestalost kardiovaskularnih bolesti (KVB) kod pacijenata sa RA u odnosu na opštu populaciju (70). Veliki broj istraživanja je pokazao da sistemska inflamacija u RA dovodi do brojnih proaterogenih promena (71). Citokini iz sinovije, IL-6, TNF-a, i IL-1 utiču na funkciju drugih tkiva (npr masnog tkiva, mišića, jetre i endotela) i dovode do dislipidemije, inzulinske rezistencije, povećane oksidativne aktivnosti i endotelne disfunkcije (71).

Tabela 1. Vanzglobne manifestacije reumatoidnog artritisa

Organ/sistem	Vanzglobne manifestacije
Očne manifestacije	Sika sindrom, keratokonjunktivitis sika, skleritis, episkleritis
Pleuropulmonalne manifestacije	Pleuritis, pleuralni izliv, intersticijalna bolest pluća, reumatoidni čvorići u plućima
Kardiovaskularne manifestacije	Perikarditis, miokarditis, valvularna bolest, aritmije, ishemijska bolest srca, hiperlipidemija, hiperglikemija, arterijska hipertenzija
Bubrežne manifestacije	Lekovima indukovana bolest bubrega, sekundarna amiloidoza, mezangijalni glomerulonefritis, intersticijalni nefritis
Gastrointestinalne manifestacije	Ishemija creva
Kožne manifestacije	Reumatoidni čvorići, vaskulitis malih krvnih sudova, splinter hemoragije, digitalne gangrene, ulceracije, Raynaud fenomen
Neurološke manifestacije	Mononeuritis multiplex, hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija, karpal tunel sindrom, periferna neuropatija
Limfni sistem	Limfadenopatija
Sistemske manifestacije	Febrilnost, gubitak u telesnoj težini

Izvor: Prete M et al. Autoimmun Rev. 2011.

Anemija je posle KVB najčešća sistemska manifestacija RA, koja se češće javlja tokom ranog stadijuma bolesti (72). Glavnu ulogu u nastanku anemije igra IL-6 koji indukuje proizvodnju hepcidina iz hepatocita, negativnog regulatora metabolizma gvožđa, dovodeći vrlo brzo do hipoferemije (73). Praktično, nivo hemoglobina je u obrnutoj korelaciji sa nivoom IL-6 (74). Osteoporoza je uobičajena sistemska manifestacija RA. Dosadašnja istraživanja glavnu ulogu u nastanku osteoporoze u RA pripisuju IL-6 (75). Zatim kod pacijenata sa RA postoji visoka stopa depresije i umora (76). Nađena je povezanost kortikotropin-oslobađajućeg hormona, glavnog regulatora osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda (HPA) i sveukupnog nivoa stresa, sa distimijom, razdražljivošću, umorom, i depresijom. Disregulacija HPA osovine je delom uzrokovana oslobađanjem različitih citokina, IL-6, TNF-a i IL-1 (77).

Reumatoidni čvorići i vaskulitis se obično nalazi kod težih oblika RA, tako da se u eri savremene terapije znatno ređe viđaju. Intersticijska bolest pluća je posle kardiovaskularnih bolesti jedna od najtežih vanzglobnih manifestacija RA, sa prosekom preživljavanja pacijenata od oko tri godine (78). Incidencija intersticijske bolesti pluća godinama raste (4/1.000 pojedinaca godišnje u 2010..g.), što se delom može objasniti većom svešću lekara i mogućnošću dijagnostike (79). Reumatoidni artritis takođe može biti praćen sekundarnim Sjogrenovim sindromom, a hronični zapaljenski proces može dovesti do sekundarne amiloidoze i razvoja limfoma. Vanzglobne manifestacije i komplikacije bolesti mogu biti smanjene ili izbegnute ranim i efikasnim lečenjem RA (80,81).

1.1.5. Dijagnoza

Postaviti dijagnozu RA nije uvek jednostavno i vrlo često zahteva individualizovan pristup. Iako nema dijagnostičkih kriterijuma, postoje klasifikacioni kriterijumi koji uključuju kliničke manifestacije i serološke testove. Razlozi za nedostatak dijagnostičkih kriterijuma za RA nisu samo posledica kliničke heterogenosti bolesti već i potencijalnih posledica pogrešne dijagnoze. Klasifikacioni kriterijumi namenjeni su stratifikaciji pacijenata sa sličnim kliničkim karakteristikama, što znači da ne obuhvataju sve pacijente. Visoka specifičnost, ali niska senzitivnost razlikuje klasifikacione od dijagnostičkih kriterijuma.

Kriterijumi koji su se dugo koristili za klasifikaciju RA predstavljeni su 1987.g. od strane Američkog udruženja reumatologa (American College of Rheumatology, ACR) (82). Ovi kriterijumi su klasifikacioni za bolesnike sa već ispoljenom bolešću, dok im se senzitivnost i specifičnost smanjuje u ranom stadijumu RA ili u slučajevima sa atipičnim početkom.

Tabela 2. ACR klasifikacioni kriterijumi (1987g.) za postavljanje dijagnoze reumatoidnog artritisa.

1) Jutarnja ukočenost	Jutarnja ukočenost u i oko zgloba, koja traje najmanje 1h pre maksimalnog oporavka
2) Artritis najmanje 3 zglobova	Otok mekog tkiva ili izliva (ne koštana hipertrofija) u najmanje 3 zglobne površine, utvrđen od strane lekara, na pregledu ili prema podacima istorije bolesti (PIP, MCP, RC, lakat, koleno, TC i MTP)
3) Artritis na šakama	Najmanje jedno područje na šakama zahvaćeno artritisom: PIP, MCP ili RC
4) Simetrični artritis	Istovremeni zahvat istih zglobnih područja na obe strane tela (PIP, MCP i MTP zglobovi mogu biti bez apsolutne simetrije)
5) Reumatoidni čvorovi	Potkožni čvorovi koji su prisutni na koštanim prominencijama ili ekstenzornim površinama, ili na jukst-artikularnim područjima
6) Reumatoidni faktor	Pozitivan test na reumatoidni faktor
7) Radiografske promene	Radiografski verifikovane erozije i/ili peri-artikularna osteopenija na šakama i/ili ručnim zglobovima
Dijagnoza RA je postavljena ako su od 7 kriterijuma ispunjena 4	

PIP- proksimalni interfalangealni zglob, MCP- metakarpofalangealni zglob, RC- radiokarpalni zglob, TC- talokruralni zglob, MTP- metatarzofalangealni zglob

Kriterijumi 1-4 moraju biti prisutni najmanje 6 nedelja
Kriterijume 2-5 mora da potvrdi lekar

Poslednji ACR/EULAR 2010. kriterijumi su razvijeni za ciljnu populaciju koja ima najmanje jedan otečen zglob koji se ne može jasno objasniti drugom bolešću. Da bi se bolest klasifikovala kao RA potrebno je > 6 poena (83). U ranoj dijagnostici poseban značaj se daje magnetnoj rezonanci pomoću koje može da se vidi edem kosti i proliferacija sinovije dosta pre radiografskih promena, međutim njena primena u svakodnevnoj praksi je ograničena. Mnogo pristupačniji metod je dopler ultrasonografija koja omogućava otkrivanje rane proliferacije sinovije i destrukciju hrskavice i subhondralne kosti. Međutim, ove metode vizuelizacije još uvek nisu ušli u zvanične dijagnostičke kriterijume. Zbog svega navedenog prioritet se daje anamnezi i kliničkom pregledu.

Tabela 3. EULAR klasifikacioni kriterijumi (2010g.) za postavljanje dijagnoze reumatoidnog artritisa

A) Zahvaćenost zglobova	1 veliki zglob	0
	2-10 velikih zglobova	1
	1-3 mala zglobova	2
	4-10 malih zglobova	3
	≥10 malih zglobova	5
B) Trajanje sinovitis	< 6 nedelja	0
	≥ 6 nedelja	1
C) Reaktanti akutne faze	Normalne vrednosti CRP i SE	0
	Patološke vrednosti CRP i SE	1
D) Serologija	Negativan RF i anti CCP At	0
	RF i/ili anti CCP At pozitivan u niskom titru, iznad gornje granice normalnih vrednosti, do najviše 3 x preko gornje granice normalnih vrednosti	2
	RF i/ili anti CCP At pozitivan u visokom titru, više od 3 x iznad gornje granice normalnih vrednosti	3

Posebno se ističe potreba otkrivanja bolesnika sa predkliničkim RA. Varijable korisne u skriningu za predklinički RA uključuju genetske i serološke faktore, faktore životne sredine i način života (uglavnom pušenje i parodontalna bolest). Identifikovano je više od 100 varijanti genetskog rizika za RA, ali sistemi bodovanja zasnovani na genetici su pokazali skromne rezultate, tako da je upotreba genetike za procenu rizika od razvoja RA ograničena (84). Serološki biomarkeri, kao što su autoantitela, omogućavaju identifikaciju osoba sa povećanim rizikom za razvoj RA. Dve trećine pojedinaca koji su bili ACPA pozitivni su posle 6-10 god. razvili RA (85). Međutim, iako prisustvo ACPA identifikuje grupu pojedinaca sa značajno povećanim rizikom od razvoja RA, verovatnoća razvoja RA kod neselektovanih ACPA pozitivnih osoba može se proceniti na samo 50%. Posttest verovatnoća se može povećati veoma visokim titrovima ACPA ili u kombinaciji sa RF.

Skrining programi za identifikaciju ranog inflamatornog artritisa su usmereni na različite populacije i bazirane su na različitim strategijama (86). Cilj je rana dijagnoza i rano lečenje. Prediktori za ispunjavanje klasifikacionih kriterijuma uključuju zahvaćenost većeg broja zglobova, ženski pol, stariju dob, prisustvo autoantitela, reaktante akutne faze upale i jutarnju ukočenost (87).

1.1.6. Procena aktivnosti bolesti

Reumatoidni artritis nije oboljenje kod koga laboratorijski parametri mogu da odražavati težinu bolesti, niti se merenjem određenog parametra može pratiti efikasnost terapije. Njegova patogeneza je složena i verovatno će biti teško pronaći pouzdan biomarker za praćenje težine bolesti. Trenutno najbolji biomarker za procenu težine RA je klinička aktivnost bolesti (88).

U literaturi se opisuju čak 63 merna sistema za procenu aktivnosti, ali se u svakodnevnoj praksi najčešće koristi modifikovani skor aktivnosti bolesti (Modified disease activity scor 28-mDAS28) pomoću kojeg ispitujemo bol i otok 28 zglobova (89). Važno je istaći da na DAS28 skor više utiče broj bolnih nego otečenih zglobova i da postoji značajan uticaj reaktanata akutne

faze, čak i u njihovim normalnim granicama (90). To sve za posledicu ima da u remisiji bolesti može biti prisutan veliki broj otečenih zglobova, što može dovesti do progresije oboljenja, jer postoji veća povezanost oštećenja sa otečenim nego sa bolnim zglobovima (91). Takođe, lekovi koji direktno utiču na reaktante akutne faze upale (inhibitori IL-6, IL-6R ili JAK), preuveličavaju stopu remisije i pogrešno sugerišu da su efikasniji od drugi lekova (85, 92). Aktivnost bolesti može biti efikasno procenjena i indeksom aktivnosti kliničkih bolesti (Clinical Disease Activity Index, CDAI) ili pojednostavljenim indeksom aktivnosti bolesti (Simple Disease Activity Index, SDAI). Oba indeksa koriste jednostavan zbir nekoliko varijabli bez preračunavanja ili modifikacije (93).

Za procenu funkcionalne sposobosti bolesnika koristi se modifikovani upitnik procene zdravstvenog stanja (modified Health assesment Questionnaire, mHAQ) (93). Vizuelna analogna skala (Visual Analogue Scale, VAS) služi za procenu opšteg zdravstvenog stanja kao i bola, a procena se radi od strane bolesnika i lekara.

Laboratorijske analize koje se koriste su sedimentacije eritrocita (SE), C-reaktivni peptid (CRP), reumatoidni faktor (RF), zatim ACPA antitelo kao i koncentracija proinflammatoryh citokina. Procena strukturnog oštećenja zglobova se vrši pomoću radiografije šaka i stopala. Na osnovu stepena promena na kostima (suženje zglobnog prostora, jukstaartikularna osteoporoza, erozije kosti, prisustvo subluksacija i luksacija, ankiloze) procenjuje se težina oboljenja. U cilju otkrivanja ranih promena na zglobovima neophodna je magnetna rezonanca pomoću koje se vidi edem kosti, kao i subklinički sinovitis. U svakodnevnoj praksi se koristi i ultrazvučni pregled zglobova.

Za procenu aktivnosti bolesti ACR i EULAR koriste i definisane Boolean kriterijume remisije, koji uključuju broj otečenih zglobova ≤ 1 , broj bolnih zglobova ≤ 1 , opštu procenu pacijenta od ≤ 1 cm i C-reaktivni protein < 1 mg/dl (94). Boolean remisijni kriterijumi se često ne ostvaruju jer zbog prethodnog oštećenja zglobova ili sekundarnih promene, procena bola po vizuelnoj analognoj skali je > 1 cm, dok zapaljenja možda i nema.

U kliničkim ispitivanjima, klinički odgovor se obično meri pomoću poboljšanja ACR kriterijuma, iako se sve više primenjuju i DAS28, SDAI i CDAI niska aktivnost bolesti, odnosno remisija. Poboljšanje od 20% (ACR20) je minimalni odgovor i odgovara razlici između aktivnog lečenja i placeba, odnosno predstavlja smanjenje od 50% u SDAI (ili CDAI). Umereno poboljšanje se zasniva na 50% poboljšanje (ACR50) i odnosi se na smanjenje od 70% u SDAI (ili CDAI) skoru, dok poboljšanje od 70% (ACR70) predstavlja pravi odgovor i odgovara većini pacijenata koji imaju nisku aktivnost bolesti, odnosno smanjenje od 85% u SDAI (ili CDAI) skoru (95).

Kod pacijenata sa aktivnim RA, aktivnost bolesti treba procenjivati svakih 1-3 meseca, a kada se postigne željeni cilj dovoljno je praćenje na šest meseci.

1.1.7. Terapija

Lekovi koji se koriste u lečenju reumatoidnog artritisa su nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), glukokortikoidi (GK) i lekovi koji modifikuju tok bolesti (LMTB).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi imaju antiinflamatorno i analgetsko dejstvo, ali ne menjaju tok bolesti i ne zaustavljaju oštećenje zglobova. U ranoj fazi bolesti najčešće se koriste kortikosteroidi, koji brzo i snažno smanjuju zapaljenski odgovor. Kortikosteroidi se koriste i kao "terapija premošćavanja" pri započinjanju bazične terapije tokom čekanja terapijskog odgovora.

Suzbijanje zapaljenog procesa zahteva primenu LMTB koji samim tim menjaju i tok bolesti (Tabela 4.) (96)

Tabela 4. Lekovi koji modifikuju tok bolesti

Sintetski LMTB	
<i>Konvencionalni sintetski LMTB</i>	
nepoznato dejstvo:	metotreksat, sulfasalazin, hlorokin, hidroksihlorokin i soli zlata
na određeno ciljno mesto:	leflunomid
<i>Ciljani sintetski LMTB</i>	
Janus kinase 1 (JAK1) i JAK2:	baricitinib
JAK1, JAK2 i JAK3:	tofacitinib
Bioški LMTB	
<i>Bioški originalni LMTB</i>	
na TNF-a:	adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab i infliximab
na IL-6 receptor:	tocilizumab i sarilumab
na IL-6a:	clazakizumab, olokizumab i sirukumab
na CD80 i CD86	abatacept
<i>Biosimilari LMTB</i>	

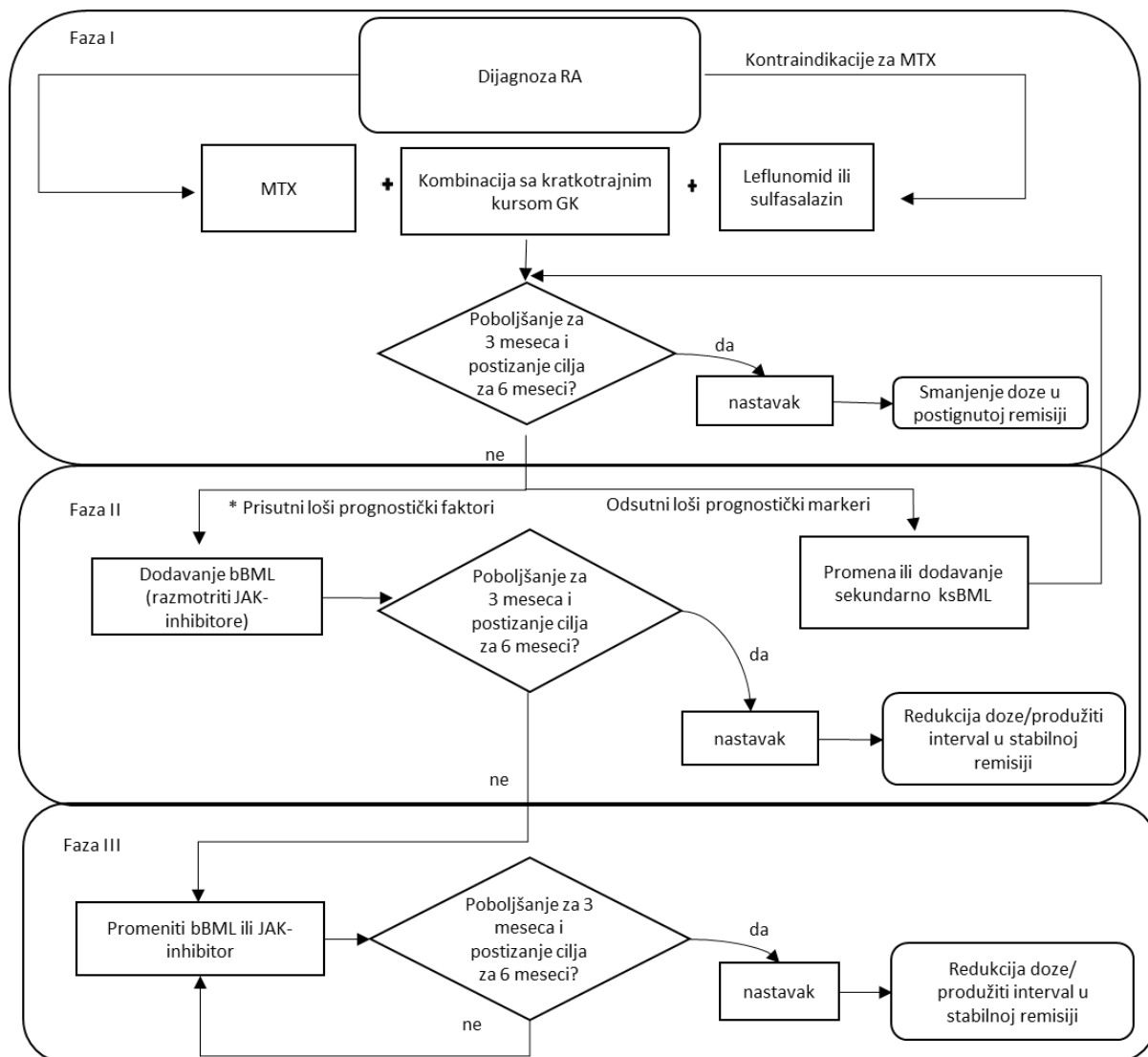
LMTB-lekovi koji modifikuju tok bolesti, CD-klastar diferencijacije (Izvor Smolen, J.S. et al. Ann. Rheum. Dis. 2014.

Lekovi koji modifikuju tok bolesti mogu biti sintetski (mali hemijski lekovi) i bioški (monoklonska antitela ili receptorska tela). Dejstvo bioških LMTB je velikom specifičnošću usmereno na solubilne ekstraćelijske i ćelijske membranske proteine. Bioški LMTB mogu biti originalni bioški lekovi ili njihovi biosimilari.

Sintetski LMTB se mogu podeliti na konvencionalne sintetske lekove (kao što je metotreksat), i ciljane sintetske LMTB koji deluju na specifične molekule unutar ćelija. Konvencionalni sintetski LMTB koji se koriste za lečenje RA su: antimalarici (hlorohin i hidroksihlorohin), sulfasalazin (SSZ), leflunomid (LEF), azatioprin (AZA), ciklosporin A i metotreksat (MTX). Nakon više decenija kliničke primene metotreksat i dalje ostaje jedan od najefikasnijih lekova, ili tzv. "zlatni standard" u terapiji RA. Poznato je da ima antiinflamatorno i imunomodulatorno svojstvo kao i dobar „cortico-sparing“ efekat.

EULAR-ove preporuke iz 2022.g. sugerišu da lečenje RA treba započeti primenom MTX uz kratkotrajno davanje GK (97). Dozu MTX treba brzo povećati do optimalne doze (25 mg jednom nedeljno) uz folnu kiselinu za ublažavanje ili sprečavanje neželjenih događaja.

Svi dosadašnji podaci ukazuju da prva strategija lečenja u ranom RA, kombinacija MTX uz kratkotrajnu primenu GK dovodi do stroge remisije u ~25% pacijenata u roku od šest meseci, uz sličan ili čak veći procenat postizanja niske aktivnosti bolesti. Rezultati dobijeni primenom MTX uz GK se ne prevazilaze ni kombinacijom dva do tri konvencionalna sintetska LMTB (ksLMTB) uz GK (98, 99), niti upotrebom anti-TNF inhibitora sa MTX (100). NORD-STAR studija je takođe pokazala superiornost terapije GK uz ksLMTB tj. nijedan bioški LMTB uz MTX ne pokazuje veću kliničku korist u odnosu na GK uz MTX (101). Kada postoje kontraindikacije za primenu MTX, alternativni ksLMTB su sulfasalazin ili leflunomid (Slika 4).



Slika 4. Faze lečenja reumatoidnog artritisa (RA). bBML, biološki bolest modifikujuć lekovi; sBML, sintetski bolest modifikujuć lekovi; JAK, Janus kinaze; MTX, metotreksat; GK, glukokortikoidi. Loši prognostički faktori: visok nivo RF/ACPA, visoka aktivnost bolesti, rano oštećenje zglobova, izostanak odgovora na >2 sBML. Prilagođena prema referenci (33).

Ako MTX uz kratkotrajnu primenu GK nema dobar terapijski efekat, preporučuje se stratifikacija pacijenata po prognostičkim faktorima (97). Pacijenti bez nepovoljnih prognostičkih faktora (prisustvo autoantitela, visoka aktivnost bolesti ili rane radiografske promene) mogu da dobiju drugi konvencionalni sintetički LMTB kao monoterapiju ili da ga dodaju MTX, ponovo sa kratkim kursom glukokortikoida. Oni koji imaju nepovoljne prognostičke markere ili nemaju dobar odgovor ni sa dva ksLMTB treba da dobiju biološki LMTB ili ciljano sintetski LMTB (102). Važno je napomenuti da EULAR preporuke, s obzirom na veće iskustvo sa biološkim LMTB u odnosu na ciljane sintetske LMTB trenutno daje prednost biološkim LMTB (97).

Svi biološki i ciljani sintetski LMTB su efikasniji kada se kombinuju sa konvencionalnim sintetskim LMTB nego kao monoterapija (97,100,104). Međutim, monoterapija inhibitorom IL-6 receptora ima bolju efikasnost od monoterapije TNF inhibitorom, dok je monoterapija JAK inhibitorima efikasnija od monoterapije MTX (100, 104). Shodno

tome, kada postoji slaba tolerancija konvencionalnog sintetičkog LMTB, preporučuje se terapija blokatorom IL-6 receptora ili JAK inhibitorom (97).

Meta-analize i direktna ispitivanja su pokazala da svi biološki i ciljani sintetski LMTB u kombinaciji sa MTX imaju sličnu efikasnost u svim ispitivanim primarnim ciljevima (100, 105-107). Ovakav rezultat je moguće posledica dizajna studije, izbora pacijenata ili instrumenata merenja korišćenih za procenu ishoda.

Da li biološke LMTB treba koristiti kao strategiju prve linije, a ne konvencionalne sintetičke LMTB (uz GK) je bila tema brojnih rasprava. Međutim, do sada nije bilo ubedljivih podataka koji bi podržali ovu hipotezu. Broj MTX-naive pacijenata koji su odgovorili na MTX je isti kao i broj pacijenata koji su imali neadekvatan odgovor na MTX i koji su primali biološke LMTB uz MTX. Međutim, procenat pacijenata koji reaguju na MTX kao prvi LMTB zajedno sa procentom pacijenata koji reaguju na bilo koji biološki LMTB nakon nedovoljnog odgovora na MTX, premašuje procenat pacijenata koji reaguje na biološki LMTB uz MTX kod MTX-naive pacijenata (108).

Istraživanja su pokazala da pacijenti koji su lečeni MTX u ranom stadijumu bolesti i kod kojih je postignuta remisija nisu imali progresiju oštećenja zglobova. Takođe, kod pacijenata kod kojih nije postignuta remisija, progresija oštećenje je bila minimalna nakon šest meseci kada je rađena ponovna procena (109, 110).

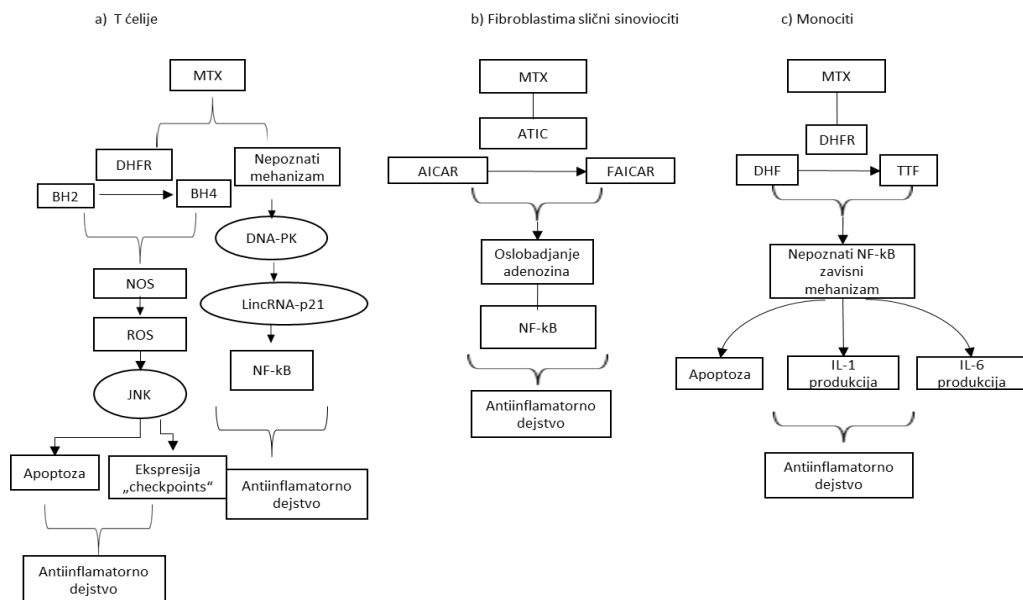
1.1.8. Metotreksat

Metotreksat (MTX), ranije poznat kao ameopterin i njegov bliski analog aminopterin je razvio 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. Ovi lekovi su prvi put korišćeni 1948.g. u visokim dozama za lečenje leukemije i drugih oblika maligniteta, a 1951.g. aminopterin se prvi put koristi za lečenje RA. Tokom 1960-ih i 1970-ih MTX se u malim dozama koristi za lečenje teške psorijaze, a polovinom 1980-ih godina dokazana je efikasnost MTX u studijama kod pacijenata sa RA (111). Zvanično je 1986.g. odobren od strane FDA (Food and Drug Administration) za lečenje pacijenata sa RA (112). Nakon dugogodišnje oralne primene leka, 2013. i 2014. g, odobrene su dve parenteralne formulacije leka za lečenje reumatskih bolest (113).

Metotreksat je antimetabolit, antagonist folne kiseline, od koje se strukturno razlikuje zamenom hidroksilne grupe amino grupom na pteridinskom prstenu i prisustvom metil grupe na azot 4-amino benzoilskom delu molekula. Bilo da se primenjuje oralno ili parenteralno u maloj dozi, MTX ima relativno kratak poluživot, oko 6h i ne može se otkriti u serumu posle 18h (114). Bioraspoloživost oralno primenjenog MTX je veoma varijabilna zbog ograničenog kapaciteta creva da apsorbuje MTX, a maksimalna apsorpcija pojedinačne oralne doze je <25mg (115). Metotreksat se izlučuje kao metotreksat i kao 7-hidroksimetotreksat (glavni metabolit metotreksata) putem urina, a akumulira se u tkivu u poliglutaminskom obliku (116). Metotreksat monoglutamat (nativni oblik leka) prolazi kroz serijsku poliglutamaciju unutar ćelija, i tako nastaje aktivni oblik koji inhibira niz enzima. Enzim koji je najснаžnije inhibiran je 5-aminoimidazol-4-karboksamid ribonukleotid (AICAR) transformilaza (ATIC), koja katalizuje poslednji korak u de novo biosintezi purina (116). Pored inhibicije de novo sinteze purina i pirimidina koji su potrebni za sintezu DNK i RNK, postoje i drugi mehanizmi delovanja kojima MTX deluje na upalu, a to su pojačano oslobađanje adenozina, inhibicija reakcije transmetilacije, smanjena akumulacija poliamina i oslobađanje azot oksid sintaze.

Nakon preuzimanja od strane ćelija putem redukcije folatnih nosača 1 (RFC1), dolazi do poliglutamacije putem folilpoliglutamat sintaze (FPGS). Poliglutamati metotreksata se akumuliraju u ćeliji i inhibiraju brojne enzimske reakcije posredovane dihidrofolat reduktazom (DHFR), metilentetrahidrofolat reduktazom (MTHFR), timidilat sintazom (TIMS) i 5-aminoimidazol-4-karboksamid ribonukleotid (AICAR) transformilazom (ATIC), što dovodi do smanjena proizvodnje purina i pirimidina (116). Metotreksat inhibicijom ATIC-a dovodi do akumulacije intraćelijskog AICAR-a, što u krajnjoj liniji dovodi do povećanja nivoa ekstraćelijskog adenzina (usled smanjene aktivnosti enzima AMP deaminaze (AMPDA) i adenin deaminaze (ADA)) koji suprimira inflamaciju i imunski odgovor putem interakcije sa receptorima na ćelijskoj membrani. Takođe inhibiše sintezu poliamini (zbog smanjene koncentracije metil donor 5-metiltetrahidrofolata (5-CH₃-THF)) kao i DHFR i proizvodnju tetrahidrobiopterina (BH₄), čime se smanjuje proizvodnja azot oksida (NO) i povećava produkcija reaktivne vrste kiseonika (ROS) u procesu poznatom kao 'odvajanje NO sintaze' (117). To sve dovodi do povećane aktivacije JUN N-terminalne kinaze (JNK) koja stimuliše aktivnost protein aktivatora 1 (AP1) i inhibira aktivaciju nuklearnog faktora-κB (NF-κB) (118).

Metotreksat, direktno i indirektno, utiče na funkciju skoro svih tipova ćelija uključenih u zapaljenje RA, neutrofila, monocita, T i B ćelija, endotelnih ćelija i sinovioca sličnih fibroblastima (FLS) (Slika 5).



Slika 5. Ćelijski specifičan mehanizam metotreksata u reumatoidnom artritisu. Dihidrofolat reduktaza (DHFR), dihidrobiopterin (BH₂), tetrahidrobiopterin (BH₄), azot oksid sintaza (engl. nitric oxide synthase, NOS), reaktivne vrste kiseonika (engl. reactive oxygen species – ROS), JUN N-terminalna kinaza (JNK), DNA-zavisna protein kinaza (DNA-PK), lincRNA-p21 (engl. long intergenic noncoding RNA p21), nuklearni faktor kappa-B (NF-κB), 5-aminoimidazol-4-karboksamid ribonukleotid (AICAR) transformilaza (ATIC), dihidrofolat (DHF), tetrahidrofolat (TTF), 5-formamidoimidazol-4-karboksamid ribotid (FAICAR). (Izvor: Cronstein, B.N. et al. Nat Rev Rheumatol. 2020).

U T ćelijama, MTX inhibira redukciju dihidrobiopterina (BH₂) u tetrahidrobiopterin (BH₄), posredovanu dihidrofolat reduktazom (DHFR), što dovodi do odvajanja azot-oksida sintaze (NOS) i povećanja reaktivnog kiseonika (ROS). ROS aktivira JUN N-terminalnu kinazu (JNK), koja indukuje gene zadužene za regulaciju osetljivosti za apoptozu i progresiju ćelijskog ciklusa. U T ćelijama, MTX nepoznatim mehanizmima aktivira DNK zavisnu protein kinazu (DNK-PK), što dovodi do indukcije RNK p21 (lincRNA-p21). LincRNA-p21 inhibira translaciju RELA mRNA, čime se smanjuje transkripcija proinflamatornog nuklearnog faktora-

kB (NF-kB), dovodeći do inhibicije zapaljenja (119). Pored toga, MTX podstiče supresiju T ćelija, aktivacijom regulatornih T ćelija (Treg ćelija) preko lučenje adenzina i tako smanjuje ćelijski odgovor i zapaljenje. U sinoviocitima sličnim fibroblastima, MTX takođe inhibira aktivnost NF-kB preko inhibicije 5-aminoimidazol-4-karboksamida ribonukleotid (AICAR) transformilaze (ATIC), povećavajući oslobađanje adenzina i aktivaciju adenzinskih receptora na tim ćelijama (120). Metotreksat u monocitima podstiče apoptozu, međutim može povećati ekspresiju proinflamatornih citokina (IL-1, IL-6) preko nepoznatog NF-kB zavisnog mehanizma koji se odvija preko inhibicije redukcije dihidrofolata (DHF) u tetrahidrofolat (TTF) (121). Ovim proinflamatornim efektom se mogu objasniti neki neželjeni efekti MTX kao što su mukozitis i pneumonitis.

Brojni toksični efekti dugotrajne upotrebe MTX su rezultat antifolatnih svojstava leka. To su smanjenje broja leukocita, stomatitis, gubitak dlaka koji su verovatno rezultat inhibicije ćelijske proliferacije. Toksični efekti se mogu sprečiti istovremenom primenom folne ili folinske kiseline pošto se MTX i folinska kiselina takmiče za isti transporter za ćelijsko preuzimanje. Pored toga, brojni toksični efekti MTX su rezultat oslobađanja adenzina, a to su osećaj umora koji mnogi pacijenti imaju na dan primene MTX, pojava reumatoidnih čvorića i fibroza jetre.

Pošto svi pacijenti nemaju dobar odgovor na MTX, od velikog značaja bi bila mogućnost odabira pacijenata koji bi efikasno odgovorili na lek i na taj način izbeglo nepotrebno izlaganje pacijenata potencijalno toksičnom leku. Velika nada se polagala u identifikaciju genetskih markera, najpre TNFAIP3 gena (TNF Alpha Induced Protein 3) ili gena uključenih u odgovor na interferon tip I, ali do danas nije nađen adekvatan prediktivni faktor ili određeni biomarker. Neki od prediktora lošeg odgovora na MTX su dati u Tabeli 5 (122-124).

Tabela 5. Prediktori lošeg odgovora na MTX

Prediktori lošeg odgovora na MTX
• visok ili nizak DAS28 kompozitni skor
• visok HAQ skor (engl. Health Assessment Questionnaire score)
• visok BMI (Body mass index)
• visok HADS skor (engl. Hospital Anxiety and Depression Scale)
• veliki broj otečenih zglobova
• nizak nivo folata
• polimorfizam ABCB1 (ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1) i ABCC3 (ATP Binding Cassette Subfamily C Member 3) gena
• odsustvo reumatoidnog faktora
• pušači
• odsustvo konzumiranja alkohola

(Izvor: prema ref. 122-124)

1.2 ADHERENCIJA

Adherencija na terapiju i dalje predstavlja značajan izazov u lečenju pacijenata, naročito ako se uzme u obzir efikasnost intervencija za njeno poboljšanje. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je 2003.g. saopštila da samo 50% hroničnih bolesnika u razvijenim zemljama uzima svoje lekove kako je preporučeno (125). Iako postoji značajan broj intervencija za poboljšanje adherencije, aktuelne metode kada su u pitanju hronične bolesti su uglavnom složene i slabo efikasne. Neadherencija je povezana sa lošijim zdravstvenim ishodima, povećanim brojem hospitalizacija i većim troškovima zdravstvene zaštite. Stopa neadherencije od jedne trećine do polovine svih pacijenata dovodi do troškova od 290 milijardi dolara godišnje u Sjedinjenim Američkim Državama (126). Zbog toga je loša adherencija prepoznata kao glavni problem javnog zdravlja i prioritet reformi zdravstvene zaštite (125).

U izveštaju SZO iz 2003. godine definicija adherencije podrazumeva stepen doslednosti u sprovođenju preporuka zdravstvenih radnika u smislu uzimanja terapije, pridržavanja dijeti i/ili promeni načina života (125). U istom izveštaju je istaknuto da „veća efikasnost intervencija za poboljšanje adherencije može imati daleko veći uticaj na zdravlje stanovništva nego bilo kakvo poboljšanje u specifičnom medicinskom tretmanu” (125). Iako se ovaj koncept čini jasnim, definisanje i merenje adherencije i dalje predstavlja veliki problem. Kada govorimo o adherenciji treba istaći da pacijent nije pasivan primalac saveta i uputa, već podrazumeva aktivno učešće. Pošto adherencija obuhvata brojne obrasce ponašanja pacijenta koji dovode do adekvatnog uzimanja propisane terapije, ona pre svega podrazumeva partnerstvo pacijenta i onoga koji propisuje lek (127). Kvalitet tog odnosa prepoznat je kao važna odrednica adherencije.

Osim adherencije za opis pacijentovog pridržavanja terapiji se koriste različiti termini. Saradljivost (engl. *compliance*) je sposobnost pacijenta da sledi instrukcije zdravstvenog radnika (128). Često se termini adherencija i saradljivost poistovećuju zbog malih razlika u definiciji. Međutim, komplijansa predstavlja jednosmeran proces, pri čemu je pacijent pasivni učesnik u primanju informacije i izvršenju uputa. S pojmom adherencija povezuju se i termini saglasnost (eng. *concordance*) te istrajnost (engl. *persistence*). Konkordanca je izraz koji se pretežno koristi u Velikoj Britaniji a podrazumeva širi koncept koji se proteže od komunikacije prilikom propisivanja do podrške pacijentu prilikom uzimanja leka. Raebel sa saradnicima je predložio odvojene definicije adherencije i perzistencije (129). Definicija adherencije podrazumeva nivo u kojoj pacijent uzima lekove kako je propisano, fokusirajući se na učestalost, vreme uzimanja i dozu. Nasuprot tome, perzistencija se odnosi na dužinu vremena tokom kojeg pacijent nastavlja sa terapijom.

Neadherencija je potpuni izostanak uzimanja propisane terapije (130). Puna adherencija podrazumeva potpuno i tačno pridržavanje propisanoj terapiji. Parcijalna adherencija je neadekvatno uzimanje terapije, tj. povremeno zaboravljanje, odnosno propuštanje terapije, neadekvatno doziranje itd. (129). Takođe se u literaturi spominju pojmovi primarna i sekundarna neadherencija koji predstavljaju dva različita termina (129). Primarna neadherencija se javlja kada se pacijentu prepíše novi lek, ali pacijent ne dobije taj lek ili odgovarajuću alternativu u prihvatljivom vremenskom periodu. Ovo uključuje recepte koje pacijenti zaista imaju (ili su im prepisani elektronski), kao i one koji nikada ne stignu u apoteku. Sekundarna neadherencija meri dopunu recepata kod pacijenata koji su prethodno iskoristili prve recepte. Ova vrsta neadherencije se istakla kao glavna meta intervencija za njeno poboljšanje. S obzirom da je većina dosadašnjih istraživanja o adherenciji fokusirana na sekundarnu neadherenciju, primarna neadherencija je identifikovana kao veliki istraživački jaz. Nedostatak standardizovanih mera za otkrivanje primarne neadherencije ograničio je razumevanje njenog pravog obima i mogućnost

poređenja njihovih stopa u sistemu zdravstvene zaštite. Jedan od razloga otežanog merenja je nemogućnost povezivanja napisanih recepata sa onima koji se izdaju. Porast elektronskog propisivanja recepata kao i mogućnost povezivanja elektronske baze podataka sa bazama podataka u apotekama delimično je rešio ovaj problem (129).

Još jedna podela adherencije je na namernu i nenamernu. Namerna neadherencija je kada pacijent svesno odbije terapiju dok je nenamerna najčešće uzrokovana zaboravljanjem ili je povezana sa određenim demografskim, socijalnim, psihološkim ili kliničkim varijablama pacijenata.

Prema istraživanjima Jimmy i Jose iz 2011. godine postoji nekoliko oblika neadherencije koje se često preklapaju (131). Jedna je neispunjena adherencija i odnosi se da lekar napiše recept i plan terapije, ali pacijent nikada ne podigne lek odnosno ne započne terapiju. Druga je neupornost i podrazumeva da pacijent samoinicijativno prekine terapiju vrlo brzo posle započinjanja uzimanja lekova, a da o tome ne obavesti lekara. Neupornost je obično nenamerna i proizlazi iz slabe komunikacije lekara ili farmaceuta i pacijenta, te tako pacijent nije dovoljno dobro upoznat sa tehnikom korišćenja terapije ili je zaboravio tačnu dozu leka koju treba uzeti. Namerna neadherencija je posledica ličnih uverenja, očekivanja i stavova pacijenta. Treća kategorija je neusklađenost i podrazumeva neuzimanje leka u odgovarajućoj dozi i vremenu.

Stepen adherencije predstavlja procenat preporučene količine leka koju je pacijent uzeo u određenom vremenu. U dosadašnjim studijama stepen adherencije varira, i može da se kreće od 10% što se smatra niskim stepenom do 92% što se smatra visokim stepenom adherencije. Istraživanja pokazuju da je u razvijenim zemljama procenat pridržavanja terapiji do 50 %, dok je u zemljama u razvoju taj procenat znatno manji. Otprilike polovina pacijenata namerno je neadherentna dok ostali pacijenti nisu svesni da uzimaju lekove po pogrešnoj shemi.

Problem adherencije se naročito javlja kod lečenja hroničnih bolesti, jer je pokazano da su pacijenti s akutnim stanjima obično više adherentni od pacijenata s hroničnim bolestima (131). Neke hronične bolesti dugo nemaju simptome, tako da je pacijentu koji se oseća zdravim teško objasniti da redovno i dugotrajno uzima terapiju. Prema podacima iz literature adherencija u različitim hroničnim oboljenjima iznosi: 40-70% kod depresije, 51% kod HTA, 43% kod pacijenata sa hroničnom astmom, 40% kod epilepsije, 35% kod artritisa, manje od 2% kod diabetes melitusa lečenog oralnim antidijabeticima. U lečenju hroničnih bolesti neadherencija sa sobom nosi mnogobrojne posledice kao što su veći broj nuspojava, duže vreme lečenja, rehospitalizacije, povećanje troškova zdravstvene zaštite (125).

1.2.1. Faktori koji utiču na adehrenciju pacijenata

Adherencija predstavlja kontinuiran i dinamičan proces na koji utiču brojni faktori. Prema SZO nivo adherencije je rezultat interakcije pet domena različitih faktora, kao što su socio-ekonomski, terapijski, zatim faktori vezani za pacijente, bolest i sistem zdravstvene zaštite.

Dosadašnja istraživanja su pokazala da sociodemografski faktori kao što su pol, starosna dob, etnička pripadnost i obrazovanje utiču na adherenciju pacijenta. S obzirom na tu činjenicu, prema SZO adherenciju bi trebalo posmatrati prema starosnim grupama. Starije osobe čine 6,4% svetske populacije i najbrojnije potrošače lekova na recept. U razvijenim zemljama, populaciji starijoj od 60 godina pripada oko 50% svih lekova izdatih na recept, što odgovara 60% ukupnih troškova zdravstvene zaštite. Niska adherencija postoji u svim starosnim grupama, ali prisustvo mentalnih i funkcionalnih oštećenja u starijoj dobi povećava rizik od slabije adherencije (132). Pacijenti u starijem dobu se susreću i sa problemom potrebe za većim brojem lekova zbog

komorbiditeta, a često dolazi i do promena u farmakokinetici i farmakodinamici, što povećava rizik od neželjenih dejstava leka povezanih s dozom.



Slika 6. Pet domena adherencije. (Izvor: Sabaté E. Report, 2003. Geneva: World Health Organization.)

Pojedini autori su primetili da postoje razlike u adherenciji kada je u pitanju pol pacijenata. U većini slučajeva uočeno je da muškarci imaju nešto nižu stopu adherencije od žena, ali bez statističkog značaja, pa se nije mogao doneti tačan zaključak o uticaju pola na adherenciju (133). Jedan od razloga bolje adherencije kod žena je taj što one češće traže pomoć kada imaju zdravstveni problem i što proaktivno učestvuju u svojoj terapiji (134). Međutim Manteuffel i saradnici su našli da su žene manje adherentne u hroničnoj terapiji jer koriste ne samo lekove propisane od strane lekara nego i suplemente i dodatke ishrani (135). Uvidom u dosadašnje radove nije pokazana konzistentna povezanost pola i adherencije u RA (136).

Etnička pripadnost u velikoj meri dovodi do loše adherencije bez obzira da li žive u svojoj zemlji ili su imigranti. Smatra se da su glavni razlozi određena kulturološka uverenja i socijalna nejednakost (137). Značajan uticaj etničke pripadnosti na adherenciju primećen je u SAD kada su u pitanju kardiovaskularne bolesti i inflamatorni artritis (138). Takođe, pokazano je da velike etničke grupe imaju bolju adherenciju od etničkih manjina (139).

U dosadašnjoj literaturi dokazi o uticaju stepena obrazovanja na adherenciju bili su nepouzdati za većinu hroničnih bolesti. Jedino je pozitivan uticaj obrazovanja na adherenciju nađeni kod kardiovaskularnih bolesti (140). Međutim, pacijentovo znanje i informisanost o lekovima i vlastitoj bolesti može pomoći u redovnijem uzimanju terapije. Pacijenti često ne znaju šta i zašto uzimaju u svojoj terapiji, lekove uzimaju „zato što je lekar tako propisao“, a da sami nisu svesni svoje bolesti i potrebe za terapijom (141).

U adherenciji značajnu ulogu igraju i ekonomski faktori kao što su siromaštvo, nezaposlenost, visoka cena lekova i dr. Ovi faktori dolaze do izražaja u zemljama u razvoju gde nizak socioekonomski status dovodi bolesnika u situaciju da bira jeftiniji način lečenja ili da čak mora odustati od odgovarajućeg lečenja.

Što se tiče faktora vezanih za terapiju nađen je negativan uticaj nuspojava i uzimanja više različitih lekova na adherenciju. Nije dobijen statistički značajan uticaj svih drugih faktora vezanih za uzimanje terapije kao što su trajanje terapije, broj tableta, učestalost uzimanja, unos tokom obroka (139, 140).

Kada su u pitanju faktori vezani za bolest većina sistematskih pregleda su pokazala da dužina trajanja bolesti utiče na adherenciju u različitim pravcima, odnosno nije dobijena njena dosledna povezanost sa adherencijom (139, 140).

S obzirom da se u literaturi navodi više od 200 različitih varijabli koje utiču na adherenciju postoje mnoge teorije kojima se probalo objasniti neadherentno ponašanje. Model informacija–motivacija–bihevioralne veštine (IMB) je široko korišćen model za procenu uticaja socijalnog ponašanja na adherenciju kod hroničnih pacijenata (142). Prema navedenom modelu, tri dimenzije utiču na adherentno ponašanje: (1) informacije i znanje o potrebi za adekvatnim ponašanjem, (2) motivacija da se naprave neophodne promene u ponašanju i (3) potrebne veštine za postizanje željenog ponašanje. Pacijenti možda nemaju dovoljno informacija o svojoj bolesti ili terapiji da donesu adekvatnu odluku ili informacije dobijaju iz raznih izvora. Motivacija je važan faktor da pacijent prihvati terapiju i uklopi je u svoj svakodnevni život. S druge strane, mogu postojati lični razlozi i barijere specifične za svakodnevnu organizaciju, koje mogu dovesti do neželjenog ponašanja i neuzimanja terapije. Na osnovu dosadašnjih istraživanja, čini se da ni jedna teorija sama po sebi ne objašnjava adherentno ponašanje.

Osnovni cilj procene adherencije je otkrivanje neadherentnog pacijenta i pokušaj poboljšanja njegove adherencije primenom određenih intervencija. Kombinacije lekova za smanjenje dnevnog opterećenja tabletama, konsultacije kliničkog farmaceuta, podsetnici o uzimanju lekova kao što su telefonski pozivi, poruke, zatim edukacija pacijenata, kognitivno bihevioralna terapija, samo su neke od mera koje mogu da utiču na poboljšanje adherencije. U nekoliko radova je pokazan značaj edukacije kroz različite modalitete nastave kao što su različita vizualna pomagala, grafikoni, ali i mogućnost otvorene diskusije (143). Bolja edukacija omogućava bolje razumevanje bolesti i terapije, a samim tim povećava svest bolesnika o neophodnosti lečenja (144). Takođe, bolnice i zdravstveni sistemi mogli bi povećati ulaganja u intenzivnije ali skuplje strategije, kao što su periodična savetovanja sa zdravstvenim edukatorima ili smanjenje/eliminisanje participacije za lekove. Pošto su razlozi nepridržavanja terapiji složeni i uključuju faktore vezane za pacijente, lekare i zdravstveni sistem, potrebno je sagledavanje problema iz više različitih perspektiva. Iako poboljšanja u svakodnevnoj kliničkoj praksi nekada izgledaju mala, na nivou opšte populacije mogu imati znatno veći efekat. Neke od intervencija koje mogu poboljšati adherenciju su prikazane u Tabeli 6 (145).

Efikasne intervencije za poboljšanje adherencije predstavljaju timski rad. Određene procedure mogu se rutinski implementirati u svakodnevnu kliničku praksu da bi se olakšala identifikacija neadherentnih pacijenata. Tokom pregleda lekari bi trebali dati prioritet razgovoru o pridržavanju i izboru terapije. Potrebno je pažljivo ispitati situacije i pojedinosti svakog pacijenta kako bi se utvrdilo zašto ne uzima lek. Lekar takođe treba da budu svestan specifičnosti faktora vezanih za pacijenta, kao što je socioekonomski status koji može uticati na izbor terapije. Ovi kompromisi zahtevaju dobru komunikaciju kako bi se otkrile prepreke za pridržavanje terapiji i zajednički pronašlo rešenje. Idealno vreme za pružanje podrške pacijentu i primenu određenih intervencija je na samom početku lečenja kada ima najviše nedoumica oko terapije i najviše neželjenih efekata (146).

Tabela 6. Intervencije koje mogu poboljšati adherenciju prikazane iz perspektive lekara i pacijenata.

Lekar
1. Razgovarati sa pacijentom o pridržavanju terapiji
2. Češće procenjivati adherenciju
3. Pojednostaviti lečenje što je više moguće
4. Koristiti lekove dugog delovanja
5. Prekinuti upotrebu nepotrebnih lekova
6. Proceniti individualne prepreke pridržavanju i pokušati ih rešiti
7. Osnajžiti pacijente
8. Dati pozitivne povratne informacije o poboljšanju bolesti
9. Saradnja sa drugim davaocima zdravstvenih usluga, posebno medicinskim sestrama i farmaceutima
10. Ponavljati informacije o riziku od bolesti i koristima /rizicima terapije
11. Povećati učestalost kontrola u recidivima bolesti
Pacijent
1. Ne ustručavati se razgovarati o pridržavanju terapiji
2. Pratiti određene parametre u kućnim uslovima
3. Uskladiti uzimanje lekova sa redovnim kućnim aktivnostima
4. Koristiti podsetnike ili organizatore tokom nedelje
5. Imati lekove i na poslu
6. Koristiti pomoć porodice, medicinskih sestara, farmaceuta ili društvenu podršku kad god je to moguće
7. Pružanje samopomoći pomoću jednostavnih vodiča
8. Učestvovanje u grupnim sesijama

Izvor: Schneider MP et.al, J Clin Pharmacol. 2023.

1.2.2. Merenje adherencije

Prvi korak u razumevanju adherencije jeste njena procena, odnosno merenje. Tačna procena adherentnog ponašanja je neophodna za efektivno i efikasno planiranje lečenja, kao i za procenu da li su promene u ishodu lečenja posledica preporučenog režima.

Ne postoji metod koji predstavlja „zlatni standard“ za merenje adherencije. U dosadašnjoj literaturi korišćene su različite metode merenja koje se dele na direktne i indirektne (147). Jedan od načina merenja je subjektivna procena adherencije od strane lekara i pacijenta. Međutim, kada se lekar slaže sa pacijentovom procenom to može da dovede do precenjivanja adherencije. Druga subjektivna sredstva koja se koriste za merenje adherencije su standardizovani upitnici. Postoje generički upitnici kao što su MMAS skala (Morisky Medication Adherence Scale-MMAS), skala samoprocene (148); MARS skala (Medication Adherence Report Scale - MARS) (149); upitnik o uverenjima bolesnika u vezi njihove terapije (Beliefs About Medication Questionnaire-BMQ) (150); i drugi, kao što je ASK upitnik (Adherence Starts with Knowledge – ASK) (151). Nekoliko upitnika se koristi u reumatologiji kao što su CQR upitnik (Compliance Questionnaire for Rheumatology - CQR)(152), MARS upitnik specifičan za RA (Medication Adherence Report Scale - MARS-9RA) (153) i RAI indeks (Rheumatology Attitudes Index -RAI) (154). Međutim, nijedan od ovih upitnika nije specifičan za procenu adherencije na određeni lek. CQR upitnik je jedini validirani upitnik u

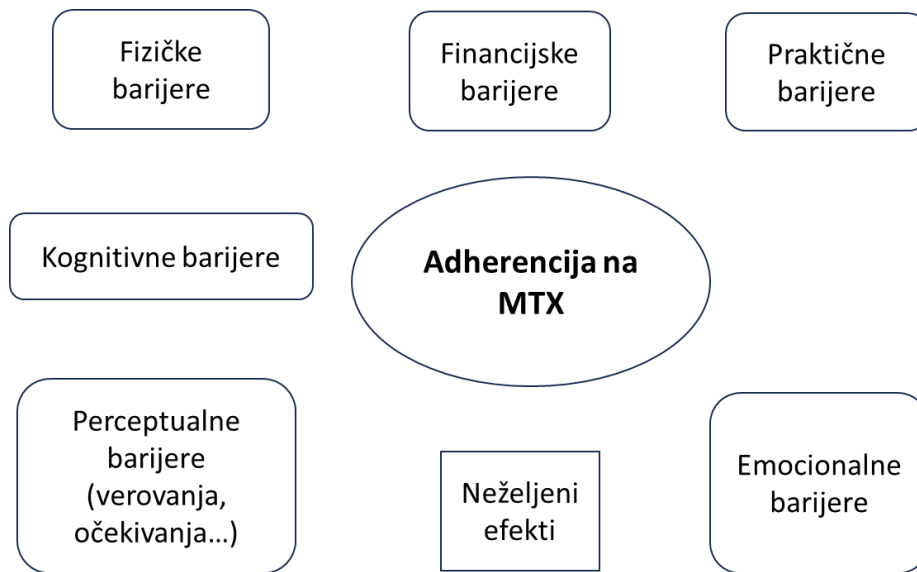
oblasti reumatologije. Njegova validnost je potvrđena MEMS-om tokom šest meseci praćenja sa stepenom senzitivnosti od 62%, specifičnosti od 95% i očekivanim kappa 0,78 (152). Zbog svog značaja u lečenju RA razvijen je upitnik za merenje adherencije na metotreksat, MEQ upitnik (Methotrexate Experience Questionnaire - MEQ) koji se sastoji od 24 pitanja i omogućava uvid u pojedinačne razloge neadherencije (155). Glavna odlika upitnika je dobra procena osnovnih karakteristika pacijenta ili „ličnih osobina“, ali su se pokazali kao loši prediktori adherencije. Međutim, upitnici koji procenjuju specifičnost ponašanja i odnose se na posebne medicinske preporuke (npr. upitnici o učestalosti obroka za procenu ponašanja u ishrani kod gojaznosti) mogu biti bolji prediktori adherentnog ponašanja. Još jedan metod procene adherencije je vođenje dnevnika koji zahteva od bolesnika da samostalno prati svoj režim lečenja. Međutim i ovaj metod ima svoje nedostatke, kao što je nedoslednost u popunjavanju i vraćanju dnevnika od strane jednog broja pacijenata. U idealnom slučaju, dnevnik bi bio validiran direktnim merenjem koncentracije MTX. U svakom slučaju, samopraćenje se pokazalo kao deo uspešnih intervencija za poboljšanje adherencije (156). Iako se objektivne metode mogu u početku činiti da su bolje u odnosu na subjektivne pristupe, i one imaju svoje nedostatke. Brojanje preostalih tableta na klinikama vrlo često daje netačan broj što dovodi do precenjivanja adherentnog ponašanja (147), a ne dobijaju se važne informacije kao što je vreme uzimanja leka i razlog propuštenih doza. Merenje adherencije je napredovalo razvojem elektronskog sistema za praćenje uzimanja lekova (Medication Event Monitoring System-MEMS), koji elektronski registruje kada se skine poklopac sa bočice leka i tako beleži vreme i datum kada je lek uzet. (147). Iako se MEMS smatra neinvazivnim "zlatnim standardom" za merenje adherencije i on ima neka ograničenja, tj. ne meri broj uzetih tableta iz kutije, a finansijski utrošak ovog metoda sprečava njegovu široku upotrebu. Zatim, baze podataka u apotekama se mogu koristiti za proveru kada se izdaje prvi recept, uzimaju ponovo lekovi tokom vremena i prevremeno prekidaju. Problem ovog pristupa je što izdavanje leka ne podrazumeva i njegovu upotrebu. Takođe, ove informacije mogu biti nepouzdanе jer pacijenti možda koriste više od jedne apoteke ili su jednostavno podaci nedostupni. Direktna metoda procene adherencije je merenje samog leka ili njegovog metabolita u serumu ili urinu (136). Međutim, i ovaj način procene adherencije ima nedostatke, jer na nalaze mogu uticati različiti faktori uključujući ishranu, apsorpciju i brzinu izlučivanja. Iako i direktni metod nije potpuno pouzdan, njegova prednost je što ima mali nivo pristrasnosti.

Nezavisno od mernih instrumenata koje se koriste, veliki problem za procenu adherencije predstavljaju i pragovi koji definišu "dobru" i "lošu" adherenciju i koji imaju širok opseg. Konačno, nijedna metoda merenja nije ocenjena kao optimalna, tako da je najvažnije da se odaberu one koje ispunjavaju osnovne psihometrijske standarde pouzdanosti i validnosti (157). Takođe, izbor načina merenja treba da zavisi i od dostupnosti i izvodljivosti u okviru date kliničke prakse ili zdravstvenog sistema. Multi-metod koji kombinuje samoprocenu i razumna objektivna merenja su trenutno najoptimalnija metoda merenja adherentnog ponašanja. S obzirom da ne postoji univerzalni metod ocenjivanja koji bi zadovoljio sve potrebe kao i da se radi o dinamičnom procesu važno je kontinuirano ocenjivanje adherencije svakog pacijenta tokom terapije.

1.2.3. Adherencija na MTX

Odgovor na MTX nije isti kod svih pacijenata i pod uticajem je brojnih faktora kao što su klinički faktori, ali i psihološke i fiziološke osobine pacijenata. Dosadašnja ispitivanja su pokazala da je adherencija na MTX povezana sa godinama, polom, rasom, aktivnošću bolesti, uverenjima bolesnika, trajanjem bolesti, mentalnim zdravljem i socio-ekonomskim stanjem (158-160). Identifikovane su i neke od značajnijih varijabli koje imaju uticaj na adherenciju za MTX kao što su uverenja o neophodnosti i delotvornosti MTX-a, dobro raspoloženje, niska aktivnost

bolesti i monoterapija MTX-om (163). Na Slici 7 su prikazane najčešće barijere koje su povezane sa lošom adherencijom na MTX iz analize istraživačkih intervjuja (157)



Slika 7. Konceptualni model mogućih barijera specifičnih za adherenciju na MTX (Izvor: prema ref.157)

Stopa adherencije varira između 59% i 107%, gde i predoziranje MTX predstavlja oblik neadherencije (161). U studijama zasnovanim na podacima iz svakodnevnog života, adherencija varira od 80% (monoterapija MTX) i 64%-72% (MTX kombinovana terapija) kada je merena posedovanjem leka (162), do 36%-50% (za ksLMTB, uključujući MTX propisan uz bLMTB) kada je merena potpunim receptima (163). Uvidom u literaturu, kada su u pitanju upitnici samoprocene adherencija na MTX se kreće od 23% do 92%. De Klerk i saradnici su MEMS sistemom dobili da su pacijenti 81% vremena uzimali pravilno MTX (164). Takođe, korišćenjem elektronskog sistema za praćenje terapije, koji je manje pristrasan merni instrument, Pasma i saradnici su dobili visoku stopu adherencije (>90%) tokom prvih tri meseca lečenja (165). Ovako širok raspon stope adherencije je delimično zbog heterogenosti istraživanja, odnosno korišćenja različitih definicija adherencije i različitih mernih instrumenata od kojih su neki dosta neprecizni i krajnje subjektivni.

Cilj merenja adherencije nije samo u kontroli bolesti već i pravilnom izboru terapije. Tako izostanak efikasnosti MTX i drugih sLMTB čine pacijente kandidatima za primenu skuplje biološke terapije, ukazujući na značaj merenja adherencije i procenu da li je izostanak efikasnosti na lek u stvari posledica neadherencije. I sama strategija lečenja pacijenata sa RA koja podrazumeva više promena doza i zamena terapije u cilju postizanja niže aktivnosti bolesti, ističe značaj stalne procene adherencije (166). Zbog toga se i nameće potreba za preciznije i objektivnije merenje adherencije koje bi omogućilo lekarima da otkriju neadherentne pacijente i preduzmu određene intervencije. Adherencija se sastoji iz tri dela: inicijacije, implementacije i prekida terapije. Kod pacijenata sa RA loša adherencija kao što je rani prekid terapije ili uzimanje „odmora od leka“ je povezan sa lošijim ishodom, višom aktivnosti bolesti, ubrzanom progresijom i većim stepenom funkcionalne narušenosti. Studija Michaud i saradnika je pokazala smanjenje adherencije na MTX tokom vremena i to zbog prekida uzimanja leka, iako je implementacija leka bila dobra (167). Pravilno doziranje može ukazivati na želju pacijenta da uzima lekove kako je propisano, međutim ne odražava i sam nastavak lečenja. Razlozi smanjene perzistentnosti su bili stariji uzrast i zaposlenost. U istoj studiji nađeno je da su manja funkcionalna narušenost i viši PtGA (patient Global Assessment of Disease Activity) povezani sa pravilnim doziranjem MTX-a u ukupnom periodu praćenja, kao i da su nezaposlenost i iskustvo

bez prethodnog csLMTB imali pozitivan uticaj na dužinu pravilnog doziranja MTX. Istaknut je značaj identifikacije pacijenata sa suboptimalnom adherencijom na MTX u kombinaciji sa bLMTB zbog postizanja što ranijeg i potpunijeg efekta savremene terapije u lečenju RA. Slični nivoi adherencije su nađeni i u opservacionoj studiji (168), gde je prekid uglavnom bio zbog neželjenih događaja (47%) i nedostatka efikasnosti (30%). Neadherencija na MTX je češća kod pacijenata koji primaju kombinovanu terapiju zbog većeg opterećenja terapijom i zabrinutosti vezane za primenu više različitih lekova (169). Takođe, pacijenti koji primaju kombinovanu terapiju MTX sa biološkim LMTB vrlo često smatraju da dobijajući napredniju terapiju ne zahtevaju primenu MTX. U studiji Hope i saradnika razlozi neadherencije kod ispitivanih pacijenata su prvenstveno bili namerni i uglavnom posledica zabrinutosti zbog mogućih štetnih efekata MTX (170).

Pacijenti sa višom aktivnošću bolesti, većim stepenom umora, kao i sa komorbiditetima su imali veću verovatnoću neadherencije na MTX (171). Interesantno da je umor bio više prisutan kada su neželjeni efekti navedeni kao razlog za neadherenciju. Prethodna istraživanja su pokazala da postoje jake veze između psiholoških faktora i umora (170). Pacijenti koji se žale na umor mogu imati negativnu percepciju bolesti, što povećava emocionalni uticaj i njihovu zabrinutost u vezi sa RA. Postoje brojni dokazi da uverenja vezana za bolest i terapiju, kao i mentalno zdravlje pacijenata utiču na adherenciju na MTX (172). Pacijenti koji su sa lekarima češće razgovarali o svojim uverenjima i brigama, više su se pridržavali medicinskih saveta, odnosno imali su bolju adherenciju (173). Stoga, kratke intervencije usmerene na zabrinutost pacijenata uz povećanje svesti o neophodnosti MTX mogu uticati na poboljšanje adherencije.

Prisustvo dva ili više komorbiditeta kod pacijenata sa RA je važan prediktor neadherencije. Komorbiditeti povećavaju složenost lečenja (171) i na taj način stvaraju rizik od zaboravljanja terapije i smanjenja adherencije na MTX. Štaviše, rizik od neželjenih reakcija na lek se povećava sa brojem komorbiditeta (169), što može dovesti do prekida terapije MTX.

Najčešći razlog za neadherenciju na MTX su neželjeni efekti, posebno mučnina i umor. Pokazano je da pacijenti sa RA koji su na početku terapije prijavljivali zabrinutost, su imali više neželjenih efekata nakon šest meseci lečenja (174). U ovom slučaju potencijalne intervencije za poboljšanje adherencije mogu biti psihološke, utičući na smanjenje zabrinutosti pacijenata za MTX pre početka terapije, i farmakološke u cilju smanjenja mučnine kroz uključivanje profilaktičke terapije.

Adherencija na MTX predstavlja složen i dinamičan proces gde više faktora utiču jedan na drugi, pa samim tim ne postoji jedinstveno objašnjenje za loše pridržavanje terapiji. 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 terapije MTX-om. Zbog toga je vrlo često neophodan i multidisciplinarni pristup koji bi omogućio jedinstvenu podršku bolesniku (175). S obziroma na činjenicu da adherencija na MTX i dalje predstavlja veliki problem u lečenju RA, primena višekomponentnih strategija bi mogla biti korisna u cilju njenog poboljšanja (176).

1.3. KVALITET ŽIVOTA

Pojam kvalitet života (QoL) se u medicinskoj literaturi sreće 60-ih godina prošlog veka. Značaj dobija kada je lečenjem postalo moguće produžiti život, ponekad nauštrb kvaliteta života ili poboljšati kvalitet života bez produžetka životnog veka. Merenje kvaliteta života bilo je važno i zbog potrebe i želje za merenje ishoda bolesti, izvan morbiditeta i biološkog funkcionisanja (177,178).

Definisanje kvaliteta života se kroz istoriju pokazalo vrlo izazovnim prvenstveno zbog različitih pristupa koji su se uglavnom zasnivali na ljudskim potrebama, subjektivnom blagostanju, očekivanjima i fenomenološkim gledištima (179). Primeri definicije kvaliteta života su: „svesno kognitivno zadovoljstvo svojim životom“ (180) ili „lična“ percepcija položaja u životu u kontekstu kulturoloških i drugih sistema vrednosti u kojima žive, kao i u odnosu na lična očekivanja, ciljeve, standarde i brige" (181). Iako se mnoge definicije kvaliteta života fokusiraju na subjektivne procene, neki autori su smatrali da i objektivne faktore treba uključiti u ocenu kvaliteta života. Prema Felce i Perry QoL je definisan kao „ukupno opšte blagostanje koje sadrži objektivne pokazatelje i subjektivne ocene fizičkog, materijalnog, socijalnog i emocionalnog blagostanja zajedno sa stepenom ličnog razvoja i produktivne aktivnosti, posmatrano kroz lični sistem vrednosti" (182).

Poslednjih decenija je u literaturu kao mera zdravstvenog statusa uveden termin kvalitetet života povezan sa zdravljem (HRQoL). Kaplan i Bush koriste termin HRQoL koji podrazumeva „detaljniji opis zdravstvenog stanja tj. procenu zdravstvenog kvaliteta života" (183). Definisanje HRQoL-a je takođe bilo teško tako da postoje najmanje četiri definicije koje se mogu sresti u literaturi. Prva definicija podrazumeva „koliko dobro osoba funkcioniše u svom životu odnosno podrazumeva percepciju blagostanja u fizičkom, mentalnom i društvenom domenu zdravlja" (184). Druga se odnosi na direktnu povezanost HRQoL sa QoL gde kvalitet života koncept koji uključuje sve faktori koji utiču na život pojedinca dok HRQoL uključuje samo one faktore koji se odnose na zdravlje pojedinca (185). Treća definicija HRQoL fokusira se na aspekte QoL na koje utiče zdravlje. Na primjer, HRQoL je podrazumeva različite aspekte blagostanja koji su povezani ili su pogođeni prisustvom bolesti ili terapijskim tretmanom" (186). Četvrta definicija HRQoL-a se fokusira na vrednosti zdravlja odnosno na „vrednosti određene različitim zdravstvenim stanjima“ (187).

Kada govorimo o terminu zdravlja potreba njenog merenja se javila 1970-ih godina u cilju procene efikasnosti sistema zdravstvene zaštite. Od strane Svetske zdravstvene organizacije zdravlje je definisano kao „stanje potpunog blagostanja u fizičkom, mentalnom i socijalnom smislu, a ne samo u smislu odsustva bolesti ili nemoći" (188). Ova definicija je uticala na razvoj SF-36 (Short Form 36) i EQ-5D (The EuroQol 5 Dimension) upitnika (190). Međutim, neki autori se ne slažu o uključivanju društvenog blagostanja u definiciju zdravlja te tako Patrick i saradnici definišu zdravlje kao "individualni nivo funkcionisanja na nivou fizičkog i mentalnog blagostanja" (190).

Tokom 1980-ih godina se javlja bojazan da su sva tri termina, zdravlje, kvalitet života i kvalitet života povezan sa zdravljem korišćeni u literaturi kao sinonimi, pošto između njih postoje značajne razlike. Najlakše je razlikovati zdravlje i kvalitet života, gde je zdravlje samo jedna dimenzija kvaliteta života" odnosno „kvalitet života je više od zdravstvenog stanja, kliničkih simptoma, ili funkcionalne sposobnosti". Sve definicije kvaliteta života koje su ranije date su bile pod uticajem faktori za koje se smatra da nisu deo zdravlja, kao što su materijalne i ekonomske prilike. Na zadovoljstvo životom definitivno utiče zdravlje, ali ono utiče na samo deo krajnjih ishoda zadovoljstva životom (191). Razlikovanje između HRQoL-a i zdravstvenog statusa i QoL je problem, jer neke definicije HRQoL liče na zdravstveni status, a druge na QoL. Prve dve definicije praktično ne razlikuju HRQoL-a od zdravlja. Prema trećoj definiciji HRQoL-a teško je razlikovati od QoL. Ona podrazumeva da zdravlje utiče na sve aspekte kvaliteta života (npr. zdravlje utiče na prihod, a time i stanovanje, obrazovanje i tako dalje). Prema ovoj definiciji HRQoL je aspekt kvaliteta života na koji najviše utiče loše zdravlje. Međutim, s obzirom da su zdravstveni problemi specifični i različiti u određenim bolestima i patološkim stanjima tako se i domeni kvaliteta života na koje utiče loše zdravlje međusobno razlikuju. Ova definicija praktično ne razlikuje HRQoL od QoL. Četvrta definicija HRQoL-a odnosi se na vrednosti različitih zdravstvenih stanja. Jedan od glavnih izvora poteškoća u diskusiji oko HRQoL je merenje stavova odnosno očekivanja pacijenata. Odgovori pojedinaca mogu

odražavati ličnu percepciju kako zdravlje utiče na njihov život, iako ta percepcija može biti pod uticajem drugih faktora. To su pokazala i kvalitativna istraživanja u kojima je razmatran širok spektar ne-zdravstvenih faktora pri vrednovanju zdravstvenog stanja (192).

Termin kvalitet života povezan sa zdravljem je omogućio da lečenje ipak bude usmereno na pacijenta. On podrazumeva praćenje lečenja i njegovog ishoda, neželjenih efekata terapije, težine bolesti te komunikaciju između lekara i pacijenta. Za merenje kvaliteta života koriste se standardizivani merni instrumenti, odnosno upitnici koji mogu biti opšti ili generički i specifični. S obzirom na prednosti i nedostatke ovih upitnika postoji mišljenje da je za adekvatnu procenu kvaliteta života obolelih najbolja njihova istovremena primena.

1.3.1 Kvalitet života kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom

Svetska zdravstvena organizacija definiše kvalitet života kao percepciju pojedinaca o svom položaju u društvu u okviru kulturoloških i drugih sistema vrednosti, kao i u odnosu na lične ciljeve, standarde i očekivanja. To je širok pojam koji podrazumeva fizičko i psihičko zdravlje, društvene odnose, lična uverenja, nivo nezavisnosti, i njihov odnos prema značajnim aspektima sredine u kojoj živi (177).

Prema podacima dosadašnjih istraživanja, reumatoidni artritis smanjuje HRQOL u svim domenima fizičkog i mentalnog zdravlja. Primećena je manja narušenost mentalnog u odnosu na fizičko zdravlje iako se kod ovih pacijenata nalazi značajan stepen umora i depresije (193). U poređenju sa diabetes melitusom tip 2, infarktomiokarda i arterijskom hipertenzijom, pacijenti sa RA imaju niži SF-36 skor, a rezultati su uporedivi sa rezultatima pacijentima koji boluju od hronične srčane slabosti (194). Reumatoidni artritis pogađa različite oblasti života obolelih, kao što su porodični život, društveni odnosi i psihičko blagostanje. Oboleli od RA često nisu u mogućnosti da obavljaju svakodnevne poslove u privatnom i profesionalnom životu, a vrlo često zahtevaju promenu profesije ili odlazak u prevremenu penziju. Prisustvo bola, smanjena funkcionalna sposobnost i socijalna neadekvatnost takođe mogu izazvati određene emocionalne i mentalne poremećaje. Na taj način brojni i različiti negativni efekti RA utiču na kvalitet života pacijenata. Za procenu kvaliteta života kod pacijenata sa RA najčešće se koriste sledeće merne skale i upitnici: skala za merenje uticaja artritisa (the Arthritis Impact Measurement Scales) (195), specifični upitnik za procenu kvaliteta života u RA (the Rheumatoid Arthritis Quality of Life, RAQoL) (196, 197), upitnik za merenje zdravlja (the Health Assessment Questionnaire, HAQ) (198), Notingham zdravstveni profil (the Nottingham Health Profile, NHP) (199), standardizovani evropski upitnik (EuroQoL-5-Dimensions, EQ-5D) (200), kao i opšti upitnik za procenu kvaliteta života - kratka forma SF 36 (The 36-Item Short Form Survey, SF-36) (201).

Podaci iz randomizovanih kliničkih ispitivanja, kao i iz registara za praćenje terapije biološkim LMTB i longitudinalnih opservacionih studija su pokazali da se HRQOL poboljšava sa smanjenjem aktivnosti bolesti (202, 203). Međutim, lošiji kvalitet života može čak postojati i kada je bolest dobro kontrolisana. Podaci iz nemačkog RABBIT registra pokazuju da su poboljšanja u HRQOL najveća nakon primene prvog ksLMTB i prvog biološkog LMTB u poređenju sa narednim terapijama (204). Dosadašnja randomizovana klinička ispitivanja su potvrdili da su svi LMTB odobreni za terapiju RA doveli do značajnog poboljšanja ishoda bolesti, uključujući i kvalitet života procenjen SF-36 upitnikom. Promene u kvalitetu života su evidentne već posle jedne do dve nedelje, definitivno u roku od tri meseca nakon početka lečenja kod onih koji su odgovorili na terapiju, uz održavanje ili čak dodatno poboljšanje u daljem praćenju (205).

Rezultati Iacooub i saradnika su takođe pokazali da je kvalitet života kod pacijenata sa RA drastično narušen, a intenzitet bola, trajanje i aktivnost bolesti, imunološki status i funkcionalno ograničenje su bile glavne determinante povezane sa slabijim kvalitetom života (206). Slične rezultate je pokazala grupa autora koja je poredila kvalitet života kod pacijenata sa RA, psorijatičnim artritismom i ankilozirajućim spondilitisom (207,208). Oni su našli da ograničenja zbog narušenog fizičkog funkcionisanja i prisustva bola značajno utiču na kvalitet života kod bolesnika sa RA u poređenju sa bolesnicima koji imaju ograničenja zbog lošijeg emocionalnog zdravlja, društvenog funkcionisanja i vitalnosti. Bol ima najveći negativan uticaj na kvalitet života i funkcionalni status pacijenata sa RA (209). U studiji Martinec R i saradnici dobijena je negativna korelacija između intenziteta bola i domena socijalnog funkcionisanja i opšteg zdravlja SF-36 upitnika, kao i fizičkog funkcionisanja procenjenog WHOQOL-BREF upitnikom (engl. World Health Organization Quality of Life Questionnaire) (210). Utvrđeno je da ispitanici koji lošije procenjuju svoje opšte funkcionalno stanje imaju lošije fizičko i socijalno funkcionisanje kao i doživljaj većeg intenziteta bola. Takođe, dobijena je značajna pozitivna korelacija između VAS skale bola i HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) skora, što znači da jači doživljaj bola dovodi do pogoršanja funkcionalnog stanja. Visoka korelacija između bola i HAQ-DI nađena je i u ispitivanjima drugih autora (209, 211). Može se reći da bol ima veliki uticaj na različite domene kvaliteta života i može biti glavni uzročnik negativnih emocionalnih reakcija kao što su anksioznost, depresija, bes, bespomoćnost i društvena izolacija. Bol i smanjena funkcionalna sposobnost su praćeni i strahom od egzistencijalnih i porodičnih problema, kao i fizičkog invaliditeta što ih čini glavnim problemima pacijenata sa RA (212).

Negativna i značajna povezanost između depresije i anksioznosti, i kvaliteta života nađena je i u dosadašnjim istraživanjima (213). Rezultati sistematskog pregleda i meta-analize su pokazali da je depresija češća kod pacijenata sa RA u odnosu na zdrave osobe, a intenzitet depresije delimično zavisi i od nivoa doživljaja bola (214,215). Pozitivna korelacija između bola, umora i aktivnosti bolesti sa nivoom depresije kod pacijenata sa RA nađena je i u ispitivanjima drugih autora (216). S obzirom da mentalno zdravlje utiče na kvalitet života pacijenata sa RA, procena anksioznog ili depresivnog ponašanja kod ovih pacijenata je od fundamentalnog značaja za poboljšanje njihovog kvaliteta života. Dodatni faktor koji može negativno uticati na kvalitet života i psihološki status RA pacijenata je niži socioekonomski status. Molina i saradnici su našli da je niži socioekonomski status povezan sa dužinom čekanja na pregled i odloženom primenom LMTB (217).

Prema podacima SZO anksioznost ima tendenciju da se smanjuje sa godinama, međutim kvalitet života kod pacijenata sa RA se pogoršava. Pogoršanje QoL tokom vremena nije samo zbog progresije bolesti i prisustva komorbiditeta, nego i zbog postepenog psihičkog i funkcionalnog propadanja koje ima veliki i direktan uticaj na brigu o sebi, dovodeći do ozbiljnih ograničenja u nezavisnosti i samostalnosti pacijenta. Rezultati dosadašnjih studija ukazuju da kod pacijenata sa RA treba ozbiljno razmotriti kvalitet života, a sve u cilju pronalaženja sveobuhvatnog tretmana ovih pacijenata, jer, kako ističu Matcham i saradnici (195), „procena kliničkog stanja isključivo u smislu aktivnosti bolesti možda neće obuhvatiti zdravstvene ishode od primarnog značaja za pacijente”. NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) smernice ukazuju na neophodnost periodične procene uticaja reumatoidnog artritisa na kvalitet života i raspoloženje obolelih, kao i značaj multidisciplinarnog pristupa kod ovih pacijenata (218).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Procena prevalencije adherencije za metotreksat kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom.
2. Analiza prognostičnog značaja socio-demografskih karakteristika ispitanika i kliničkih determinanti bolesti u identifikaciji adherencije za metotreksat.
3. Ispitivanje prediktivne vrednosti kvaliteta života u proceni adherencije za metotreksat kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Dizajn studije

Studija je dizajnirana po tipu studije preseka.

3.2. Selekcija ispitanika

Studijom su obuhvaćeni pacijenti sa dijagnozom reumatoidnog artritisa koji su lečeni u Klinici za reumatologiju, Vojnomedicinske akademije u Beogradu, u periodu od 1. marta 2015.godine do 31. decembar 2015. godine.

Kriterijumi za uključivanje ispitanika u istraživanje su: dijagnoza reumatoidnog artritisa postavljena na osnovu klasifikacionih kriterijuma ACR/EULAR 2010 (83), uzrast ≥ 18 godina, propisana terapija metotreksatom u trajanju od najmanje dva meseca i pisana saglasnost ispitanika za učešće u studiji.

Kriterijumi za isključivanje ispitanika iz istraživanja su: prisustvo druge sistemske bolesti vezivnog tkiva, ranije dijagnostikovani kognitivni poremećaji i psihijatrijska oboljenja kao i korišćenje antidepresiva u terapiji u poslednjih mesec dana, skorašnja infekcija ili operacija.

Pri regrutaciji, ispitanici koji su zadovoljavali kriterijume za uključivanje u studiju su usmeno obavesteni o ciljevima i načinu sprovođenja studije, da će se za potrebe studije koristiti podaci iz njihove medicinske dokumentacije, kao i da je anketiranje anonimno, tačnije da će svi njihovi podaci pri analizi i publikaciji biti depersonalizovani. Nakon informisanja ispitanika o ciljevima i načinu sprovođenja studije, od njih je zatraženo da potpišu pristanak za učešće u studiju.

Za sprovođenje ove studije dobijena je dozvola Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (broj odluke: 29/III-16, datum: 13.03.2017).

3.3. Instrumenti merenja

Prikupljanje podataka o socio-demografskim, bihevioralnim i kliničkim karakteristikama ispitanika, procena aktivnosti bolesti, procena funkcionalne nesposobnosti, mentalnog zdravlja, merenje kvaliteta života i adhezije ispitanika na MTX vršena je upotrebom upitnika. Dodatno, podaci o kliničkim parametrima kod ispitanika sa RA dobijeni su iz medicinske dokumentacije.

Upitnik kojim su se prikupljali podaci o socio-demografskim, bihevioralnim i kliničkim karakteristikama ispitanika sastojao se iz dva dela. Prvi deo upitnika sastojao se od pitanja kojima su se prikupljali podaci o socio-demografskim i bihevioralnim karakteristikama ispitanika: pol (muški/ženski), uzrast, mesto stanovanja (selo/grad), obrazovanje (osnovna škola/srednja škola/viša i visoka škola), zaposlenje (nezaposlen/zaposlen/penzioner), prisustvo hroničnih bolesti (hipertenzija/dijabetes melitus/hipotireoza/osteoporoza/osteoartritis/ostale bolesti koštano zglobnog sistema/bolest pluća/bolest srca/bolest gastrointestinalnog trakta /druge bolesti), broj prisutnih hroničnih bolesti (ne/jedan/dva/tri i više), pušački status (nepušač/bivši

pušač/pušač), dužina pušačkog staža u godinama, broj popušanih cigareta dnevno i dužina prekida pušenja kod bivših pušača. Drugi deo upitnika sastojao se od pitanja kojim su prikupljeni podaci o kliničkim karakteristikama RA kod ispitanika, a koji su upotpunjeni ili potvrđeni podacima iz medicinske dokumentacije: dužina trajanja simptoma RA pre postavljanja dijagnoze, dužina trajanja bolesti od postavljene dijagnoze RA, trenutna doza metotreksata (MTX) u mg, maksimalna doza MTX u mg, konkomitantna upotreba steroida (ne/da), doza primenjenih steroida, druga terapije (ne/ antimalarici/ Sulfasalazin/ Arava), biološka terapija (ne /Enbrel/ Tocilizumab/ Humira/ Mabthera/ JAK inhibitori/ Simponi), neželjeni efekti terapije (ne/da), vrsta neželjenih efekata (ne/simptomi GITa/leukopenija i povećani enzimi jetre/ostali simptomi kao što su oštećenje vida, kose), broj poseta lekaru godišnje, učestalost laboratorijskih analiza.

3.3.1. Procena aktivnosti bolesti i funkcionalne sposobnosti

Procena aktivnosti RA je vršena primenom tri skale: skora aktivnosti bolesti baziranog na zahvaćenosti 28 zglobova (engleski: Disease Activity Score 28-joint count - DAS 28) (89) i indeksa kliničke aktivnosti bolesti (engleski: Clinical Disease Activity Index - CDAI) (219-221) dok je procena funkcionalne sposobnosti vršena pomoću HAQ-DI upitnika (engleski: Health Assessment Questionnaire - Disability Index) (222). Za razliku od ostalih upitnika koje je pacijent samostalno ispunjavao, CDAI, DAS-28 i HAQ-Di pacijent je ispunjavao zajedno sa reumatologom.

U cilju procene aktivnosti RA svim ispitanicima je određivan broj bolnih i otečenih zglobova i učinjena je procena opšteg zdravstvenog stanja. Pregledom je obuhvaćeno 28 zglobova karakterističnih za RA što je bila i maksimalna ocena za broj bolnih odnosno otečenih zglobova. Opšte zdravstveno stanje je ocenjivano pomoću vizuelne analogne skale (VAS) (0-100mm, 0=bez aktivnosti, 100=puna aktivnost). Na osnovu ukupnog broja bolnih i otečenih zglobova, procene aktivnosti bolesti od strane pacijenta na VAS skali i SE (mm/h) procenjuvan je DAS28-SE skor. Skor DAS28-SE se može izračunati korišćenjem sledeće formule: $DAS28 = 0.56 * \sqrt{\text{bol}28} + 0.28 * \sqrt{\text{otok}28} + 0.70 * \ln(SE) + 0.014 * GH$ (ocena opšteg zdravlja na VAS) (skorovanje dostupno na: <https://www.das-score.nl/en/das-and-das28/how-to-measure-the-das28/how-to-calculate-the-das28>). Na osnovu vrednosti DAS28-SE skora aktivnost RA se kategoriše kao: remisija (DAS28 < 2,6), niska aktivnost bolesti (DAS28 2,6 – 3,2), umerena aktivnost bolesti (DAS28 3,2 – 5,1) i visoka aktivnost bolesti (DAS28 > 5,1) (223). Vrednosti DAS28 skora se takođe mogu koristiti za klasifikaciju pacijenata prema njihovom odgovoru na lečenje te tako promena od najmanje 0,6 se obično smatra umerenim poboljšanjem, dok smanjenje više od 1,2 predstavlja značajan odgovor na terapiju (224).

Takođe, aktivnost bolesti je procenjuvana i na osnovu CDAI indeksa (220,221). Clinical Disease Activity Index (CDAI) je kompozitni indeks za merenje aktivnosti bolesti, ali bez reaktanata akutne faze upale. CDAI se izračunava jednostavnim zbrajanjem broja otečenih/bolnih zglobova od ukupnih 28 zglobova sa pacijentovom i lekarevom globalnom procenom na VAS skali (0 - 10 cm) (225). Vrednost CDAI skora se kreće od 0 do 76. Skor 0 - 2,8 ukazuje na remisiju bolesti, skor 2,9 - 10,0 na nisku aktivnost bolesti, 10,1 - 22,0 na umerenu aktivnost bolesti, a skor 22,1 - 76,0 na visoku aktivnost bolesti (219).

CDAI ima veliki značaj u kliničkoj praksi naročito kada reaktanti akutne upale nisu dostupni. S obzirom da u njegov skor ne ulaze parametri upale, kao ni parametri koji ukazuju na ograničenje u fizičkom funkcionisanju, smatra se merom ishoda bolesti, a ne merom procesa ili aktivnosti RA (iako u ranim stadijumi RA može da odražava i aktivnost bolesti).

Procena funkcionalne sposobnosti bolesnika vršena je pomoću HAQ-DI upitnika (engl. Health Assessment Questionnaire-Disability Index) (222,226). HAQ-DI upitnik se sastoji od ukupno 20 pitanja koja se ocenjuju od 0 do 3 (0=bez poteškoća, 3=ne mogu da uradim). Ima 8 domena od po 2-3 pitanja koja se odnose na oblačenje i češljanje, ustajanje, hranjenje, hodanje, higijenu, dohvat, hvatanje i uobičajene dnevne aktivnosti gde veći skor ukazuje na veću nesposobnost (222). Ocene osam kategorija ulaze u ukupni HAQ-DI skor na skali od nula (bez invaliditeta) do tri (potpuno onemogućen). Skala nije kontinuirana već ima 25 mogućih vrednosti (tj. 0, 0,125, 0,250, 0,375 ... 3). HAQ-DI skor se ne izračunava ako je pacijent dao odgovore u manje od šest kategorija. Ukupni skor 0 - 1 se smatra prisustvo blage do umerne onesposobljenosti, 1 - 2 umerene do teške i 2 - 3 teške do vrlo teške onesposobljenosti.

3.3.2. Laboratorijske analize

Laboratorijske analize su rađene istog dana ili u okviru nekoliko dana od popunjavanja upitnika. Od parametara zapaljenja određivane su sledeće analize: brzina sedimentacije eritrocita po Westergreenum (mm/h) sa cut-off vrednošću do 25mm/h, C reaktivni protein (CRP) nefelometrijskom metodom sa cut-off vrednosti do 4 mg/l i Interleukin 6 (IL-6) ELISA metodom (engl. Enzyme - linked immunosorbent assay) sa cut-off vrednosti do 5,9 pg/ml bionova testom prema instrukcijama proizvođača.

3.3.3. Utvrđivanje stepena depresije odnosno anksioznosti

Za procenu stepena anksioznosti i depresije korišćen je HADS (engl. Hospital anxiety and depression scale) upitnik (227), srpska validirana verzija sa Cronbach's alpha koeficijentom za skalu anksioznosti od 0.862, a za skalu depresije od 0.851) (228). Upitnik HADS sadrži 14 pitanja (7 za depresiju i 7 za anksioznost) koje pacijent sam popunjava. Pacijent ocenjuje stepen slaganja sa pitanjima pomoću Likert skale od 0 do 3. Ukupni skor za svaku skalu (skala anksioznosti i skala depresije) je od 0 do 21 gde veći skor odgovara većem nivou simptoma. Skor preko 11 znači prisutvo depresije/anksioznosti, 8 - 10 predstavlja granične slučajeve, a 0 - 7 normalan nalaz (213,229). Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) dostupno na: <https://www.svri.org/sites/default/files/attachments/2016-01-13/HADS.pdf>.

3.3.4. Procena kvaliteta života

Procena kvaliteta života kod naših ispitanika rađena je pomoću tri upitnika: opšteg upitnika za procenu kvaliteta života SF-36 (engleski: 36-Item Short Form Survey) odnosno RAND36, specifičnog RAQL (engleski: Rheumatoid Arthritis Quality of Life- RAQoL) i EQ-5D-3L upitnika (engleski: EuroQol Group-5 questionnaire).

1. The RAND 36-item Health Survey 1.0 (RAND) se sastoji od 36 pitanja iz 8 domena (fizičko funkcionisanje, socijalno funkcionisanje, ograničenja usled fizičkih problema, ograničenja usled emocionalnih problema, mentalno zdravlje, vitalnost, bol i opšta zdravstvena percepcija). Svaki domen je rangiran od 0 do 100 gde veći skor predstavlja bolji kvalitet života. RAND se može konvertovati u dva kompozitna skora: kompozitni skor fizičkog (PCS) i kompozitni skor mentalnog (MCS) zdravlja (201). RAND uključuje ista pitanja kao i SF36 upitnik (engl. the Medical Outcomes Study Short-Form), iako je procedura skorovanja nešto

drugačija uticaj na konačne skorove je minimalan (230). U uzorku pacijenata sa hroničnim bolestima u Srbiji Cronbach alfa koeficijent za SF-36 bio je visok, 0,897 što ukazuje na dobru unutrašnju postojanost SF-36 (231). Svih 8 domena pokazali su visoke vrednosti ne-rotirajućih faktorskih težina ($>0,300$) (raspon 0,742-0,856), i svi mere ono za šta su namenjeni (231).

2. RAQL upitnik se sastoji od 30 pitanja iz psihičkog i fizičkog domena na koja se odgovara sa DA i NE (1/0). Ukupan skor je zbir svih individualnih skorova, gde manji skor odgovara boljem kvalitetu života (0-30) (232). RAQoL je uspešno preveden na srpski jezik i ima visoku internu doslednost (Cronbach alfa = 0,94 u obe vremenske tačke) i pouzdanost test-retesta ($r = 0,92$) (197).

3. EQ-5D-3L upitnik (European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version) je standardizovana mera zdravstvenog stanja koja je nastala kao rezultat potrebe da se dobije jednostavna, generička mera zdravlja za potrebe kliničkih i ekonomskih evaluacija (233). EQ-5D je dizajniran za samo-popunjavanje od strane ispitanika. Korišćena je srpska verzija upitnika: <https://acst-2.org/onewebmedia/Serbianclin.doc> (EuroQol Group. EQ-5D-5L – EQ-5D. Available from: <http://www.euroqol.org/home.html>). Sastoji se iz dva dela – opisni sistem i vizuelna analogna skala (VAS). EQ-5D-3L opisni sistem sadrži pet dimenzija zdravlja: pokretljivost, briga o sebi, uobičajene aktivnosti, bol/nelagodnost i anksioznost/ depresiju. Svaka dimenzija ima 3 nivoa: nema problema (1), postoje neki problemi (2), ima izražene probleme (3). Svaki pacijent na osnovu odgovora dobija „kod“ od pet cifara koji se konvertuje u opšti zdravstveni indeks primenom EQ5D skorova izvedenih iz uzorka opšte populacije. Zdravstveni status je kvantifikovan na skali koja se kreće od 0 (smrt) do 1 (puno zdravlje). Za skorovanje upitnika korišćen je Engleski skoring sistem. EQ VAS prikazuje ocenu zdravlja na vertikalnoj analognoj skali koja se proteže od najgoreg (0) do najboljeg mogućeg zdravlja (100), a dobija se samoprocenom ispitanika.

3.3.5. Procena adherencije na metotreksat

Adherencija je za potrebe ovog istraživanja procenjena pomoću dva upitnika i skalom samoprocene: upitnikom komplijanse u reumatologiji, CQR19 upitnikom (engleski: Compliance Questionnaire for Rheumatology - CQR), skalom ocene pridržavanja terapiji/leku (engleski: Medication adherence rating scale - MARS-5) i procenom adherencije na VAS skali od 10 cm (engleski: Visual Analogue Scale - VAS).

1. Upitnik CQR19 (234,152) sadrži 19 pitanja sa ciljem da identifikuje pacijente sa niskom adherencijom na terapiju ($<80\%$). Pitanja se odnose na određene barijere kod uzimanja lekova, gde pacijent ocenjuje stepen slaganja pomoću Likert skale od 1 do 4 (1 bod = uopšte se ne slažem, 2 boda = ne slažem se, 3 boda = slažem se i 4 boda = potpuno se slažem). Od 19 pitanja, šest pitanja su navedena negativno (4, 8, 9, 11, 12 i 19) i stoga se vrši obrnuto skorovanje, tačnije reverzija skora (4 boda = 1 bod, 3 boda = 2 boda, 2 boda = 3 boda, 1 bod = 4 boda) kako bi dobili pozitivan rezultat. Ukupan skor se dobija sabiranjem bodova, a od ukupnog zbira se oduzme vrednost 19. Nova vrednost skora se potom deli sa 0,57. Ukupan rezultat CQR skora može varirati od 0 (bez adherencije) do 100 (potpuna adherencija) (234,235). Vrednost iznad 80% se smatrala dobrom adherencijom. Urađena je provera interne konzistentnosti na našim ispitanicima i dobijena je vrednost Cronbach alfa 0,62.

2. MARS-5 upitnik (236) sadrži 5 pitanja sa osvrtom na aspekte neadherentnog ponašanja, identifikujući pacijente koji prijavljuju nisku adherenciju i ukazuje na određene specifičnosti neadherentnog ponašanja (npr. zaboravljanje, menjanje doze, odluka o pauziranju u uzimanju leka, namerno propuštanje doze, uzimanje manje doze nego što je rečeno). Na svako pitanje su ponuđeni odgovori: 1= uvek, 2= često, 3= povremeno, 4= retko i 5= nikad. Sabiranjem

odgovora se dobija ukupni MARS-5 skor sa vrednostima od 5 do 25, pri čemu veća vrednost skora ukazuje na viši nivo adhezencije. Skor MARS-5 ≥ 20 je ranije korišćen kao granica za visoku adhezenciju za terapiju. U skladu sa literaturom gde se adhezencija viša od 80% skora kod većine skala smatra zadovoljavajućom, što odgovara MARS skor od približno 23, u našem istraživanju je uzeto kao referentna vrednost iznad koje se smatralo da ispitanici imaju visoku adhezenciju na terapiju (237).

3. Vizuelna analogna skala VAS je rangirana od 0% do 100%. Pacijent na VAS skali od 0 cm do 10 cm sam određuje stepen adhezencije označavajući broj ili mesto koje odgovara njegovoj sopstvenoj oceni komplijanse na terapiju. Vrednosti $>80\%$ su smatrane visokom adhezencijom na terapiju.

Takođe je računat kompozitni skor tako što su kod svakog pacijenta posmatrana sva tri skora adhezencije istovremeno, i gde su najmanje dva od tri skora bila nivoa neadhezencije, to je u kompozitnom skor u pacijent takođe ocenjen neadherentan.

3.4. Obrada podataka i statistička analiza

Podaci su analizirani u računarskom softverskom paketu IBM SPSS Windows, verzije 26.0. Sve analize su procenjene na nivou statističke značajnosti od $p < 0,05$.

Normalnost distribucije podataka je procenjena upotrebom Kolmogorov-Smirnovim testa. Podaci su prikazivani u obliku srednje vrednosti sa standardnom devijacijom za podatke sa normalnom raspodelom, dok su podaci koji ne ispunjavaju uslove normalnosti raspodele prikazani kao medijana sa interkvartalnim rasponom. Atributivne varijable su prikazane u obliku učestalosti pojedinih kategorija.

Analizirane neprekidne varijabli su poređene uz pomoć t-testa za nezavisne uzorke i ANOVA kod podataka sa normalnom raspodelom, dok je kao neparametarska alternativa korišten Mann-Whitney test za dihotomne varijable. Za testiranje atributivnih varijabli korišćen je χ^2 -kvadrat test.

Korelacija između skorova ispitana je Pearson's ili Spearman's korelacijom u zavisnosti od normalnosti raspodele podataka. Prediktivna vrednost praćenih varijabli u proceni adhezencije analizirana je uz pomoć univarijantne logističke regresije. Sve varijable koje su pokazale značajnu predikciju sa ishodnim varijablama u univarijantnoj logističkoj regresiji uključene su u multivarijantnu logističku regresiju. Vrednosti su prikazane u obliku odds ratio sa 95% intervalom poverenja.

4. REZULTATI

4.1. Sociodemografske i kliničke karakteristike ispitanika sa reumatoidnim artritismom

Studijom je obuhvaćeno 111 ispitanika sa reumatoidnim artritismom koji su lečeni od 1. marta 2015. do 31. decembra 2015. godine u Klinici za reumatologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu. Uključeni su pacijenti koji su ispunili sve kriterijume uključenja i isključenja. Sociodemografske i ostale karakteristike ispitanika sa RA prikazane su u Tabeli 7.

Tabela 7. Karakteristike ispitivane grupe bolesnika.

Varijable	N (%)
Pol	
Muški	24 (21,6%)
Ženski	87 (78,4%)
Starost	56,22 ± 10,61
Mesto stanovanja	
Selo	23 (20,7%)
Grad	88 (79,3%)
Zaposlenje	
Nezaposlen	31 (27,9%)
Zaposlen	39 (35,1%)
Penzioner	41 (36,9%)
Obrazovanje	
Osnovna škola	9 (8,1%)
Srednja škola	76 (68,5%)
Viša i visoka škola	26 (23,4%)
Pušački status	
Nepušači	54 (48,6%)
Bivši pušači	25 (22,5%)
Pušači	32 (28,8%)
Broj komorbiditeta	
0	37 (33,3%)
1	30 (27,0%)
2	21 (18,9%)
3 i više	23 (20,7%)

Podaci su prikazani kao broj (%), srednja vrednost ± SD ili medijana sa interkvartalnim rasponom (25-75. percentil).

Prosečna starost ispitanika je iznosila $56,22 \pm 10,61$ godina. Osobe ženskog pola su činile većinu ispitivanog uzorka 87/111 (78,4%). Najveći broj ispitanika je živelo u gradu (79,3%). Dve trećine (68,5%) je prijavilo da ima završenu srednju školu, jedna trećina je bila zaposlena (35,1%), dok su dve trećine činili nezaposleni (27,9%) i penzioneri (36,9%). Približno polovina ispitanika su bili nepušači (48,6%) (Tabela 7).

Prisustvo drugih hroničnih bolesti je imalo 74 (66,7%) ispitanika. Prisustvo samo jednog komorbiditeta je imalo 30/74 (27%) bolesnika, dok je njih 23/74 (20,7%) imalo tri ili više drugih hroničnih bolesti (Tabela 7). Najčešći komorbiditeti koje su ispitanici prijavili bili su hipertenzija (35,1%), osteoporoza (18,0%), osteoartritis (15,3%) i hipotireoza (14,4%).

5.2. Karakteristike bolesti, stepen aktivnost i procena mentalnog zdravlja ispitanika sa reumatoidnim artritismom

Simptomi koji su ukazivali na reumatoidni artritis pre postavljene dijagnoze trajali su najčešće pet meseci, dok je prosečna dužina trajanja bolesti od postavljanja dijagnoze iznosila šest godina. Broj godišnjih poseta reumatologu kod naših bolesnika je bio četiri (3,0-6,0), kao i broj godišnjih kontrola laboratorijskih analiza (Tabela 8).

Tabela 8. Karakteristike toka bolesti kod ispitivane grupe bolesnika.

Varijable	
Dužina trajanja simptoma pre dijagnoze (meseci)	5,0 (3,0-24,0)
Dužina trajanja bolesti od postavljene dijagnoze (godine)	6,0 (3,0-13,5)
Broj poseta lekaru godišnje	4,0 (3,0-6,0)
Učestalost laboratorijskih analiza	4,0 (3,0-5,0)

Navedene vrednosti su medijane sa interkvartalnim rasponom (25-75. percentil).

U trenutku ispitivanja srednja doza MTX koju su uzimali naši bolesnici je iznosila 15 mg (10,0 - 17,5 mg). Pored metotreksata njih 96/111 (86,5%) je uzimalo i kortikosteroide čija je prosečna doza iznosila 6 mg (5,0 – 9,5). Antimalarike je uzimalo 33/111 (29,7%) ispitanika, dok je 34/111 (30,6%) bilo na biološkoj terapiji. Najveći broj bolesnika je bio na terapiji Tocilizumabom 14/34 (12,6%) i Enbrelom 10/34 (9,0%), dok je mali broj bio na terapiji Humirom 4/34 (3,6%), Mabterom 4/34 (3,6%) i drugim biološkim lekovima (Tabela 9). Neželjene efekte Metotreksata je prijavilo 38/111 (34,2%) bolesnika, a među najčešćim su bili simptomi od strane gastrointestinalnog trakta (13,5% od ukupnog broja ispitanika), zatim leukopenija ili povećani enzimi jetre (10,8%).

Tabela 9. Terapija RA i neželjeni efekti na metotreksat.

Varijable	N (%)
Konkomitantna upotreba steroida (%)	
Ne	15 (13,5%)
Da	96 (86,5%)
Trenutna doza steroida u mg	6,0 (5,0-9,5)
Konkomitantna upotreba drugih LMTB (%)	
Ne	67 (60,4%)
Da	44 (39,6%)
Biološka terapija	
Ne	77 (69,4%)
Da	34 (30,6%)
Trenutna doza MTX u mg	15,0 (10,0-17,5)
Neželjeni efekti terapije	
Ne	73 (65,8%)
Da	38 (34,2%)
Vrsta neželjenih efekata	
Simptomi od strane gastrointestinalnog trakta	15 (13,5%)
Leukopenija ili povećani enzimi jetre	12 (10,8%)
Ostali simptomi	11 (9,9%)

Vrednosti su prikazane kao broj (%), odnosno medijane sa interkvartalnim rasponom. LMTB-lekovi koji modifikuju tok bolesti

Prosečan broj bolnih zglobova u našoj grupi ispitanika je bio pet (1,0 – 10,0), a broj otečenih zglobova se kretao od nijednog otečenog do tri zahvaćena zgloba. Od faktora zapaljenja, ubrzana sedimentacije eritrocita je konstatovana kod 56/111 bolesnika (50,5%) sa prosečnom vrednošću od 26 mm/h. Kod 44,1% bolesnika (49/111) je registrovan porast CRP-a dok je prosečna vrednost bila u granicama normalnih 3,89 mg/l. Povišene vrednosti IL-6 su zabeležene kod 23,4% (26/111) bolesnika sa srednjom vrednošću od 12,70 pg/ml (Tabela 10).

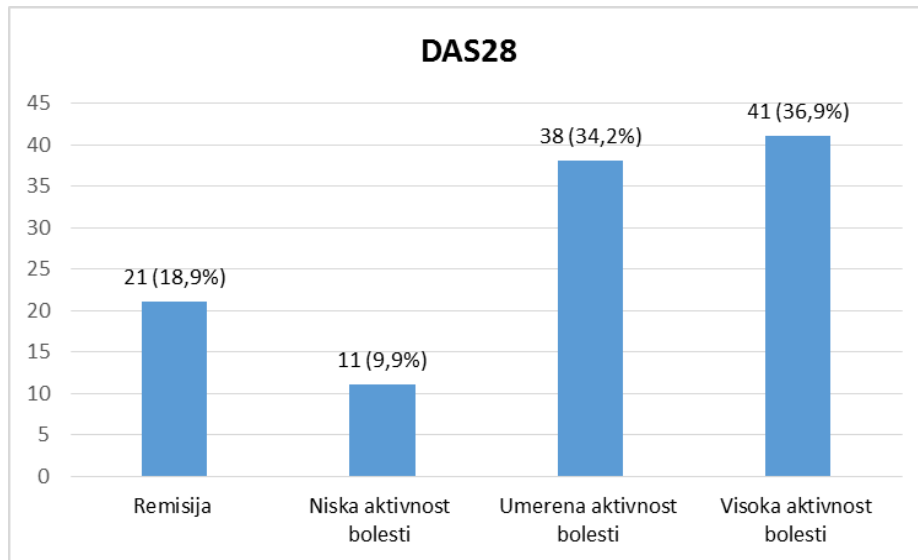
Ocena aktivnosti bolesti na vizuelnoj analognoj skali (VAS) je bila $44,01 \pm 21,64$. Funkcionalna nesposobnost, merena HAQ skalom, je odgovarala blagoj do umerenoj onesposobljenosti sa prosečnim skorom od $0,89 \pm 0,48$.

Tabela 10. Aktivnost reumatoidnog artritisa i procena funkcionalnog statusa

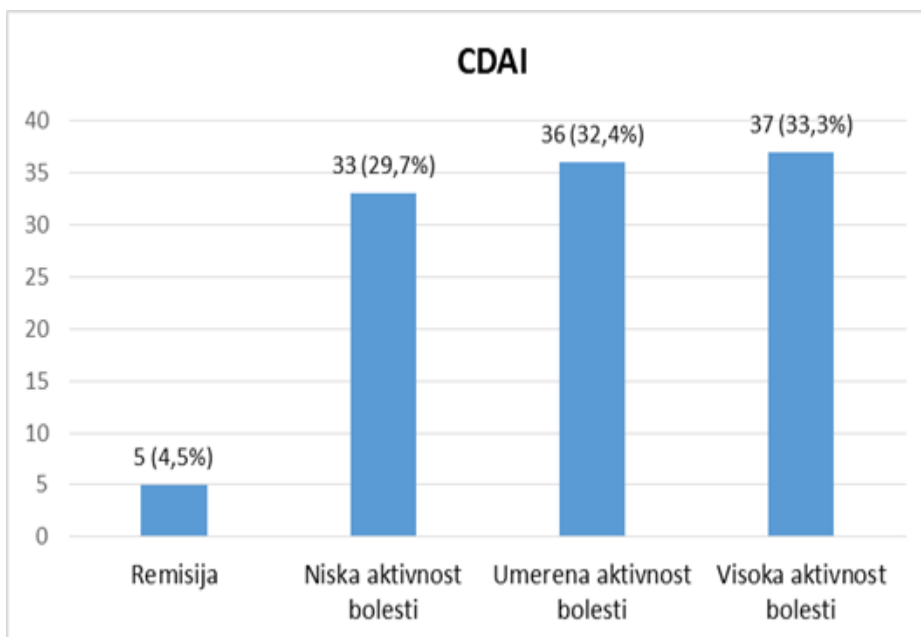
Varijable	
Broj bolnih zglobova	5,0 (1,0-10,0)
Broj otečenih zglobova	0,0 (0,0-3,0)
SE (mm/h)	26,0 (14,0-52,0)
CRP (mg/l)	3,89 (1,28-14,99)
IL-6 (pg/ml)	12,7 (3,59-42,26)
CDAI	$17,69 \pm 12,36$
DAS28	$4,31 \pm 1,70$
VAS	$44,01 \pm 21,64$
HAQ DI	$0,89 \pm 0,48$

Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost \pm standardna devijacija ($X \pm SD$), odnosno medijana sa interkvartalnim rasponom. SE - sedimentacija eritrocita, CRP - C reaktivni protein, CDAI - Clinical Disease Activity Index, DAS 28 - modified Disease activity scor 28, VAS - vizuelna analogna skala, HAQ DI- Health Assessment Questionnaire-Disability Index

Visoku aktivnost bolesti, merenu DAS28 kompozitnim skorom je imalo 41/111 (36,9%) bolesnika, umerenu 38/111 (34,2%) bolesnika, dok je nisku aktivnost i remisiju imalo 32/111 (28,8%) bolesnika (Grafikon 1). Prosečna vrednost DAS28 skora je iznosila $4,31 \pm 1,70$. Slični rezultati su dobijeni i primenom CDAI indeksa na osnovu koga je 37/111(33,3%) bolesnika imalo visoku aktivnost bolesti, 36/111 (32,4%) umerenu, a 38/111 (34,2%) nisku aktivnost bolesti i remisiju (Grafikon 2). Prosečna vrednost CDAI skora je iznosila $17,69 \pm 12,36$.



Grafikon 1. Stepen aktivnosti bolesti procenjen DAS28 kompozitnim skorom
Podaci su prikazani kao broj (%). DAS 28 - modified Disease activity scor 28



Grafikon 2. Stepen aktivnosti bolesti procenjen CDAI indeksom.
Podaci su prikazani kao broj (%). CDAI - Clinical Disease Activity Index

Procenom mentalnog zdravlja korišćenjem HADS upitnika za depresiju i anksioznost, dobijeno je da 20/111 (18%) bolesnika ima visok stepen depresije, a 12/111 (10,8%) bolesnika visok stepen anksioznosti (Tabela 11). Granične vrednosti HADS skorova za depresiju su dobijene kod 31/111 (27,9%) bolesnika, a za anksioznost kod 25/111 (22,5%) bolesnika. Normalan nalaz skora koji ukazuje na odsustvo depresije je konstatovan kod 54,1% bolesnika (60/111), dok je odsustvo anksioznosti procenjeno istim skorom konstatovano kod 66,7% (74/111) bolesnika. Prosečna vrednost HADS skora za depresiju je iznosila $7,63 \pm 3,55$, dok je prosečna vrednost HADS skora za anksioznost bila $6,13 \pm 3,81$.

Tabela 11. Stepen depresije i anksioznosti kod ispitivane grupe bolesnika procenjeno HADS skorovima.

Indeks		Mentalni status	N (%)
HADS depresija	$7,63 \pm 3,55$	Normalan nalaz	60 (54,1)
		Granični slučajevi depresije	31 (27,9)
		Slučajevi depresije	20 (18,0)
HADS anksioznost	$6,13 \pm 3,81$	Normalan nalaz	74 (66,7)
		Granični slučajevi anksioznosti	25 (22,5)
		Slučajevi anksioznosti	12 (10,8)

Podaci su prikazani kao broj (%) i srednja vrednost \pm standardna devijacija ($X \pm SD$)

5.3. Kvalitet života ispitivane grupe bolesnika procenjen SF-36, EQ-5D-3L i RAQoL upitnicima

U grupi ispitanika sa RA meren je kvalitet života uz pomoć SF-36, EQ-5D-3L i RAQoL upitnika. Analizom vrednosti skorova različitih domena u okviru SF-36 upitnika najviše vrednosti što odgovara najboljem kvalitetu života su dobijene za domen emocionalnog blagostanja ($58,75 \pm 22,35$) i socijalno funkcionisanje ($52,37 \pm 26,15$) (Tabela 12). Nasuprot tome, za domen fizičkog zdravlja su konstatovane najniže vrednosti ($21,56 \pm 34,27$), što odgovara najmanjem kvalitetu života. Srednja vrednost ukupnog SF-36 skora je iznosila $42,82 \pm 20,45$. Srednja vrednost mentalnog kompozitnog skora je bila viša od srednje vrednosti fizičkog kompozitnog skora ($48,32 \pm 24,79$ vs. $37,31 \pm 18,45$), ukazujući na veći značaj fizičke onesposobljenost u narušavanju kvaliteta života (Tabela 12).

Primenom RAQoL upitnika za merenje kvaliteta života pacijenata sa RA dobijen je prosečan skor $15,43 \pm 7,55$, što odgovara umerenoj narušenosti kvaliteta života (Tabela 12). Korišćenjem EQ upitnika prosečna vrednost EQ-5D skora je bila $0,46 \pm 0,29$, a EQ-VAS skora $50,32 \pm 22,92$, što odgovara umereno narušenom kvalitetu života (Tabela 12).

Tabela 12. Kvalitet života ispitivane grupe bolesnika

Kvalitet života	
SF-36 fizičko funkcionisanje	43,22 ± 21,07
SF-36 ograničenje u fizičkom zdravlju	21,56 ± 34,27
SF-36 ograničenje zbog emocionalnih problema	41,87 ± 42,44
SF-36 energija/zamor	42,06 ± 23,56
SF-36 emocionalno blagostanje	58,75 ± 22,35
SF-36 socijalno funkcionisanje	52,37 ± 26,15
SF-36 bol	39,69 ± 23,38
SF-36 opšte zdravlje	46,15 ± 17,07
SF-36 promena u zdravstvenom stanju	45,87 ± 27,74
SF-36 fizički kompozitni skor	37,31 ± 18,45
SF-36 mentalni kompozitni skor	48,32 ± 24,79
SF-36 ukupni skor	42,82 ± 20,45
EQ-5D-3L skor	0,46 ± 0,29
EQ VAS	50,32 ± 22,92
RAQoL skor	15,43 ± 7,55

Podaci su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija. SF-36-Item Short Form Survey, EQ-5D-3L-European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version, RAQoL-Rheumatoid Arthritis Quality of Life

Na osnovu EQ-5D domena najveći broj bolesnika je imao narušen kvalitet života u domenu bol/diskomfor (93,7%), a najmanji broj bolesnika u domenu briga o sebi (64,9%) (Tabela 13).

Tabela 13. Ograničenja u svakodnevnom funkcionisanju prikazana kroz domene EQ-5D-3L upitnika.

	Pokretljivost N (%)	Briga o sebi N (%)	Uobičajene aktivnosti N (%)	Bol/diskomfor N (%)	Anksioznost/depresija N (%)
Bez problema	18 (16,2)	37 (33,3)	19 (17,1)	5 (4,5)	19 (17,1)
Umeren problem	88 (79,3)	69 (62,2)	78 (70,3)	90 (81,1)	80 (72,1)
Ozbiljan problem/onesposobljenost	3 (2,7)	3 (2,7)	12 (10,8)	14 (12,6)	10 (9,0)

Podaci su predstavljeni kao broj (%)

5.4. Prevalencija neadherencije na MTX u ispivanoj grupi bolesnika i korelacija između korišćenih skorova

Adherencija na metotreksat kod naših ispitanika je procenjivana primenom CQR19 i MARS-5 upitnika i VAS skalom.

Nizak stepen adherencije na metotreksat procenjen CQR19 upitnikom (<80%) je imalo 50,5% bolesnika (56/111), sa prosečnom vrednošću skora od $76,92 \pm 13,47$ (Tabela 14). Korišćenjem MARS-5 upitnika prosečan skor za stepen adherencije je bio $22,63 \pm 2,58$. Na osnovu „cut off“ vrednosti za visoki stepen adherencije (iznad 23), kod 32/111 bolesnika (28,8%) je registrovan nizak stepen adherencije. Na VAS skali, nisku adherenciju na metotreksat (<80%) je imalo 19/111 (17,1%) ispitanika sa srednjom vrednošću od $87,44 \pm 16,49$ (Tabela 14).

Tabela 14. Adherenciji na metotreksat kod ispitivane grupe bolesnika procenjena CQR19, MARS-5 i VAS skorom.

Skale		Stepen adherencije na MTX	N (%)
CQR19	$76,92 \pm 13,47$	niska adherencija	56 (50,5)
		visoka adherencija	54 (48,6)
MARS-5	$22,63 \pm 2,58$	niska adherencija	32 (28,8)
		visoka adherencija	78 (70,3)
VAS adherencija	$87,44 \pm 16,49$	niska adherencija	19 (17,1)
		visoka adherencija	92 (82,9)

Podaci su prikazani kao $X \pm SD$ (srednja vrednost \pm standardna devijacija), a stepen adherencije kao broj (%). CQR19 - Compliance Questionnaire for Rheumatology, MARS-5 - Medication adherence rating scale, VAS - vizualna analogna skala

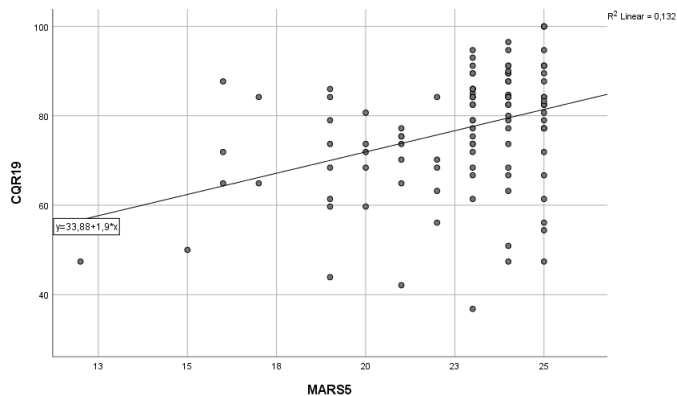
Tabela 15. Korelacija CQR19, MARS-5 i VAS skora za merenje adherencije na metotreksat kod ispitanika sa reumatoidnim artritisom.

Adherencija		CQR19	MARS-5	VAS
CQR19	Pearson Correlation	1		
	Sig. (2-tailed)			
MARS-5	Pearson Correlation	0,364	1	
	Sig. (2-tailed)	<0,001		
VAS	Pearson Correlation	0,329	0,496	1
	Sig. (2-tailed)	<0,001	<0,001	

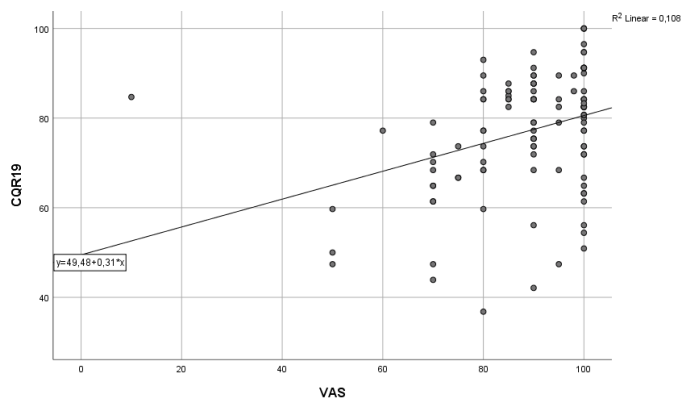
CQR19 - Compliance Questionnaire for Rheumatology, MARS-5 - Medication adherence rating scale, VAS - vizualna analogna skala

Testiranjem povezanosti tri upitnika koji su korišćeni za merenje adherencije na metotreksat dobijena je statistički značajna pozitivna korelacija CQR19 skora sa MARS-5 skorom ($r = 0,364$, $p < 0,001$) (Tabela 15; Grafikon 3) i sa VAS skorom ($r = 0,329$, $p < 0,001$) (Grafikon 4). Visoko značajna pozitivna korelacija je dobijena i između VAS i MARS-5 skora ($r = 0,496$, $p < 0,001$) (Grafikon 5).

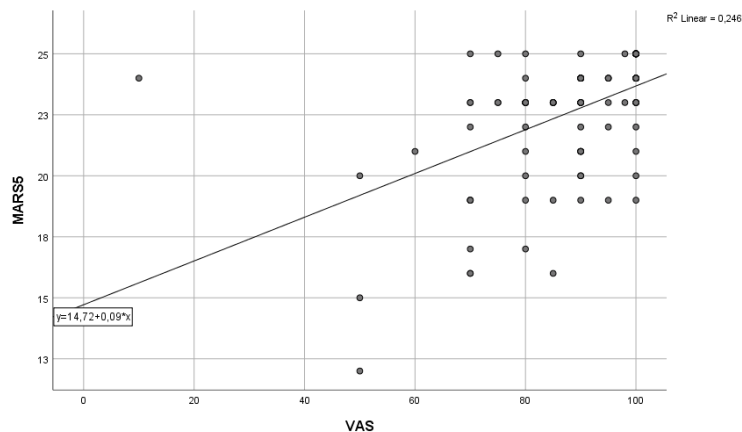
Grafikon 3. Korelacija CQR19 i MARS-5 skora za merenje adherencije na metotreksat



Grafikon 4. Korelacija CQR19 i VAS skora za merenje adherencije na metotreksat



Grafikon 5. Korelacija MARS-5 i VAS skora za merenje adherencije na metotreksat



5.5. Uticaj socio-demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika u identifikovanju neadherencije na metotreksat

Analizom uticaja sociodemografskih i kliničkih karakteristika na stepen adherencije na MTX, nije nađena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima skorova za sva tri upitnika. Statistička značajnost nije dobijena i u odnosu na broj prisutnih komorbiditeta (Tabela 16 i 17).

Tabela 16. Razlika u stepenu adherencije na metotreksat u odnosu na socio-demografske karakteristike ispitanika.

Varijable	CQR19	p	MARS-5	p	VAS	p
Pol						
Muški	73,79±13,17	0,199 ¹	22,17±2,32	0,324 ¹	87,71±12,25	0,929 ¹
Ženski	77,79±13,49		22,76±2,64		87,37±17,54	
Mesto stanovanja						
Selo	76,50±11,86	0,866 ¹	21,91±2,54	0,136 ¹	85,22±19,04	0,470 ¹
Grad	77,03±13,93		22,82±2,57		88,02±15,82	
Zaposlenje						
Nezaposlen	80,85±10,52	0,114 ²	22,87±2,04	0,747 ²	88,23±17,25	0,758 ²
Zaposlen	76,65±13,31		22,39±2,83		85,85±19,26	
Penzioner	74,20±15,09		22,66±2,73		88,37±12,97	
Obrazovanje						
Osnovna škola	76,28±16,10	0,624 ²	22,44±2,51	0,925 ²	87,78±13,02	0,949 ²
Srednja škola	77,74±12,48		22,69±2,61		87,11±17,72	
Viša i visoka škola	74,78±15,50		22,50±2,58		88,31±14,08	
Pušački status						
Nepušač	74,89±14,49	0,140 ²	22,47±2,96	0,474 ²	86,07±17,45	0,676 ²
Bivši pušač	81,37±10,57		22,36±2,50		89,40±9,61	
Pušač	76,80±13,28		23,09±1,85		88,22±19,12	

¹- Independent Samples Test; ²- ANOVA. Podaci su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija (X± SD).

Tabela 17. Razlika u stepenu adherencije na metotreksat u odnosu na broj prisutnih komorbiditeta

Varijable	CQR19	p	MARS-5	p	VAS	p
Broj komorbiditeta						
0	80,09±13,31	0,201 ¹	22,81±2,78	0,121 ¹	86,03±19,72	0,675 ¹
1	74,31±14,13		21,77±2,66		85,67±10,81	
2	73,64±15,19		22,67±2,37		90,00±12,55	
3 i više	78,36±10,29		23,43±2,11		89,70±20,15	

¹-ANOVA. Podaci su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija (X± SD). CQR19-Compliance Questionnaire for Rheumatology, MARS-5-Medication adherence rating scale, VAS-vizuelna analogna skala

Nasuprot tome, statistički značajna razlika je pokazana u odnosu na komedikaciju steroidima kada je adherencija predstavljena prosečnim CQR19 (p=0,001) i MARS-5 skorom (p=0,002), gde su pacijenti na glukokortikoidnoj terapiji imali bolju adherenciju (Tabela 18).

Korišćenjem MARS-5 skora veći stepen adherencije je pokazan i za pacijente koji su pored MTX primali još neki sintetski LMTB (p=0,027).

Tabela 18. Razlika u stepenu adherencije na MTX u odnosu na komedikaciju i neželjene efekte na MTX

Varijable	CQR19	p	MARS-5	p	VAS	p
Konkomitantna upotreba steroida						
Ne	65,18±15,67	0,001¹	20,54±4,37	0,002¹	82,31±18,66	0,233 ¹
Da	78,45±12,50		22,89±2,14		88,19±16,31	
Konkomitantna upotreba sLMTB						
Ne	78,51±13,14	0,123 ¹	23,06±2,06	0,027¹	89,19±14,84	0,382 ¹
Da	74,44±13,76		21,95±3,13		86,74±13,36	
Biološka terapija						
Ne	76,10±13,92	0,299 ¹	22,55±2,68	0,610 ¹	85,75±17,34	0,076 ¹
Da	79,11±12,14		22,83±2,31		92,00±13,10	
Neželjeni efekti MTX-a						
Ne	78,22±12,86	0,106 ¹	22,85±2,53	0,152 ¹	88,35±16,95	0,353 ¹
Da	73,60±14,60		22,06±2,64		85,10±15,24	
Vrsta neželjenih efekata						
Simptomi GIT-a	70,92±17,11	0,281 ²	21,20±3,23	0,164 ²	82,87±15,87	0,389 ²
Leukopenija i porast transaminaza	79,24±10,93		22,25±2,01		90,42±9,88	
Ostali simptomi	72,92±10,15		23,09±1,51		87,73±16,02	

¹- Independent Samples Test; ²- ANOVA. Podaci su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija. LMTB - lekovi koji modifikuju tok bolesti, GIT- gastrointestinalni trakt.

Tabela 19. Korelacija socio-demografskih karakteristika ispitanika i toka bolesti sa skorovima adherencije na metotreksat.

Varijable		CQR19	MARS-5	VAS
Uzrast	r	-0,203	-0,022	0,131
	p	0,034	0,819	0,171
Trenutna doza MTX (mg)	r	0,109	0,091	0,116
	p	0,257	0,345	0,229
Dužina trajanja simptoma RA pre dijagnoze	r	-0,053	-0,232	-0,153
	p	0,645	0,042	0,183
Trajanja bolesti od postavljene dijagnoze RA	r	-0,004	-0,077	0,019
	p	0,965	0,426	0,843
Broj poseta lekaru godišnje	r	0,044	0,056	0,134
	p	0,653	0,562	0,163
Učestalost laboratorijskih analiza	r	0,118	-0,009	0,142
	p	0,220	0,924	0,140

Pearson Correlation. MTX - metotreksat, SE - sedimentacija eritrocita, CRP - C reaktivni protein, IL-6 - interleukin 6

Analizom povezanosti skorova adherencije na MTX sa drugim sociodemografskim i kliničkim karakteristikama dobijena je statistički značajna negativna korelacija CQR19 skora sa godinama starosti ($r=-0,203$, $p=0,034$), tako da je za mlađe pacijente dobijen značajno bolji stepen adherencije na metotreksat (Tabela 19). Procenom adherencije preko MARS-5 skora dobijena je statistički značajna negativna korelacija sa dužinom trajanja simptoma pre postavljene dijagnoze ($r=-0,232$, $p=0,042$), ukazujući da je adherencija bolja što je taj period kraći.

Korišćenjem VAS skale u proceni adherencije nije dobijena statistička značajnost za sociodemografske i kliničke parametre. Međutim, negativna korelacija je dobijena za stepen depresije ($r=-0,273$, $p=0,005$) i anksioznosti procenjene HADS upitnikom ($r=-0,292$, $p=0,002$), što znači da je adherencija bolja ukoliko je stepen depresije i anksioznosti manji (Tabela 20).

Tabela 20. Korelacija stepena aktivnosti bolesti, funkcionalne sposobnosti i prisustva depresije/anksioznosti sa skorovima za procenu adherencije na metotreksat

Varijable		CQR19	MARS-5	VAS
Broj bolnih zglobova	r	0,025	0,085	-0,066
	p	0,801	0,384	0,499
Broj otečenih zglobova	r	-0,059	0,016	-0,120
	p	0,546	0,873	0,215
SE (mm/h)	r	-0,148	-0,078	-0,100
	p	0,128	0,422	0,302
CRP (mg/l)	r	-0,009	0,058	0,048
	p	0,927	0,571	0,636
IL-6 (pg/ml)	r	0,235	-0,115	0,183
	p	0,139	0,474	0,253
DAS28(SE)	r	-0,038	-0,007	-0,142
	p	0,699	0,940	0,144
CDAI	r	-0,022	0,048	-0,094
	p	0,829	0,632	0,343
VAS	r	-0,099	0,000	-0,060
	p	0,314	0,998	0,539
HAQ-DI	r	0,076	0,032	0,022
	p	0,444	0,752	0,827
HADS depresija	r	-0,005	-0,183	-0,273
	p	0,962	0,062	0,005
HADS anksioznost	r	0,032	-0,103	-0,292
	p	0,743	0,295	0,002

Pearson Correlation

DAS 28 - modified Disease activity scor 28, CDAI - Clinical Disease Activity Index, VAS - vizuelna analogna skala, HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HADS - Hospital anxiety and depression scale

5.6. Korelacija kvaliteta života bolesnika sa RA procenjenog SF-36, EQ-5D-3L i RAQoL upitnicima sa skorovima adherencije na metotreksat.

Analizom korelacije kvaliteta života sva tri upitnika i njihovih domena sa skorovima adherencije pokazani su sledeći rezultati. Ako posmatramo kvalitet života procenjen SF-36 upitnikom statistički značajna pozitivna korelacija dobijena je za domen emocionalno blagostanje sa VAS skorom ($r=0,200$, $p=0,037$) i za domen opšte zdravlje sa MARS-5 ($r=0,239$, $p=0,012$) i VAS skorom adherencije ($r=0,291$, $p=0,002$). Adherencija je bolja ukoliko je bolje emocionalno stanje i opšte zdravlje bolesnika. Takođe, pozitivna korelacija je pokazana i za domen bol sa MARS-5 ($r=0,189$, $p=0,049$) i VAS skorom ($r=0,255$, $p=0,008$) ukazujući da je adherencija bolja ukoliko je veći intenzitet bola (Tabela 21).

Tabela 21. Korelacija SF-36 skora kvaliteta života sa skorovima adherencije na metotreksat.

		CQR19	MARS-5	VAS
SF-36 fizičko funkcionisanje	r	-0,014	0,072	0,038
	p	0,887	0,458	0,693
SF-36 onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja	r	0,080	0,108	0,046
	p	0,411	0,265	0,634
SF-36 ograničenje usled emocionalnih problema	r	0,021	0,179	0,038
	p	0,829	0,062	0,691
SF-36 energija/zamor	r	0,016	0,155	0,117
	p	0,871	0,109	0,226
SF-36 emocionalno blagostanje	r	0,038	0,171	0,200
	p	0,694	0,075	0,037
SF-36 socijalno funkcionisanje	r	-0,024	0,043	0,146
	p	0,804	0,661	0,129
SF-36 bol	r	0,063	0,189	0,255
	p	0,514	0,049	0,008
SF-36 opšte zdravlje	r	0,047	0,239	0,291
	p	0,625	0,012	0,002
SF-36 promena u zdravstvenom stanju	r	0,049	0,068	0,092
	p	0,616	0,482	0,344
SF-36 fizički kompozitni skor	r	0,053	0,175	0,170
	p	0,579	0,068	0,075
SF-36 mentalni kompozitni skor	r	0,005	0,153	0,119
	p	0,958	0,111	0,217
SF-36 ukupni skor	r	0,027	0,171	0,149
	p	0,778	0,074	0,121

Pearson Correlation

SF36 - 36-Item Short Form Survey, CQR19 - Compliance Questionnaire for Rheumatology , MARS-5 - Medication adherence rating scale, VAS - vizualna analogna skala

Analizom uticaja kvaliteta života korišćenjem EQ-5D-3L upitnika na stepen adherencije na MTX, nađena je statistički značajna pozitivna korelacija VAS skora adherencije sa EQ-5D-3L skorom ($r= 0,195$, $p=0,042$), dok između EQ VAS skora i adherencije nije dobijena značajna korelacija. Međutim, statistički značajna negativna povezanost dobijena je između MARS-5 ($r=-0,215$, $p=0,026$) i VAS skora ($r=-0,315$, $p=0,001$) sa domenom uobičajene aktivnosti EQ-5D-3L upitnika, ali i VAS skora sa domenom samonege ($r=-0,211$, $p=0,028$), što znači da je adherencija bolja ukoliko je stepen samonege i uobičajenih aktivnosti manji (Tabela 22).

Tabela 22. Korelacija EQ-5D-3L TTO skora i EQ VAS, kao i njihovih domena sa skorovima adherencije na metotreksat.

EQ-5D-3L		CQR19	MARS-5	VAS
EQ-5D-3L skor	r	0,087	0,134	0,195
	p	0,368	0,166	0,042
EQ VAS skor	r	-0,107	-0,152	0,022
	p	0,274	0,119	0,820
Pokretljivost	r	-0,036	-0,077	-0,069
	p	0,708	0,428	0,476
Briga o sebi	r	-0,105	-0,100	-0,211
	p	0,279	0,302	0,028
Uobičajene aktivnosti	r	-0,096	-0,215	-0,315
	p	0,325	0,026	0,001
Bol/diskomfor	r	-0,096	-0,030	-0,092
	p	0,322	0,759	0,339
Anksioznost/depresija	r	0,048	-0,116	-0,091
	p	0,622	0,230	0,344

Pearson Correlation

EQ-5D-3L -European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version, CQR19 - Compliance Questionnaire for Rheumatology , MARS-5 - Medication adherence rating scale, VAS - vizualna analogna skala

Kvalitet života procenjen RAQoL skorom statistički je značajno negativno povezan sa stepenom adherencije definisanim MARS-5 ($r= -0,275$, $p=0,004$) i VAS skorom ($r=-0,301$, $p=0,002$) (Tabela 23), što znači da sa boljim kvalitetom života merenim ovom skalom dobija se veći stepen adherencije. U korelaciji sa CQR-19 skorom nije nađena statistička značajnost.

Tabela 23. Korelacija RAQoL sa skorovima adherencije na MTX kod ispitivane grupe bolesnika.

		CQR19	MARS-5	VAS
RAQoL	r	-0,023	-0,275	-0,301
	p	0,812	0,004	0,002

Pearson Correlation

RAQL - Rheumatoid Arthritis Quality of Life, CQR19 - Compliance Questionnaire for Rheumatology, MARS-5 - Medication adherence rating scale, VAS - vizualna analogna skala

5.7. Uticaj ispitivanih varijabli u odnosu na prisustvo/odustvo adherencije procenjene VAS skalom, MARS-5 i CQR upitnikom

Ispitivana populacija bolesnika je podeljena u grupu adherentnih i neadherentnih prema definisanim “cut off” vrednostima za svaki pojedinačni skor navedenih upitnika i VAS skale.

5.7.1 Uticaj ispitivanih varijabli u odnosu na prisustvo/odustvo adherencije procenjene VAS skalom

Statistički značajna razlika između adherente i neadherente grupe bolesnika je nađena za broj poseta lekaru na godišnjem nivou ($p=0,0363$). U pogledu terapije značajna razlika je dobijena za trenutnu dozu MTX (12,5mg vs 15mg; $p=0,030$) i konkomitantnu upotrebu steroida (91,1% vs 73,7%; $p=0,049$), što znači da su adherentni bolesnici dobijali značajno veću dozu MTX, odnosno konkomitantnu terapiju steroidima. Analizom uticaja kvaliteta života statistički značajna razlika je dobijena za RAQoL ($14,56 \pm 7,54$ vs. $19,47 \pm 6,33$; $p=0,009$) i EQ-5D-3L TTO skor ($0,49 \pm 0,28$ vs. $0,34 \pm 0,31$; $p=0,041$), kao i domene bol ($41,82 \pm 24,10$ vs. $28,29 \pm 15,86$, $p=0,031$) i opšte zdravlje SF-36 upitnika ($47,69 \pm 16,90$ vs. $38,33 \pm 16,18$, $p=0,033$) (Tabela 24). Adherentniji bolesnici su imali bolji kvalitet života procenjen RAQoL i EQ-5D-3L skorom i bili boljeg opšteg zdravlja, ali adherentniji su bili i oni sa većim intenzitetom bola.

Tabela 24. Analiza varijabli u odnosu na adherenciju procenjenu VAS skalom.

Varijable	Adherencija	Neadherencija	p
Pol: muški / ženski, n (%)	20(21,7) / 72(78,3)	4(21,1) / 15(78,9)	1,000 ¹
Starost	56,04 ± 9,91	57,05 ± 13,81	0,708 ²
Mesto stanovanja: selo / grad	19(20,7) / 3(79,3)	4(21,1) / 15(78,9)	1,000 ¹
Zaposlenje: nezaposlen/zaposlen/penzioner	27(29,3)/33(35,9)/32(34,8)	4(21,1)/6(31,6)/9(47,4)	0,564 ¹
Obrazovanje:osnovna/srednja/visoka i viša	7(7,6) / 63(68,5) / 22(23,9)	2(10,5)/13(68,4)/4(21,1)	0,896 ¹
Pušački status: ne / bivši / da	44(47,8)/22(23,9)/26(28,3)	10(52,6)/3(15,8)/6(31,6)	0,742 ¹
Br. komorbiditeta: 0/1/2/3 i više	32(34,8)/22(23,9)/19(20,7)/19(20,7)	5(26,3)/8(42,1)/2(10,5)/4(21,1)	0,373 ¹
Trajanja simptoma pre dijagnoze (meseći)	5,00 (3,00-24,00)	6,00 (4,00-36,00)	0,322 ³
Trajanja bolesti od postavljene dijagnoze (godine)	6,00 (3,00-13,00)	7,00 (4,00-17,00)	0,452 ³
Broj poseta lekaru godišnje	4,00 (3,00-6,00)	3,00 (2,50-4,00)	0,036³
Učestalost laboratorijskih analiza	4,00 (3,00-5,00)	3,00 (2,50-4,00)	0,068 ³
Br. bolnih zglobova	5,00 (1,00-10,00)	4,00 (0,00-12,00)	0,488 ³
Br. otečenih zglobova	0,00 (0,00-2,50)	0,00 (0,00-4,00)	0,635 ³
SE; mm/h	26,00 (14,00-51,00)	39,00 (20,00-63,00)	0,187 ³
CRP; mg/l	3,42 (1,00-13,96)	4,75 (2,98-18,30)	0,197 ³
IL-6; pg/ml	14,34 (3,23-13,96)	5,38 (4,43-42,20)	0,599 ³
Trenutna doza MTX (mg)	15,00 (10,00-17,50)	12,50 (10,00-15,00)	0,030³
Konkomitantna upotreba steroida	82(91,1)	14(73,7)	0,049¹

Doza kortikosteroida (mg)	5,50 (5,00-8,50)	7,50 (5,00-10,00)	0,640 ³
Konkomitantna upotreba drugih sLMTB	35 (38,0)	9 (47,4)	0,618 ¹
Konkomitantna upotreba bLMTB	30 (32,6)	4 (21,1)	0,471 ¹
Neželjeni efekti MTX	23 (25,0)	8 (42,1)	0,218 ¹
Vrsta neželjenih efekata: GIT/leukopenija i porast transaminaza/ostalo	10(33,3) / 11(36,7) / 9(30,0)	5(62,5) / 1(12,5) / 2(25,0)	0,275 ¹
CDAI	17,76 ± 12,84	17,34 ± 10,27	0,894 ²
DAS28-SE	4,28 ± 1,75	4,41 ± 1,48	0,761 ²
VAS	44,08 ± 20,91	43,68 ± 25,32	0,943 ²
HAQ-DI	0,90 ± 0,49	0,88 ± 0,42	0,881 ²
HADS depresija	7,35 ± 3,47	9,00 ± 3,71	0,072 ²
HADS anksioznost	5,83 ± 3,72	7,61 ± 4,02	0,070 ²
RAQoL	14,56 ± 7,54	19,47 ± 6,33	0,009²
EQ5 VAS skor	49,38 ± 22,79	54,74 ± 23,66	0,358 ²
EQ-5D-3L skor	0,49 ± 0,28	0,34 ± 0,31	0,041²
SF-36 fizičko funkcionisanje	42,76 ± 21,18	45,56 ± 20,93	0,609 ²
SF-36 ograničenje zbog fizičkog zdravlja	22,25 ± 35,64	18,06 ± 26,85	0,637 ²
SF-36 ograničenje zbog emocionalnih problema	42,11 ± 42,73	40,67 ± 42,12	0,896 ²
SF-36 energija/zamor	42,58 ± 24,03	39,44 ± 21,48	0,608 ²
SF-36 emocionalno blagostanje	60,04 ± 22,35	52,22 ± 21,76	0,176 ²
SF-36 socijalno funkcionisanje	53,48 ± 26,31	46,72 ± 25,25	0,318 ²
SF-36 bol	41,82 ± 24,10	28,29 ± 15,86	0,031²
SF-36 opšte zdravlje	47,69 ± 16,90	38,33 ± 16,18	0,033²
SF-36 promena u zdravstvenom stanju	47,53 ± 27,90	37,50 ± 26,08	0,162 ²
SF-36 fizički kompozitni skor	38,21 ± 19,16	32,71 ± 13,86	0,249 ²
SF-36 mentalni kompozitni skor	49,02 ± 25,06	44,76 ± 23,73	0,508 ²
SF-36 ukupni skor	43,61 ± 20,88	38,74 ± 18,09	0,357 ²

¹- Chi-square test; ²- Independent Samples Test; ³- Mann-Whitney U test. Podaci su prikazani kao broj (%), X± SD (srednja vrednost ± standardna devijacija) ili medijana sa interkvartalnim rasponom (25-75. percentil). SE - sedimentacija, CRP - C reaktivni protein, IL-6 - interleukin 6, LMTB - lekovi koji modifikuju tok bolesti, CDAI - Clinical Disease Activity Index, DAS 28 - Disease activity scor 28, VAS - vizuelna analogna skala, HAQ-DI - modified Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HADS - Hospital anxiety and depression scale, RAQL - Rheumatoid Arthritis Quality of Life, EQ- 5D-3L - European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version, SF 36 - 36-Item Short Form Survey

5.7.2 Uticaj ispitivanih varijabli u odnosu na prisustvo/odsustvo adherencije procenjene MARS-5 upitnikom

Između adherente i neadherente grupe bolesnika nađena je statistički značajna razlika za mesto stanovanja i broj komorbiditeta, odnosno adherentni pacijenti su češće bili iz grada (84,6% vs. 65,6%; $p=0,049$) i imali manji broj komorbiditeta ($p=0,039$) (Tabela 5.20). Značajna razlika između grupa je dobijena i za kvalitet života procenjen RAQoL skorom ($18,42 \pm 7,11$ vs. $14,10 \pm 7,41$; $p=0,007$) i prisustvo depresije merenu HADS upitnikom ($8,77 \pm 3,34$ vs. $7,12 \pm 3,52$; $p=0,030$), što znači da su adherentniji bolesnici imali bolji kvalitet života i manji stepen depresije (Tabela 25).

Tabela 25. Analiza varijabli u odnosu na adherenciju procenjenu MARS-5 skorom

	Adherencija	Neaderencija	p
Pol: muški/ženski	14(17,9) / 64(82,1)	10(31,3) / 22(68,8)	0,201 ¹
Starost	56,29 ± 10,45	56,50 ± 10,99	0,927 ²
Mesto stanovanja: selo/grad	12(15,4) / 66(84,6)	11(34,4) / 21(65,6)	0,049¹
Zaposlenje: nezaposle/zaposlen/penzioner	23(29,5)/27(34,6)/28(35,9)	8(25,0)/11(34,4)/13(40,6)	0,861 ¹
Obrazovanje: osnovna/srednja/visoka i viša	5(6,4)/55(70,5)/18(23,1)	4(12,5)/20(62,5)/8(25,0)	0,528 ¹
Pušački status: ne/bivši/da	38(48,7)/17(21,8)/23(29,5)	15(46,9)/8(25,0)/9(28,1)	0,936 ¹
Broj komorbiditeta: 0/1/2/3 i više	28(35,9)/16(20,5)/14(17,9)/20(25,6)	8(25,0)/14(43,8)/7(21,9)/3(9,4)	0,039¹
Trajanja simptoma pre dijagnoze (meseći)	5,00 (3,00-19,50)	5,00 (4,00-36,00)	0,379 ³
Trajanja bolesti od postavljene dijagnoze (godine)	6,00 (3,00-13,75)	6,00 (3,25-13,50)	1,000 ³
Broj poseta lekaru godišnje	4,00 (3,00-6,00)	3,00 (3,00-7,50)	0,285 ³
Učestalost laboratorijskih analiza	4,00 (3,00-4,75)	4,00 (3,00-6,75)	0,626 ³
Broj bolnih zglobova	6,00 (1,00-10,00)	4,00 (0,00-9,50)	0,298 ³
Broj otečenih zglobova	1,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-3,75)	0,629 ³
SE; mm/h	26,00 (12,00-51,00)	28,00 (17,50-72,75)	0,293 ³
CRP; mg/l	3,05 (0,92-10,03)	6,50 (2,39-15,73)	0,062 ³
IL-6; pg/ml	12,08 (2,89-42,26)	14,20 (4,03-41,75)	0,832 ³
Trenutna doza MTX (mg)	15,00 (10,00-17,50)	12,50 (10,00-15,00)	0,220 ³
Konkomitantna upotreba steroida	70(89,7)	25(78,1)	0,191 ¹
Doza stereoida (mg)	5,00 (5,00-8,50)	7,50 (5,00-10,00)	0,473 ³
Konkomitantna upotreba drugih sLMTB	26 (33,3)	17 (53,1)	0,086 ¹
Konkomitantna upotreba bLMTB	24 (30,8)	10 (31,2)	1,000 ¹
Neželjeni efekti terapije	20 (25,6)	11 (34,4)	0,489 ¹
Vrsta neželjenih efekata: GIT/leukopenija i porast transaminaza/ ostalo	8(34,8)/7(30,4)/8(34,8)	7(46,7)/5(33,3)/3(20,0)	0,596 ¹
CDAI	17,88 ± 12,71	16,97 ± 11,82	0,732 ¹
DAS28-SE	4,31 ± 1,68	4,25 ± 1,79	0,871 ¹
VAS	42,89 ± 21,86	45,44 ± 20,70	0,578 ¹
HAQ-DI	0,89 ± 0,51	0,90 ± 0,40	0,935 ¹
HADS depresija	7,12 ± 3,52	8,77 ± 3,34	0,030¹
HADS anksioznost	6,00 ± 4,02	6,23 ± 3,09	0,776 ¹
RAQoL	14,10 ± 7,41	18,42 ± 7,11	0,007¹
EQ5 VAS	48,88 ± 22,55	54,84 ± 23,36	0,223 ¹

EQ-5D-3L skor	0,49 ± 0,30	0,40 ± 0,26	0,137 ¹
SF-36 fizičko funkcionisanje	43,96 ± 21,60	41,44 ± 19,95	0,571 ¹
SF-36 ograničenje zbog fizičkog zdravlja	23,05 ± 35,76	17,97 ± 30,61	0,483 ¹
SF-36 ograničenje zbog emocionalnih problema	45,00 ± 41,50	34,34 ± 44,40	0,234 ¹
SF-36 energija/zamor	43,96 ± 25,08	37,50 ± 19,01	0,194 ¹
SF-36 emocionalno blagostanje	59,79 ± 24,02	56,25 ± 17,80	0,454 ¹
SF-36 socijalno funkcionisanje	51,97 ± 27,61	53,31 ± 22,63	0,809 ¹
SF-36 bol	41,66 ± 24,35	34,94 ± 20,47	0,173 ¹
SF-36 opšte zdravlje	47,79 ± 16,45	42,19 ± 18,14	0,119 ¹
SF-36 promena u zdravstvenom stanju	45,45 ± 28,02	46,87 ± 27,50	0,809 ¹
SF-36 fizički kompozitni skor	38,61 ± 19,46	34,13 ± 15,16	0,249 ¹
SF-36 mentalni kompozitni skor	49,54 ± 26,38	45,35 ± 20,49	0,424 ¹
SF-36 ukupni skor	44,08 ± 21,67	39,74 ± 17,06	0,315 ¹

Chi-square test; ²- Independent Samples Test; ³- Mann-Whitney U test. Podaci su prikazani kao broj (%), srednja vrednost ± standardna devijacija ili medijana sa interkvartilnim rasponom. SE- sedimentacija, CRP-C reaktivni protein, IL-6- interleukin 6, CDAI-Clinical Disease Activity Index, DAS 28-Disease activity scor 28, VAS-vizuelna analogna skala, HAQ-DI-Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HADS-Hospital anxiety and depression scale, RAQL-Rheumatoid Arthritis Quality of Life, EQ-5D-3L-European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version, SF 36 - 36-Item Short Form Survey

5.7.3 Uticaj ispitivanih varijabli u odnosu na prisustvo/odsustvo adherencije procenjene CQR upitnikom

Statistički značajna razlika između adherentne i neadherentne grupe bolesnika procenjene CQR19 skorom je nađena za pol i starost, gde su adherentni pacijenti češće bili ženskog pola (88,9% vs. 67,9%; p=0,015) i mlađih godina (54,15 ± 10,13 vs. 58,48 ± 10,61; p=0,031) (Tabela 5.21). Značajna razlika između grupa dobijena je i za vrednosti CRP-a, gde su adherentni pacijenti imali statistički značajno niže vrednosti u odnosu na neadherentne pacijente (medijane: 2,87 vs. 5,21; p=0,042). Kao i u VAS skorom statistička značajna razlika je nađena i za konkomitantnu upotrebu steroida u smislu da su adherentni bolesnici češće dobijali steroide u odnosu na neadherentne (94,4% vs. 78,6%; p=0,022) (Tabela 26).

Tabela 26. Analiza varijabli u odnosu na adherenciju procenjenu CQR19 skorom.

	Adherencija	Neadherencija	p
Pol: muški / ženski	6 (11,1) / 48 (88,9)	18 (32,1) / 38 (67,9)	0,015¹
Starost	54,15 ± 10,13	58,48 ± 10,61	0,031²
Mesto stanovanja: selo / grad	11 (20,4) / 43 (79,6)	12 (21,4) / 44 (78,6)	1,000 ¹
Zaposlenje: nezaposlen/zaposlen/penzioner	18(33,3)/20(37,0)/16(29,6)	13(23,2)/18(32,1)/25(44,6)	0,240 ¹
Obrazovanje:osnovna/srednja/visoka i viša	3(5,6)/39(72,2)/12(22,2)	6(10,7)/36(64,3)/14(25,0)	0,539 ¹
Pušački status: ne / bivši / da	22(40,7)/14(25,9)/18(33,3)	31(55,4)/11(19,6)/14(25,0)	0,308 ¹
Broj komorbiditeta: 0/1/2/3 i više	22(40,7)/12(22,2)/8(14,8)/12(22,2)	14(25,0)/18(32,1)/13(23,2)/11(19,6)	0,243 ¹

Trajanja simptoma pre dijagnoze (meseci)	5,00 (3,00-15,00)	7,00 (4,00-24,00)	0,266 ³
Trajanja bolesti od postavljene dijagnoze (godine)	6,00 (3,75-14,25)	6,00 (3,00-10,25)	0,370 ³
Broj poseta lekaru godišnje	4,00 (3,00-6,00)	4,00 (3,00-5,75)	0,812 ³
Učestalost laboratorijskih analiza	4,00 (3,00-5,00)	4,00 (3,00-4,75)	0,284 ³
Broj bolnih zglobova	4,50 (1,00-10,00)	5,00 (1,00-11,00)	0,797 ³
Broj otečenih zglobova	0,50 (0,00-2,75)	0,00 (0,00-3,00)	0,869 ³
SE; mm/h	24,00 (13,00-47,50)	28,00 (14,75-62,25)	0,154 ³
CRP; mg/l	2,87 (0,87-9,53)	5,21 (2,00-19,00)	0,042³
IL-6; pg/ml	16,68 (7,76-43,24)	4,70 (2,00-40,34)	0,059 ³
Trenutna doza MTX (mg)	15,00 (10,00-17,50)	15,00 (10,00-17,50)	0,506 ³
Konkomitantna upotreba steroida	51 (94,4)	44 (78,6)	0,022¹
Doza stereoida (mg)	6,00 (5,00-10,00)	5,50 (5,00-9,50)	0,659 ³
Konkomitantna upotreba drugih sLMTB	17 (31,5)	26 (46,4)	0,158 ¹
Konkomitantna upotreba bLMTB	16 (29,6)	18 (32,1)	0,937 ¹
Neželjeni efekti terapije	12 (22,2)	19 (33,9)	0,249 ¹
Vrsta neželjenih efekata: GIT/leukopenija i porast transaminaza/ostalo	5(35,7)/6(42,9)/3(21,4)	10(41,7)/6(25,0)/8(33,3)	0,495 ¹
CDAI	16,36 ± 11,47	18,69 ± 13,16	0,347 ²
DAS28-SE	4,21 ± 1,74	4,37 ± 1,68	0,628 ²
VAS	41,12 ± 23,03	45,98 ± 19,83	0,248 ²
HAQ-DI	0,87 ± 0,49	0,91 ± 0,47	0,694 ²
HADS depresija	7,18 ± 3,37	7,98 ± 3,68	0,246 ²
HADS anksioznost	6,55 ± 4,06	5,61 ± 3,44	0,204 ²
EQ5 VAS	48,21 ± 24,16	52,96 ± 21,42	0,284 ²
EQ-5D-3L skor	0,47 ± 0,30	0,45 ± 0,29	0,695 ²
SF-36 fizičko funkcionisanje	43,02 ± 21,71	43,41 ± 20,64	0,923 ²
SF-36 ograničenje zbog fizičkog zdravlja	24,59 ± 37,17	18,75 ± 31,35	0,381 ²
SF-36 ograničenje usled emocionalnih problema	43,40 ± 41,69	40,43 ± 43,47	0,717 ²
SF-36 energija/zamor	43,40 ± 24,99	40,80 ± 22,27	0,568 ²
SF-36 emocionalno blagostanje	59,17 ± 20,68	58,36 ± 20,68	0,851 ²
SF-36 socijalno funkcionisanje	51,113 ± 20,03	53,55 ± 24,43	0,628 ²
SF-36 bol	40,66 ± 22,87	38,77 ± 24,03	0,675 ²
SF-36 opšte zdravlje	46,60 ± 17,94	45,71 ± 16,36	0,787 ²
SF-36 promena u zdravstvenom stanju	47,17 ± 26,25	44,64 ± 29,28	0,637 ²
SF-36 fizički kompozitni skor	37,99 ± 19,95	36,66 ± 17,05	0,708 ²
SF-36 mentalni kompozitni skor	48,36 ± 26,66	48,29 ± 23,09	0,988 ²
SF-36 ukupni skor	43,17 ± 22,02	42,47 ± 19,01	0,859 ²

¹- Chi-square test; ²- Independent Samples Test; ³- Mann-Whitney U test. Podaci su prikazani kao broj (%), srednja vrednost ± standardna devijacija ili medijana sa interkvartalnim rasponom (25-75. percentil). SE - sedimentacija, CRP - C reaktivni protein, IL-6 - interleukin 6, CDAI - Clinical Disease Activity Index, DAS 28 - Disease activity scor 28, VAS – vizuelna analogna skala, HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire- Disability Index, HADS - Hospital anxiety and depression scale, RAQL - Rheumatoid Arthritis Quality of Life, EQ- 5D-3L – European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version, SF 36 - 36-Item Short Form Survey

5.8. Prediktori neadherencije na metotreksat kod ispitivane grupe bolesnika procenjene VAS skalom, MARS-5 i CQR upitnikom i njihovim kompozitnim skorom.

5.8.1 Prediktori neadherencije na metotreksat kod ispitivane grupe bolesnika procenjene VAS skalom

Univarijantnom logističkom regresijom dobijeno je da su statistički značajni prediktori adherencije procenjene VAS skalom trenutna doza MTX (0,881 (0,783-0,992); p=0,036), konkomitantna upotreba steroida (0,273 (0,078-0,956); p=0,042) i kvalitet života izražen RAQoL (1,100 (1,020-1,186); p=0,013) i EQ-5D-3L skorom (0,214 (0,046-0,980); p=0,049). U okviru različitih domena kvaliteta života, kao značajni prediktori su se izdvojili bol (0,974 (0,950-0,998); p=0,035) i opšte zdravlje (0,965 (0,933-0,998); p=0,037) SF-36 upitnika kao i uobičajene aktivnosti EQ-5D-3L upitnika (3,580 (1,275-10,049); p=0,015) (Tabela 27).

Tabela 27. Predikcija neadherencije procenjene VAS skalom primenom univarijantne logističke regresije

	OR (95%CI)	p
Pol	1,042 (0,311-3,490)	0,947
Starost	1,009 (0,963-1,057)	0,705
Stanovanje u gradu	0,976 (0,209-3,283)	0,969
Zaposlenje	1,227 (0,314-4,799)	0,768
Obrazovanje	0,722 (0,134-3,879)	0,704
Pušački status	0,600 (0,150-2,404)	0,471
Broj komorbiditeta	2,327 (0,672-8,060)	0,183
Dužina trajanja simptoma RA pre dijagnoze (meseci)	1,006 (0,984-1,028)	0,597
Dužina trajanja bolesti od postavljene dijagnoze (god)	1,027 (0,967-1,092)	0,385
Broj poseta lekaru godišnje	0,904 (0,759-1,077)	0,260
Učestalost laboratorijskih analiza	0,783 (0,579-1,060)	0,114
Broj bolnih zglobova	0,974 (0,892-1,062)	0,549
Broj otečenih zglobova	1,001 (0,841-1,191)	0,992
SE; mm/h	1,009 (0,995-1,023)	0,226
CRP; mg/l	1,001 (0,978-1,024)	0,947
IL-6; pg/ml	0,982 (0,948-1,018)	0,327
Trenutna doza MTX u mg	0,881 (0,783-0,992)	0,036
Konkomitantna upotreba steroida	0,273 (0,078-0,956)	0,042
Doza primenjenih stereoida u mg	1,019 (0,829-1,252)	0,857
Konkomitantna upotreba drugih sLMTB	1,303 (0,470-3,615)	0,611
Konkomitantna upotreba bLMTB	0,677 (0,205-2,231)	0,521
Neželjeni efekti terapije	2,182 (0,782-6,085)	0,136
Vrsta neželjenih efekata	0,182 (0,018-1,834)	0,148
CDAI	0,997 (0,957-1,039)	0,893
DAS28-SE	1,047 (0,781-1,404)	0,759
VAS	0,999 (0,976-1,022)	0,942
HAQ-DI	0,920 (0,315-2,690)	0,879
HADS depresija	1,137 (0,986-1,311)	0,077
HADS anksioznost	1,126 (0,988-1,283)	0,076
RAQoL	1,100 (1,020-1,186)	0,013
EQ5 VAS skor	1,011 (0,988-1,034)	0,355
EQ5 pokretljivost	1,261 (0,371-4,286)	0,710
EQ5 briga o sebi	2,070 (0,749-5,721)	0,161

EQ5 uobičajene aktivnosti	3,580 (1,275-10,049)	0,015
EQ5 bol/diskomfor	2,403 (0,757-7,629)	0,137
EQ5 anksioznost/depresija	1,151 (0,434-3,054)	0,778
EQ-5D-3L skor	0,214 (0,046-0,980)	0,049
SF-36 fizičko funkcionisanje	1,006 (0,982-1,031)	0,606
SF-36 onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja	0,996 (0,980-1,012)	0,634
SF-36 ograničenje usled emocionalnih problema	0,999 (0,987-1,011)	0,895
SF-36 energija/zamor	0,994 (0,973-1,016)	0,605
SF-36 emocionalno blagostanje	0,985 (0,963-1,007)	0,178
SF-36 socijalno funkcionisanje	0,990 (0,971-1,010)	0,317
SF-36 bol	0,974 (0,950-0,998)	0,035
SF-36 opšte zdravlje	0,965 (0,933-0,998)	0,037
SF-36 promena u zdravstvenom stanju	0,986 (0,968-1,066)	0,164
SF-36 fizički kompozitni skor	0,982 (0,953-1,012)	0,249
SF-36 mentalni kompozitni skor	0,983 (0,973-1,014)	0,506
SF-36 ukupni skor	0,988 (0,963-1,014)	0,355

SE - sedimentacija, CRP - C reaktivni protein, IL-6 - interleukin 6, CDAI - Clinical Disease Activity Index, DAS 28 - Disease activity scor 28, VAS – vizuelna analogna skala, HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire- Disability Index, HADS - Hospital anxiety and depression scale, RAQL - Rheumatoid Arthritis Quality of Life, EQ- 5D-3L - European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version, SF 36 - 36-Item Short Form Survey

U multivarijantnoj logističkoj regresiji statistički značajna prediktivna vrednost za neadherenciju procenjena VAS skalom, je dobijena za konkomitantnu upotrebu steroida ($p=0,049$) (Tabela 28).

Tabela 28. Multivarijantna logistička regresija - predikcija neadherencije procenjene VAS skalom.

	OR (95%CI)	p
RAQoL	1,032 (0,931-1,143)	0,553
EQ-5D-3L skor	0,544 (0,076-3,909)	0,545
SF-36 bol	0,979 (0,945-1,014)	0,230
SF-36 opšte zdravlje	0,990 (0,949-1,033)	0,641
Konkomitantna upotreba steroida	0,241 (0,059-0,996)	0,049

RAQL - Rheumatoid Arthritis Quality of Life, EQ- 5D-3L - European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version, SF 36 - 36-Item Short Form Survey

5.7.2 Prediktori loše adherencije kod ispitivane grupe bolesnika procenjene MARS-5 skalom

Statistički značajna prediktivna vrednost za stepen neadherencije predstavljene MARS-5 skorom dobijena je za broj komorbiditeta (3,062(1,057-8,874); p=0,039), konkomitantnu upotrebu steroida (0,306 (0,094-0,998); p=0,050) i za stanovanje u gradskoj sredini (0,347 (0,134-0,901); p=0,030). Za prisustvo depresije procenjene HADS skorom je takođe dobijena statistički značajna prediktivna vrednost (1,142 (1,010-1,293); p=0,035). Od upitnika za procenu kvaliteta života statistička značajnost je nađena samo za RAQoL skor u pogledu predikcije adherencije (1,085 (1,021-1,153); p=0,009) (Tabela 29).

Tabela 29. Predikcija neadherencije procenjene MARS-5 skorom primenom univarijantne logističke regresije

	OR (95%CI)	p
Pol	0,481 (0,187-1,238)	0,481
Starost	1,002 (0,963-1,042)	0,926
Mesto stanovanja (grad)	0,347 (0,134-0,901)	0,030
Zaposlenje	1,171 (0,403-3,405)	0,772
Obrazovanje	0,455 (0,111-1,863)	0,273
Pušački status	1,192 (0,425-3,343)	0,738
Broj komorbiditeta	3,062 (1,057-8,874)	0,039
Dužina trajanja simptoma pre dijagnoze (meseci)	1,015 (0,996-1,035)	0,125
Dužina trajanja bolesti od postavljene dijagnoze RA (god)	0,997 (0,944-1,053)	0,907
Broj poseta lekaru godišnje	1,006 (0,889-1,137)	0,929
Učestalost laboratorijskih analiza	1,094 (0,934-1,281)	0,265
Broj bolnih zglobova	0,974 (0,907-1,046)	0,464
Broj otečenih zglobova	1,007 (0,871-1,163)	0,930
SE; mm/h	1,005 (0,992-1,017)	0,473
CRP; mg/l	0,992 (0,971-1,014)	0,498
IL-6; pg/ml	1,003 (0,986-1,021)	0,727
Trenutna doza MTX (mg)	0,952 (0,864-1,048)	0,314
Konkomitantna upotreba steroida	0,306 (0,094-0,998)	0,050
Doza steroida (mg)	1,067 (0,905-1,258)	0,440
Konkomitantna upotreba drugih sBML	2,267 (0,980-5,244)	0,056
Konkomitantna upotreba bBML	1,062 (0,424-2,662)	0,898
Neželjeni efekti terapije	1,519 (0,624-3,696)	0,357
Vrsta neželjenih efekata	0,816 (0,176-3,776)	0,795
CDAI	0,994 (0,960-1,029)	0,729
DAS28-SE	0,980 (0,768-1,250)	0,869
VAS	1,006 (0,986-1,025)	0,574
HAQ-DI	1,038 (0,434-2,482)	0,934
HADS depresija	1,142 (1,010-1,293)	0,035
HADS anksioznost	1,017 (0,909-1,137)	0,773
RAQoL	1,085 (1,021-1,153)	0,009
EQ5 VAS skor	1,012 (0,993-1,032)	0,222
EQ5 pokretljivost	2,681 (0,849-8,466)	0,093
EQ5 briga o sebi	2,001 (0,867-4,620)	0,104
EQ5 uobičajene aktivnosti	2,312 (1,002-5,336)	0,050
EQ5 bol/diskomfor	0,838 (0,303-2,314)	0,733
EQ5 anksioznost/depresija	1,587 (0,692-3,637)	0,275

EQ-5D-3L skor	0,359 (0,092-1,403)	0,141
SF-36 fizičko funkcionisanje	0,994 (0,975-1,014)	0,568
SF-36 onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja	0,995 (0,983-1,008)	0,480
SF-36 ograničenje usled emocionalnih problema	0,994 (0,984-1,004)	0,223
SF-36 energija/zamor	0,998 (0,970-1,006)	0,193
SF-36 emocionalno blagostanje	0,993 (0,975-1,011)	0,450
SF-36 socijalno funkcionisanje	1,002 (0,986-1,018)	0,807
SF-36 bol	0,987 (0,969-1,006)	0,173
SF-36 opšte zdravlje	0,980 (0,955-1,005)	0,121
SF-36 promena u zdravstvenom stanju	1,002 (0,987-1,017)	0,807
SF-36 fizički kompozitni skor	0,986 (0,963-1,010)	0,248
SF-36 mentalni kompozitni skor	0,993 (0,977-1,010)	0,420
SF-36 ukupni skor	0,989 (0,969-1,010)	0,312

SE - sedimentacija, CRP - C reaktivni protein, IL-6 - interleukin 6, CDAI - Clinical Disease Activity Index, DAS 28 - Disease activity scor 28, VAS – vizuelna analogna skala, HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HADS - Hospital anxiety and depression scale, RAQL - Rheumatoid Arthritis Quality of Life, EQ- 5D-3L - European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version, SF 36 - 36-Item Short Form Survey

Statistička značajnost konkomitantne upotrebe steroida za predikciju adherencije procenjene MARS-5 skorom je potvrđena i u multivarijantnoj logističkoj regresiji (0,258 (0,070-0,955); p=0,042) (Tabela 30). Konkomitantna upotreba kortikosteroida oko 4,35 puta smanjuje šansu za lošu adherenciju.

Tabela 30. Multivarijantna logistička regresija - predikcija neadherencije procenjena MARS-5 skorom.

	OR (95%CI)	p
HADS depresija	1,050 (0,894-1,233)	0,550
RAQoL	1,058 (0,979-1,144)	0,156
Konkomitantna upotreba steroida	0,258 (0,070-0,955)	0,042

HADS - Hospital anxiety and depression scale, RAQL - Rheumatoid Arthritis Quality of Life

5.7.3 Prediktori loše adherencije u ispitivanoj grupi bolesnika procenjene CQR19 skalom

Univarijantnom logističkom regresijom statistički značajna prediktivna vrednost za stepen neadherencije predstavljene CQR19 skorom dobijena je za pol (0,264 (0,095-0,730); p=0,010), starost (1,041 (1,003-1,081); p=0,034) i konkomitantnu upotrebu steroida (0,157 (0,033-0,746); p=0,020) (Tabela 31).

Tabela 31. Predikcija neadherencije procenjene CQR19 skorom primenom univarijantne logističke regresije

	OR (95%CI)	p
Pol	0,264 (0,095-0,730)	0,010
Starost	1,041 (1,003-1,081)	0,034
Mesto stanovanja	0,938 (0,374-2,353)	0,891
Zaposlenje	1,246 (0,479-3,242)	0,652
Obrazovanje	0,462 (0,107-1,984)	0,299
Pušački status	0,558 (0,213-1,457)	0,233
Broj komorbiditeta	2,357 (0,875-6,351)	0,090
Dužina trajanja simptoma pre dijagnoze (meseći)	1,001 (0,984-1,019)	0,874
Dužina trajanja bolesti od postavljene dijagnoze (god)	0,973 (0,925-1,023)	0,286
Broj poseta lekaru godišnje	1,007 (0,899-1,127)	0,910
Učestalost laboratorijskih analiza	0,919 (0,787-1,073)	0,284
Broj bolnih zglobova	0,996 (0,936-1,061)	0,913
Broj otečenih zglobova	1,039 (0,908-1,189)	0,579
SE; mm/h	1,008 (0,996-1,020)	0,186
CRP; mg/l	1,005 (0,987-1,023)	0,587
IL-6; pg/ml	0,997 (0,981-1,013)	0,711
Trenutna doza MTX (mg)	0,981 (0,889-1,071)	0,673
Konkomitantna upotreba steroida	0,157 (0,033-0,746)	0,020
Doza steroida (mg)	0,995 (0,859-1,154)	0,951
Konkomitantna upotreba drugih sLMTB	1,886 (0,866-4,107)	0,110
Konkomitantna upotreba bLMTB	1,143 (0,493-2,649)	0,756
Neželjeni efekti terapije	1,797 (0,770-4,193)	0,175
CDAI	1,016 (0,983-1,049)	0,344
DAS28-SE	1,058 (0,846-1,323)	0,624
VAS	1,011 (0,993-1,029)	0,246
HAQ-DI	1,179 (0,524-2,654)	0,691
HADS depresija	1,068 (0,956-1,193)	0,245
HADS anksioznost	0,934 (0,842-1,038)	0,204
RAQoL	1,013 (0,963-1,066)	0,617
EQ5 VAS skor	1,009 (0,992-1,027)	0,282
EQ5D-3L skor	0,769 (0,210-2,813)	0,692
EQ5 pokretljivost	1,145 (0,464-2,823)	0,769
EQ5 briga o sebi	1,197 (0,579-2,474)	0,627
EQ5 uobičajene aktivnosti	1,228 (0,602-2,506)	0,572
EQ5 bol/diskomfor	0,880 (0,351-2,206)	0,785
EQ5 anksioznost/depresija	0,943 (0,451-1,972)	0,875
SF-36 emocionalno blagostanje	0,998 (0,982-1,1015)	0,849
SF-36 socijalno funkcionisanje	1,004 (0,989-1,018)	0,625
SF-36 bol	0,997 (0,981-1,013)	0,672
SF-36 opšte zdravlje	0,997 (0,975-1,019)	0,785
SF-36 promena u zdravstvenom stanju	0,997 (0,983-1,010)	0,633
SF-36 fizički kompozitni skor	0,996 (0,976-1,017)	0,705
SF-36 mentalni kompozitni skor	1,000 (0,985-1,015)	0,988
SF-36 ukupni skor	0,998 (0,980-1,017)	0,857

SE - sedimentacija, CRP - C reaktivni protein, IL-6 - interleukin 6, CDAI - Clinical Disease Activity Index, DAS 28 - Disease activity scor 28, VAS – vizuelna analogna skala, HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HADS - Hospital anxiety and depression scale, RAQL - Rheumatoid Arthritis Quality of Life, EQ- 5D-3L - European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version, SF 36 - 36-Item Short Form Survey

Multivarijantnom logističkom regresijom pokazano je da su pol (0,256 (0,088-0,742); p=0,012) i konkomitantna upotreba steroida (0,196 (0,039-0,992); p=0,049) nezavisni prediktori adherencije (Tabela 32). Konkomitantna upotreba kortikosteroida smanjuju šansu za lošu adherenciju oko 5,1 puta, dok ženski pol smanjuje tu šansu za oko 3,9 puta.

Tabela 32. Multivarijantna logistička regresija - predikcija neadherencije predstavljene CQR19 skorom.

	OR (95%CI)	p
Pol	0,256 (0,088-0,742)	0,012
Starost	1,038 (0,996-1,082)	0,075
Konkomitantna upotreba steroida	0,196 (0,039-0,992)	0,049

CQR19 - Compliance Questionnaire for Rheumatology

5.7.4 Prediktori loše adherencije u ispitivanoj grupi bolesnika procenjene kompozitnim skorom sva tri upitnika

Imajući u vidu značajan stepen međusobne korelacije između sva tri upitnika za procenu adherencije definisan je njihov kompozitni skor. Kompozitni skor je izračunat tako što su kod svakog pacijenta posmatrana sva tri skora adherencije istovremeno, i gde su najmanje dva od tri skora bila nivoa neadherencije, to je u kompozitnom skor u pacijent takođe ocenjen neadherentan. Statistički značajna prediktivna vrednost u univarijantnoj logističkoj regresiji je dobijena za pol (0,382 (0,149-0,979); p=0,045), broj komorbiditeta (4,143 (1,389-12,352); p=0,011), konkomitantnu upotrebu steroida (0,208 (0,062-0,698); p=0,011) i kvalitet života procenjen RAQL upitnikom (1,067 (1,006-1,131); p=0,032) (Tabela 33).

Tabela 33. Predikcija neadherencije procenjene kompozitnim skorom primenom univarijantne logističke regresije

	OR (95%CI)	p
Pol	0,382 (0,149-0,979)	0,045
Starost (godine)	1,014 (0,975-1,055)	0,477
Mesto stanovanja	0,559 (0,213-1,465)	0,237
Zaposlenje	1,027 (0,348-3,027)	0,962
Obrazovanje	0,271 (0,066-1,116)	0,071
Pušački status	1,311 (0,464-3,704)	0,609
Broj komorbiditeta	4,143 (1,389-12,352)	0,011
Dužina trajanja bolesti od postavljene dijagnoze (god)	0,982 (0,929-1,037)	0,514
Broj poseta lekaru godišnje	0,982 (0,866-1,113)	0,772

Broj bolnih zglobova	0,984 (0,917-1,055)	0,650
Broj otečenih zglobova	1,034 (0,897-1,191)	0,647
SE; mm/h	1,011 (0,998-1,023)	0,092
CRP; mg/l	1,001 (0,982-1,020)	0,941
IL-6; pg/ml	1,001 (0,983-1,018)	0,940
Trenutna doza MTX (mg)	0,972 (0,883-1,069)	0,557
Konkomitantna upotreba steroida	0,208 (0,062-0,698)	0,011
Doza steroida (mg)	1,082 (0,916-1,278)	0,354
Konkomitantna upotreba drugih sLMTB	1,821 (0,792-4,187)	0,158
Konkomitantna upotreba bLMTB	1,042 (0,429-2,532)	0,928
Neželjeni efekti terapije	1,545 (0,636-3,757)	0,337
CDAI	1,001 (0,968-1,035)	0,958
DAS28-SE	1,046 (0,819-1,335)	0,720
VAS	1,007 (0,988-1,027)	0,488
HAQ-DI	1,141 (0,477-2,733)	0,766
HADS depresija	1,118 (0,990-1,262)	0,071
HADS anksioznost	1,007 (0,901-1,125)	0,908
RAQoL	1,067 (1,006-1,131)	0,032
EQ5 VAS	1,009 (0,990-1,029)	0,345
EQ-5D-3L skor	0,338 (0,086-1,322)	0,119
SF-36 fizički kompozitni skor	0,991 (0,969-1,014)	0,456
SF-36 mentalni kompozitni skor	0,995 (0,979-1,012)	0,569
SF-36 ukupni skor	0,993 (0,973-1,013)	0,495

SE- sedimentacija, CRP-C reaktivni protein, IL-6-interleukin 6, CDAI-Clinical Disease Activity Index, DAS 28-Disease activity scor 28, VAS-vizuelna analogna skala, HAQ-DI-Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HADS-Hospital anxiety and depression scale, RAQL-Rheumatoid Arthritis Quality of Life, EQ-5D-3L -European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version, SF 36 -36-Item Short Form Survey

Multivarijantnom logističkom regresijom statistička značajnost je potvrđena za prisustvo komorbiditeta (4,139 (1,321-13,063); $p=0,015$), konkomitantnu upotrebu steroida (0,215 (0,059-0,782); $p=0,020$) i RAQoL kvalitet života (1,103 (1,027-1,184); $p=0,007$) (Tabela 34). Konkomitantna upotreba kortikosteroida oko 4,65 puta smanjuje šansu za lošu adherenciju, dok manji broj komorbiditeta smanjuje tu šansu za oko 4,1 puta.

Tabela 34. Multivarijantna logistička regresija - predikcija neadherencije predstavljene kompozitnim skorom.

	OR (95% CI)	p
Pol	0,422 (0,150-1,189)	0,103
Komorbiditeti	4,139 (1,321-13,063)	0,015
Konkomitantna upotreba steroida	0,215 (0,059-0,782)	0,020
RAQoL	1,103 (1,027-1,184)	0,007

RAQoL-Rheumatoid Arthritis Quality of Life

5. DISKUSIJA

U našem ispitivanju pokazan je nezadovoljavajući nivo adherencije na metotreksat procenjen pomoću dva upitnika i skale samoprocene. Velike varijacije u stepenu adherencije koje su dobijene i u dosadašnjim istraživanjima su posledica različitog definisanja adherencije, mernih instrumenata, veličine i karakteristika uzorka i dizajna studije. Većina autora je radila procenu adherencije pomoću jednog ili dva merna instrumenta, dok su samo u jednom istraživanju primenjene sve tri metode samoprocene, kao i u našoj studiji. Između sva tri skora adherencije pokazan je visok stepen korelacije, a konkomitantna upotreba steroda se izdvojila kao statistički značajan nezavisni prediktor adherencije za sva tri skora. U ispitivanoj grupi bolesnika sa reumatoidnim artritisom je pokazan narušen kvalitet života procenjen kroz tri upitnika, dok je značajna prediktivna vrednost za adherenciju na MTX dobijena za kvalitet života procenjen RAQoL upitnikom.

Adherencija na MTX procenjena merama samoprocene predstavljena je kao dihotomna varijabla gde se visok stepen adherencije smatrao skor svih skala veći od 80%. Pomoću CQR19 upitnika dobili smo da je 48,6% ispitanika adherentno na MTX, putem MARS-5 upitnika 70,3%, dok je 82,9% ispitanika bilo adherentno procenom na VAS skali.

De Thurah i saradnici su radili procenu adherencije na MTX kod bolesnika sa RA i dobili značajno niži nivo adherencije od svega 23% pomoću CQR19 upitnika (133). Iako je starost njihovih ispitanika bila nešto veća (63 god vs. 56 god) i manji procenat ispitanika je bio ženskog pola (64% vs 78%), drugih značajnijih odstupanja između ispitivanih grupa nije bilo. Možda je muški pol i stariji uzrast imao uticaj na mali procenat adherencije iako to do sada nije potvrđeno u dosadašnjim istraživanjima. Xia i saradnici su u svom radu dobili da je adherencija na LMTB (64% bilo na MTX) svega 38% procenjena putem CQR upitnika (238). Razlika u nivou adherencije u odnosu na naše ispitivanje je moguće posledica činjenice da je znatno veći procenat njihovih ispitanika imao prisustvo depresije/anksioznosti procenjen HADS upitnikom (oko 70%), zatim veći je bio procenat zaposlenih ispitanika (65% vs 35%) dok je srednja vrednost CRP bila viša u odnosu na vrednost naše ispitivane grupe (16mg/l vs 4mg/l). U istraživanju van den Bemta i saradnika koji su ispitivali adherenciju na LMTB od kojih je većina bila na MTX, nađeno je da je oko 2/3 pacijenata adherentno, odnosno 67% ispitanika kada je korišćen CQR upitnik odnosno 60% kada je procena rađena putem MARS upitnika (239). S obzirom da je u jednom upitniku dobijena bolja, a u drugom slabija adherencija u odnosu na naše rezultate, teško je objasniti njihove uzročnike. Ispitivana grupa ovih autora u odnosu na našu je imala kraće trajanje bolesti (4,6±3,3 god), a zastupljenost neželjenih efekata je bila znatno viša (58% vs naših 34%). Autori su zaključili da su upravo to bili parametri koji su imali uticaja na adherenciju. Za očekivati je da pacijenti sa kraćim trajanjem bolesti imaju bolju adherenciju, dok sa druge strane veći broj neželjenih efekata smanjuje stepen adherencije. De Cuyper i saradnici su jedini kao i mi procenjivali adherenciju na MTX kod 129 bolesnika sa RA pomoću tri merna instrumenta samoprocene (158). Prema njihovim podacima adherencija procenjena putem CQR upitnika iznosila je čak 85,7%. Srednja vrednost MARS-5 skora njihovih ispitanika je iznosila 24,2 (SD=1,7), što je nešto više nego što smo mi dobili (naša srednja vrednost MARS -5 skora je bila 22,63 ± 2,58), dok je adherencija procenjena putem VAS skora takođe bila viša i iznosila je 94%. U njihovom istraživanju bolest je trajala duplo duže nego kod naših ispitanika (12 god vs 6 god) i veliki procenat bolesnika je bio u remisiji procenjeno DAS28 skorom (65% vs 19%). Da li je dužina trajanja bolesti kao i remisija uticala na bolju adherenciju njihovih ispitanika teško je zaključiti s obzirom da dosadašnja ispitivanja nisu našla čvrstu i doslednu povezanost adherencije sa aktivnošću i dužinom trajanja bolesti. U istraživanju Zwikker i saradnici koji su ispitivali adherenciju na sintetske LMTB, dobijeno je da je 70,3% adherentno pomoću CQR upitnika, a putem MARS-5 upitnika 66,4% ispitanika (240). Vidimo da su oni dobili znatno

bolju adherenciju putem CQR upitnika u odnosu na naše ispitanike, ali i nešto nižu kada je u pitanju MARS-5 skor iako je korišćena ista "cut-off" vrednost ≥ 23 . Oni nisu posmatrali MTX kao zaseban lek, a i njihovi ispitanici su imali prosečno trajanje RA oko 14 godina što je moguće sve zajedno, sa većim ukupnim brojem ispitanika uticalo na različite nivoe adherencije. Iako je za pretpostaviti da su bolesnici sa kraćim trajanjem bolesti više adherentni, Berner i saradnici su u svom radu pokazali da dužina trajanja bolesti (ali samo duža od 10 godina) povećava rizik od neadherencije (241). Međutim istraživanja drugih autora nisu našla povezanost dužine trajanja bolesti sa adherencijom (242-244). Berner i saradnici su dobili znatno manji nivo adherencije na LMTB procenjen MARS upitnikom nego mi (52,5%), međutim rezultat je i za očekivati s obzirom da su oni koristili "cut off" vrednost 25 za klasifikaciju ispitanika u adherentne (241). U istraživanju Yajima i saradnika, visoka adherencija na MTX je nađena kod svega 27,9% bolesnika sa RA kada je korišćen MMAS-8 (Morisky medication Adherence Scale) upitnik (166). Njihovi ispitanici su imali slično trajanje bolesti (5god vs 6god), ali je srednja doza MTX je bila skoro duplo manja nego kod naših ispitanika (8mg vs 15mg). Moguće da je viša doza MTX koja se daje kod aktivnijeg oblika RA, kada bolesnici imaju i više tegoba uticala na veći stepen adherencije. Uvidom u literaturu, kada su u pitanju upitnici samoprocene adherencija na MTX se kreće od 23% do 92%. Vidimo da postoji veliko variranje u stepenu adherencije i da je poređenje rezultata veoma teško i komplikovano. Razlozi za to su brojni, najpre zbog nepostojanja uniformne definicije adherencije, kao i "zlatnog" standarda za njeno merenje, tj korišćenja različitih mernih instrumenata. Zatim, pragovi koji definišu "dobru" i "lošu" adherenciju su različiti i imaju širok opseg. Poznato je da postoji mogućnost precenjivanja kada su u pitanju mere samoprocene zbog Hawthorneovog efekta, gde je pacijent svestan da je pod posmatranjem što modifikuje njegovo ponašanje i utiče na povećanje adherencije. Međutim, CQR upitnik je izabran zato što je jedini validirani upitnik u oblasti reumatologije. Kada je u pitanju MARS upitnik u prethodnim studijama nije korišćena uvek ista granična tačka za dihotomizaciju MARS skorova što otežava poređenje rezultata. Takođe MARS i CQR su opšti upitnici i nisu dizajnirani za specifičnu procenu adherencije, a pokazano je da su oba upitnika značajnija za merenje važnih korelacija, nego same adherencije (159).

Analizom korelacije sva tri skora za procenu adherencije uočena je statistički značajna pozitivna korelacija CQR19 skora sa MARS-5 ($r = 0,364$, $p < 0,001$) i VAS skorom ($r = 0,329$, $p < 0,001$), dok je nešto jača pozitivna korelacija uočena između VAS i MARS-5 skora ($r = 0,496$, $p < 0,001$). S obzirom da su i Cuyper i saradnici (158) našli značajnu korelaciju između VAS skora i nivoa adherencije procenjene MEMS sistemom ($r = 0,552$, $p < 0,001$), naši rezultati ukazuju na mogućnost korišćenja skala i upitnika samoprocene u svakodnevnoj praksi kao brze i dostupne metode za procenu adherencije.

Kada smo analizirali da li postoji značajna razlika u adherenciji na MTX, u odnosu na socio-demografske karakteristike i prisustvo komorbiditeta, nije nađena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima CQR19, MARS-5 i VAS skorova. Značajna razlika je jedino pokazana u odnosu na komedikaciju steroidima. Pacijenti koji su bili na kortikosteroidnoj terapiji imali su značajno bolju adherenciju izraženu CQR19 skorom ($p=0,001$) i MARS-5 skorom ($p=0,002$), dok takva razlika nije dobijena u odnosu na VAS skor. Takođe značajna razlika je dobijena i za konkomitantnu upotrebu drugih sLMTB kada je adherencija procenjena MARS-5 skorom, pa su tako bolesnici koji su uzimali još neki sLMTB bili manje adherentni ($p=0,027$).

U dosadašnjoj literaturi pokazani su kontradiktorni rezultati kada je u pitanju uticaj broja lekova na adherenciju (239, 245-247). Složenost režima lečenja (više lekova, doza, određeni termini uzimanja leka...) povezana je sa lošijom adherencijom kod hroničnih bolesti (248). U nekim radovima je pokazano da je ukupan broj lekovan za lečenje RA nezavisan prediktor adherencije (169, 238, 249), odnosno da je terapija sa većim brojem lekova praćena slabijom adherencijom što je u skladu sa našim rezultatima. Međutim, neki autori nisu našli razliku u adherenciji kada je u pitanju konkomitantna terapija drugim LMTB. U istraživanju Waimann i

saradnika nije pokazan uticaj broja lekova za lečenje RA na adherenciju (250). Međutim, ova grupa autora kao ni mi nisu našli uticaj konkomitantne primene bLMTB na adherenciju iako je veći procenat pacijenata dobijao biološku terapiju (42% vs 30,6%). Čak šta više, mnogi autori ističu značaj identifikacije pacijenata sa suboptimalnom adherencijom na MTX koji dobijaju i bLMTB, jer mnogi od njih smatraju da dobijajući napredniju terapiju ne zahtevaju primenu MTX. Dobra komunikacija između lekara i bolesnika bi mogla biti jedna od uspešnih intervencija u takvim situacijama gde bi se bolesniku predočile posledice nepridržavanja terapiji MTX-om, odnosno neophodnost uzimanja terapije.

Možda je bilo za očekivati da na adherenciju imaju uticaj neželjeni efekti MTX naročito ako se uzme u obzir da je lek iz grupe citostatika koji zbog toga na samom početku primene terapije izaziva zabrinutost kod bolesnika. Nasuprot našim rezultatima u radu Den Bemta i saradnika pokazana je negativna udruženost broja neželjenih efekata terapije sa adherencijom na LMTB procenjene CQR upitnikom (239). Autori ipak nisu doneli zaključak da neželjeni efekti imaju definitivan uticaj na adherenciju već su imali objašnjenje da kritički stav bolesnika prema lekovima povećava percepciju nuspojava i dovodi do slabije adherencije. U navedenom istraživanju je nivo prijavljenih neželjenih efekata bio visok (58% ispitanika je prijavilo jednu ili više nuspojava), ali opet niži nego što je prijavljivano u ranijim istraživanjima (60% – 84%) (123). U našem ispitivanom uzorku svega 34,2% bolesnika je prijavilo da ima neki neželjeni efekat od čega je najviše bilo od strane gastrointestinalnog trakta, što je moguće uticalo na naš rezultat. Iako su navedeni autori dobili povezanost broja neželjenih efekata sa slabijom adherencijom, ona nije pokazana u varijabli veće zabrinutosti vezane za lek što je na neki način dovelo do zaključka da zabrinutost bolesnika u vezi terapije i nije vezana za njegove neželjene efekte. Međutim, u velikoj prospektivnoj multicentričnoj kohortnoj studiji (RAMS) glavni razlog za neadherenciju su bili neželjeni efekti MTX (34%), od kojih su najčešće bili mučnina (74%), umor (45%), glavobolja (30%) i vrtoglavica (26%). Iako je u navedenoj studiji postojao isti procenat neželjenih efekata kao i u našoj, razlog postojanja veze sa adherencijom je i taj što je pokazano da zabrinutost bolesnika prevazilazi njihovu potrebu za lekom i imala je nezavisnu prediktivnu vrednost za adherenciju. U svakom slučaju, bolesnike na terapiji MTX treba uvek pitati za neželjene efekte leka zbog potencijalnog uticaja na adherenciju. To potvrđuje i istraživanje Curtis i saradnika u kojem je posle godinu dana uzimanja MTX polovina bolesnika prestala da uzima lek zbog izbegavanja neželjenih efekata (155).

U cilju ispitivanja prognostičkih parametara vezanih za adherenciju, bolesnike smo podelili u grupu adherentnih i neadherentnih prema definisanim “cut off” vrednostima za svaki pojedinačni skor navedenih upitnika i VAS skale. Kada je za procenu adherencije korišćen VAS skor videli smo da između grupa postoji statistički značajna razlika u broju poseta lekaru, odnosno adherentni pacijenti su imali prosečno veći broj poseta lekaru na godišnjem nivou u odnosu na neadherentne pacijente. Takođe je nađena značajna razlika u trenutnoj dozi MTX, kao i konkomitantnoj upotrebi kortikosteroida, tako da su adherentni pacijenti dobijali veću dozu MTX u odnosu na neadherentne, odnosno češće si dobijali steroide (91,1% vs. 73,7%). Što se tiče kvaliteta života, adherentniji bolesnici su imali bolji kvalitet života procenjen RAQoL i EQ-5D-3L skorom. Statistički značajna razlika je dobijena i za domen bol i opšte zdravlje SF-36 upitnika, što znači da su bolesnici koji su imali veći intenzitet bola, ali i oni koji su imali bolje opšte zdravlje bili adherentniji. Kada smo uradili predikciju adherencije procenjenu VAS skalom univarijantnom logističkom regresijom je dobijena statistička značajnost za sve gore navedene varijable, osim broja poseta lekaru godišnje.

Posmatrajući adherenciju procenjenu MARS-5 skorom statistički značajna razlika između adherentnih i neadherentnih ispitanika dobijena je za mesto stanovanja i broj prisutnih komorbiditeta, odnosno adherentniji su bili bolesnici iz gradske sredine, kao i oni bez komorbiditeta. Nivo HADS depresije bio je statistički značajno veći među neadherentnim bolesnicima u odnosu na adherentne. Kao i u VAS skorom dobijeno je da su adherentniji bolesnici

imali bolji kvalitet života procenjen RAQoL skorom. U univariјantnoj logističkoј regresiji je pokazano da su značajni prediktori adherencije sve gore navedene varijable uz konkomitantnu upotrebu steroida ($p=0,05$).

Statistički značajna razlika između adherentne i neadherentne grupe ispitanika procenjene CQR19 skorom je nađena za pol i starost, što znači da su adherentni pacijenti češće bili ženskog pola i mlađih godina. Takođe je nađena značajna razlika i za vrednost CRP pa su adherentni bolesnici imali statistički značajno niže vrednosti CRP-a u odnosu na neadherentne bolesnike. Statistički značajna razlika je kao i u prethodna dva upitnika nađena i za konkomitantnu upotrebu steroida. Značajni prediktori adherencije procenjene CQR19 skorom u univariјantnoj logističkoј regresiji su ženski pol, mlađi uzrast i konkomitantna upotreba steroida.

U odnosu na kompozitni skor statistički značajna prediktivna vrednost za adherenciju na MTX u univariјantnoj logističkoј regresiji je dobijena za pol ($p=0,045$), broj komorbiditeta ($p=0,011$), konkomitantnu upotrebu steroida ($p=0,011$) i kvalitet života procenjen RAQL upitnikom ($p=0,032$).

Vidimo da veliki broj varijabli utiče na adherenciju na MTX, ali nijedna od njih nije bila zajednička u sva tri skora za procenu adherencije. Jedino se u univariјantnoj regresiji konkomitantna upotreba steroida izdvojila kao zajednički prediktor adherencije u sva tri navedena skora, uključujući i kompozitni skor.

Povezanost mesta stanovanja odnosno gradske sredine sa adherencijom u našem istraživanju je jedino nađeno kada se adherencija procenjivala MARS-5 upitnikom. U dosadašnjim istraživanjima nije nađena značajna povezanost mesta stanovanja sa adherencijom. Moguće da je razlog povezanosti sa gradskom sredinom u našem ispitivanju i taj što je skoro 80% ispitanika bilo iz grada. S obzirom da je u radovima nekih autora dobijena pozitivna veza obrazovanja sa adherencijom pokušaj povezivanja gradske sredine sa višim nivoom obrazovanja u našem ispitivanju ne može da se primeni, jer je svega 23,4% ispitanika imalo višu i visoku školu (166). Možda je eventualno veća mogućnost lečenja i dostupnost određenim informacijama koju nudi gradska sredina imala uticaja na bolju adherenciju ili je ipak posledica boljeg socio-ekonomskog statusa koji je prepoznat i u drugim istraživanjima (251) Međutim, doslednost kada je u pitanju socio-ekonomski status nije potvrđena i u istraživanjima drugih autora (245, 252)

Kada smo posmatrali druge sociodemografske karakteristike ispitanika dobijeno je da su mlađi bolesnici adherentniji što je u skladu i sa istraživanjima de Thurah i saradnika. To se može objasniti i udruženošću stariјeg uzrasta sa komorbiditetima, a samim tim i polifarmacijom, kao i kognitivnim i funkcionalnim oštećenjima što dovodi i do veće incidencije neželjenih efekata (253). Međutim, drugi istraživači su zauzvrat dolazili do rezultata gde su stariјi pacijenti bili adherentniji (166, 246) što dovodi do zaključka da starost utiče na adherenciju u različitim pravcima. Yajima i saradnici su kao razlog za bolju adherenciju kod stariјih bolesnika naveli mogućnost da stariјi bolesnici ne otkrivaju pravu istinu zbog socijalne prihvatljivosti (166). U radu di Benedetti i saradnika u kojem je učestvovao 501 ispitanik, mlađi pacijenti su bili neadherentniji za MTX, međutim samo 22% ispitanika je bilo stariјe od 55 godina (169). Takođe, u istraživanju Mahrana i saradnika koji su ispitivali adherenciju na sintetske LMTB u Egipatskoј populaciji, nađeno je da su stariјi bolesnici adherentniji, odnosno godine su bile nezavisan prediktor adherencije (254). Ono što njihovo ispitivanje razlikuje od našeg je podatak da je 60% njihovih ispitanika imalo trajanje RA duže od 10 godina kao i da je 92% bilo na antimalariku, a svega 37% ispitanika na MTX. U svakom slučaju bolja adherencija kod stariјih bolesnika je posledica i veće zaposlenosti mlađih bolesnika kojima je veći fokus na profesionalnom i socijalnom životu, a ne na bolesti. Interesantno ali u našoj ispitivanoј populaciji u kojoj je prosečna starost 56 godina, svega 35,1% je bilo zaposleno što ne bi išlo u prilog prethodnoj hipotezi.

U našem radu bolesnici koji su imali veći broj poseta lekaru tokom godine su bili adherentniji na terapiju MTX. To je razumljivo s obzirom da redovne kontrole i dobra komunikacija između lekara i bolesnika može uticati na efikasnost terapijskog režima. Trehanne i saradnici su u svom istraživanju našli pozitivan uticaj zadovoljavajućeg odnosa bolesnika sa lekarom na adherenciju (245). Takođe su Vangeli i saradnici u sistematskom pregledu koji je uključivao 23 studije pokazali da dobar odnos lekara i bolesnika ima značajnog uticaja na adherenciju (255). Već smo spominjali da MTX dovodi kod bolesnika do brojnih nedoumica zbog svog sastava, mehanizma dejstva kao i neželjenih efekata. Sa druge strane, znanje pacijenta o samoj bolesti, njenoj prirodi, progresivnom toku i komplikacijama takođe može uticati na spremnost da se adekvatno uzima terapija. Neadherencija je vrlo često posledica nedovoljne svesti bolesnika o neophodnosti leka. U radu Arshad N i saradnika nedostatak svesti o značaju MTX kao glavnog leka u lečenju RA i njegovoj dugotrajnoj upotrebi je bio značajan faktor neadherencije na MTX (251). Takođe, u istraživanju De Thurah i saradnika kao jedini prediktor adherencije na MTX dobijena je svest bolesnika o neophodnosti terapije (133). Čak ni zabrinutost u vezi neželjenih efekata nije imala značaj kao sama neophodnost lečenja što može da zavisi od dobre komunikacije i saradnje bolesnika i lekara. Edukacija pacijenata, informacije o leku i bolesti, poverenje između lekara i bolesnika mogu pozitivno uticati na adherenciju (251, 256).

U našoj grupi ispitanika adherentniji su bili oni bolesnici koji su uzimali veću dozu MTX. Poznato je da u lečenju MTX-om postoji odnos doza-odgovor (257), ali veće doze MTX nose opasnost i od više neželjenih efekata (258). Iako većina istraživanja nije našla nezavisnu povezanost doze MTX sa adherencijom (133, 259, 260), jedna studija u kojoj je bilo uključeno 593 bolesnika je pokazala da je veća doza MTX povezana sa boljom perzistencijom (261). Iako je njihova srednja doza MTX bila niža nego naša (10mg vs 15mg/nedeljno), interesantno je da je više neželjenih efekata bilo u grupi na manjoj dozi MTX (≤ 10 mg). Bolja adherencija kod bolesnika na većoj dozi MTX je razumljiva ako uzmemo u obzir da se veća doza leka daje kod težeg oblika RA, tj kada bolesnik ima više tegoba u smislu bolova i funkcionalnog ograničenja. To bi bilo u skladu sa našim istraživanjem kada vidimo da je umerenu i visoku aktivnost bolesti imalo oko 2/3 ispitanika procenjeno DAS28 i CDAI kompozitnim skorom. Nasuprot našem ispitivanju De Thurah i saradnici nisu našli povezanost doze MTX sa adherencijom koja je isto bila procenjivana pomoću CQR upitnika (133). U njihovom istraživanju bolesnici koji su bili na dozi MTX < 12.5 mg/nedeljno su imali adherenciju procenjenju CQR upitnikom 31% u poređenju sa 19,4% kod bolesnika koji su uzimali 12,5–17,5 mg/nedeljno. Iako je adherencija bila mala vidimo da su adherentniji ipak bili u grupi ispitanika sa manjom dozom MTX. U njihovoj ispitivanoj grupi prosečna doza MTX je bila slična dozi naših ispitanika i iznosila je 13,8 mg/nedeljno (95% CI 12.5–15.1), a takođe i nivo funkcionalne narušenosti izražen HAQ skorom je bio sličan, dok nije bilo podataka o aktivnosti bolesti sa kojom bi se možda mogla objasniti diskrepanca sa našim rezultatima. Kao što smo već naveli autori ovog rada su primetila da čak i povećana zabrinutost u vezi MTX nije uticala na adherenciju, odnosno jedino je verovanje bolesnika u neophodnost uzimanja leka imala uticaj na adherenciju. Ovaj zaključak bi opet išao u prilog hipotezi da bolesnici koji imaju teži oblik RA i zahtevaju veću dozu MTX imaju bolju adherenciju.

Postoje brojni radovi u kojima je pokazan značaj mentalnog zdravlja kod bolesnika sa RA i njegov uticaj na adherenciju. Na osnovu podataka meta-analize prevalencija depresije u RA se kreće između 14% i 48%, veliki depresivni poremećaji se javljaju kod 16,8% pacijenata, dok 26–46% bolesnika sa RA ima simptome anksioznosti (262). U skladu sa ovim podacima su i rezultati našeg ispitivanja gde smo mentalno zdravlje procenjivali HADS skalom za anksioznost i depresiju. Prosečna vrednost HADS skora za depresiju iznosila je $7,63 \pm 3,55$, dok je prosečna vrednost HADS skora za anksioznost iznosila $6,13 \pm 3,81$. Depresiju procenjenju HADS upitnikom imalo je 46% ispitanika od čega je granične slučajeve depresije imalo skoro 28%, a

pravu depresiju 18%. Anksioznost je bila zastupljena u 33% naših ispitanika, od toga je graničnih slučajeva bilo 10,8%, dok je pravu anksioznost imalo 4,5% ispitanika. U skladu sa našim ispitivanjem povezanost boljeg mentalnog zdravlja sa adekvatnom adherencijom nađena je i u ispitivanjima drugih istraživača (158,263). U ranijim radovima je pokazano da pacijenti koji pate od depresije imaju 2,3 puta veću stopu neadherencije u odnosu na one bez depresije (255). Iako se depresija dovodi u vezu sa prisustvom inflamatornih citokina, psihološki uticaj depresije na sposobnost bolesnika da uzme lek, i njihova volja za uzimanje terapije predstavljaju ozbiljne prepreke za postizanje dobre adherencije. Anksioznost procenjena HADS upitnikom je takođe bila značajno povezana sa adherencijom za LMTB u istraživanju Mahran i saradnika u kojem je 38,3% ispitanika imalo neki oblik anksioznosti (253). Takođe, Zhang i saradnici su našli da svega 27,5% i 30,6% njihovih ispitanika ima depresiju i anksioznost, ali je pokazana značajna korelacija anksioznosti/depresije sa terapijskom adherencijom (264). Xia i saradnici su utvrdili veći postotak depresije i anksioznosti kod bolesnika sa RA (69% i 70%) (238), a HADS depresija je bila nezavisan prediktor adherencije na LMTB. Treba istaći da je u ovom radu stepen adherencije procenjen CQR upitnikom iznosio samo 38% što ukazuje na značaj prisustva anksioznosti/depresije kod bolesnika sa RA i njihov uticaj na stepen adherencije. Veći procenat depresije kod njihovih ispitanika u odnosu na naše je moguće i posledica više vrednosti CRP koji je kod nas praktično bio normalan (interkvartilni raspon 1,28-14,99), dok su njihovi ispitanici imali prosečnu vrednost CRP 16,6mg/l. Kod pacijenata sa RA, postoje dokazi u pogledu udruženosti reaktanata akutne faze, visoko senzitivnog CRP sa depresijom (76,265). Prema rezultatima velike multicentrične studije sprovedene na četiri kontinenta COMORA u kojoj je određivana prevalencija komorbiditeta u RA depresija je bila najzastupljenija sa 15% (276). Ono što je interesantno, a to je da niko od naših ispitanika kao komorbiditet nije prijavio depresiju, što nas upozorava da treba više pažnje obratiti na mentalno zdravlje bolesnika sa RA.

Kada posmatramo aktivnost RA rezultati našeg istraživanja su pokazali da su neadherentni bolesnici imali statistički značajno više vrednosti CRP-a u odnosu na adherentne bolesnike. Povezanost visoke aktivnosti bolesti sa slabijom adherencijom u dosadašnjoj literaturi je pokazana i kada su posmatrani drugi parametri aktivnosti bolesti. Istraživanja nekoliko grupa autora su pokazala povezanost visoke aktivnosti bolesti izražene DAS28 skorom sa slabijom adherencijom na MTX (170,250). U radu Contreras-Yanez i saradnika pokazano je da veća serološka aktivnost bolesti odnosno ubrzana SE udružena sa neadherencijom (251). U njihovom istraživanju je dobijen sličan procenat adherencije procenjen CQ upitnikom (50,5%), što je i za očekivati s obzirom da je prosečna vrednosti sedimentacije (SE) bila slična našoj. Međutim ono što je interesantno jeste da je znatno veći broj pacijenata bio u remisiji procenjeno DAS28 skorom (73,12% vs. 18,9%) i nije nađena povezanost CRP sa adherencijom koja je bila niža nego naša (2,5mg/dl vs. 3,89mg/dl). Nasuprot našim rezultatima De Thurah i saradnici su pokazali da je visok CRP (ali samo >32mg/dl) povezan sa boljom adherencijom na MTX. Sa druge strane, rezultati meta analize nisu pokazali razliku u adherenciji kada je u pitanju nivo CRP-a (267). U svakom slučaju uzročnu povezanost aktivnosti bolesti sa adherencijom teško je napraviti u kohortnoj studiji preseka, gde možda loša kontrola bolesti dovodi do lošije adherencije a ne obrnuto.

Međutim, pored svih navedenih parametara kao mogućih prediktora, nezavisnu prediktivnu vrednost za adherenciju procenjenu pomoću sva tri upitnika imala je jedino konkomitantna upotreba steroida. Nezavisnu prediktivnu vrednost imao je i ženski pol za adherenciju procenjenu CQR upitnikom. U kompozitnom skorom multivarijantnom logističkom regresijom dobijena je značajna nezavisna prediktivna vrednost za konkomitantnu upotrebu steroida, kvaliteta života procenjenog RAQL upitnikom i broj komorbiditeta, tako da su pacijenti na terapiji steroidima, sa manjim brojem komorbiditeta i boljim kvalitetom života bili adherentniji za terapiju metotreksatom.

Negativan uticaj broja komorbiditeta na adherenciju koji smo pokazali u našem istraživanju je takođe u skladu sa istraživanjima drugih autora (154,170,268), gde postojanje dva ili više komorbiditeta predstavlja prediktor neadherencije. Složenost i obimnost terapije kod prisustva više komorbiditeta nosi opasnost od zaboravljanja i nenamerne neadherencije (269), kao i veće incidencije neželjenih efekata (171). Kao i u našoj studiji, istraživanje Hope i saradnika koje je obuhvatalo 606 pacijenata je pokazalo da dva i više od dva komorbiditeta predstavljaju snažan nezavisan prediktor neadherencije na MTX ($p < 0,01$). Interesantno, ali u njihovom istraživanju je svega 14% ispitanika imalo dva i više od dva komorbiditeta dok je kod nas taj procenat iznosio čak oko 40%. Diskrepancu predstavlja i činjenica da su naši ispitanici bili nešto stariji a samim tim je za očekivati i da imaju više komorbiditeta. Nasuprot našem istraživanju, u studiji de Cuyper i saradnici komorbiditeti su bili pozitivan nezavisan prediktor adherencije na MTX (158). U desetogodišnjoj longitudinalnoj studiji u kojoj je učestvovalo 941 bolesnika sa RA je pokazano da samo prisustvo gastrointestinalnih ulceracija/umereno oštećenje jetre od svih ostalih komorbiditeta (anemija, srčana slabost, diabetes melitus, karcinom) ima negativnu udruženost sa adherencijom na MTX (134). Ovaj rezultat i nije iznenađenje s obzirom da je i sama upotreba MTX najčešće praćena tegobama od strane gastrointestinalnog trakta i porastom enzima jetre. Nasuprot našim rezultatima Treharne i saradnici nisu dobili povezanost komorbiditeta sa adherencijom procenjene putem CQR upitnika (245). Oni su smatrali da je mali procenat ispitanika prijavilo svoje komorbiditete (otprilike polovina uzorka, iako je medicinski karton ukazivao da je preko 3/4 učesnika imalo komorbiditet) da li zbog toga što nisu svesni prisustva drugih bolesti ili prosto nisu želeli. Naši rezultati su u skladu sa njihovim procentom zabeleženih komorbiditeta kroz medicinsku dokumentaciju i iznosi oko 67%. Statistička značajna udruženost komorbiditeta sa adherencijom nije nađena ni u radovima drugih istraživača (134,252,259)

Ako posmatramo uticaj pola na adherenciju, u dosadašnjim studijama kao i u našem ispitivanju nađen je uticaj ženskog pola na bolju adherenciju (164,241). Neki od razloga bolje adherencije kod žena je taj što one češće traže pomoć kada imaju zdravstveni problem i što proaktivnije učestvuju u svom lečenju. U radu Di Benedetti i saradnika koji su ispitivali adherenciju na MTX takođe je pokazano da je ženski pol adherentniji (169). Pozitivnu povezanost ženskog pola sa adherencijom nađena je u istraživanju još nekih autora (241,270), s tim da su istraživači naveli veliki interval poverenja (95%CI 1,14-18,42) i sumnju u pouzdan zaključak. Međutim, uticaj ženskog pola na bolju adherenciju nije potvrđena u istraživanjima drugih autora. U radu Bliddal i saradnika u kojem je učestvovalo 18.703 bolesnika koji su bili na terapiji MTX-om, nađeno je da ženski pol povećava mogućnost neadherencije (271). Curkendall i saradnici su u svom istraživanju koje je obuhvatalo 2285 ispitanika takođe pokazali negativnu udruženost, odnosno žene su nasuprot našem istraživanju bile neadherentnije (272). Ova studija je procenjivala adherenciju na biološke LMTB odnosno na etanercept i adalimumab, s tim da je 48% uzimalo i sintetski LMTB. Što se tiče pola uvidom u literalne podatke većina studija nije pokazala povezanost pola i adherencije kod bolesnika sa RA (273).

Prema dostupnoj literaturi uticaj konkomitantne upotrebe glukokortikoida na adherenciju za MTX je analiziran u samo nekoliko radova i rezultati su bili nedosledni (274,275). U istraživanju Pombo-Suarez i saradnika nije nađena povezanost glukokortikoida i adherencije za lekove koji se koriste u lečenju RA, iako je 57,3% bolesnika bilo na steroidima (256). Ova grupa istraživača nije dobila razliku u adherenciji ni između grupe bolesnika koji su dobijali biološki LMTB naspram sintetskog LMTB i/ili kortikosteroida. U istraživanju Henning Bliddal i saradnika je kao i kod nas veliki procenat bolesnika dobijao steroide (oko 85% je uzimalo prednisolon), međutim njegova primena nije uticala na adherenciju za MTX u bilo kojoj klinički značajnoj meri (271). U navedenom radu je pokazano da se adherencija na MTX smanjuje sa povećanjem vremenskog interval između dijagnoze i započinjanja terapije MTX. Mi u našem

radu nismo naveli početak otpočinjanja terapije MTX od postavljene dijagnoze, ali smo prikazali vreme trajanja simptoma do dijagnoze, a za ovu varijablu je nađena negativna korelacija sa adherencijom procenjenom MARS-5 skorom. Uticaj kraćeg perioda trajanja simptoma pre postavljene dijagnoze na bolju adherenciju je moguće objasniti i većim poverenjem bolesnika u lekarsku praksu, kao i boljim funkcionalnim statusom obolelih koji je za očekivati s obzirom na ranije postavljenu dijagnozu bolesti. Nasuprot našem rezultatima negativan uticaj konkomitantne terapije steroidima na adherenciju za MTX je pokazan u istraživanju Alrubaye i saradnika (275). Njihovi ispitanici su bili mlađi nego naši, manji procenat je imao visoko obrazovanje i bio na terapiji steroidima (50,8%), dok nije bilo razlike u prosečnoj dozi MTX i dužini trajanja RA. Jedan od glavnih razloga loše adherencije je bilo verovanje bolesnika da mu lek nije potreban kada je bez tegoba, što je moguće uticalo na rezultat da bolesnici koji uzimaju steroide i koji se osećaju dobro budu manje adherentni na MTX. Jako mali broj istraživanja je našao pozitivan uticaj konkomitantne upotrebe steroida na adherenciju. Hoekstra M i saradnici su u svom radu pokazali da konkomitantna upotreba prednisolona značajno utiče na ostanak bolesnika na MTX, što je u skladu sa našim rezultatima (274) U njihovom istraživanju u kome je učestvovalo 1022 bolesnika prosečno trajanje bolesti je bilo kraće nego kod nas (4god vs. 6god) dok je na prednisolonu bilo svega 29,6% ispitanika. Još u dva rada iz ranijih godina je pokazan pozitivan uticaj konkomitante terapije steroidima na adherenciju za LMTB (276), odnosno na MTX (277). Možda je statistička značajnost konkomitantne upotrebe steroida u našem istraživanju bila i zbog velikog broja bolesnika koji su dobijali steroide (86,5%) u odnosu na istraživanja iz literature gde taj procenat bio značajno manji. Takođe, naš rezultat je moguće posledica činjenice da su naši bolesnici imali češće recidive što je zahtevalo primenu steroida, a samim tim doprinosila verovanju bolesnika u neophodnost terapije MTX. Neka istraživanja su pokazala da nedostatak razumevanja sporog dejstva MTX-a takođe može da utiče na adherenciju (275,278). Moguće da na taj način primena steroida koji imaju brz i efikasan učinak utiče na poboljšanje adherencije. U ispitivanju Treharne i saradnika koji su ispitivali adherenciju na NSAIL, sintetske LMTB i steroide nađeno je, da je bolja adherencija u grupi pacijenata sa kortikosteroidima, jer izostanak terapije može dovesti do značajnog pogoršanja tegoba kod aktivne forme bolesti. Možda bi i to moglo biti objašnjenje za bolju adherenciju bolesnika na konkomitantnoj terapiji steroidima, gde bi oni na neki način “povećali” značaj samog MTX u lečenju RA. Takođe, neželjeni efekti steroida mogu izazvati zabrinutost kod bolesnika koja može biti umanjena primenom MTX kao “steroid-sparing” leka. Sa druge strane ne treba zanemariti ni činjenicu da primena steroida smanjuje potrebu za povećanjem doze MTX koja može biti praćena sa više neželjenih efekata i većim strahom kod bolesnika. U svakom slučaju naš rezultat bi mogao imati kliničku primenu kod onih bolesnika koji prekinu primenu steroida (zbog manje aktivnosti bolesti) i zahtevaju dodatnu pažnju u pogledu slabije adherencije na MTX.

Kada smo ispitivali kvalitet života videli smo da bolesnici sa reumatoidnim artritismom imaju smanjen kvalitet života u svim domenima fizičkog i mentalnog zdravlja. Primećena je manja narušenost mentalnog u odnosu na fizičko zdravlje iako kod obolelih pod RA postoji značajan stepen umora i depresije (178,193,206,207). Reumatoidni artritis ima veliki uticaj na različite oblasti života bolesnika, kao što su porodični život, društveni odnosi i psihičko blagostanje. Oboleli od RA često nisu u mogućnosti da obavljaju svakodnevne poslove u privatnom i profesionalnom životu zbog čega vrlo često zahtevaju promenu profesije ili odlazak u prevremenu penziju. Prisustvo bola, smanjena funkcionalna sposobnost i socijalna neadekvatnost takođe mogu izazvati određene emocionalne i mentalne poremećaje. Na taj način brojni i različiti negativni efekti RA utiču na kvalitet života obolelih.

U našem radu kvalitet života je procenjen pomoću tri upitnika, SF-36, EQ-5D-3L i RAQoL. Najviše vrednosti skorova SF-36 upitnika su dobijene za domene emocionalno blagostanje ($58,75 \pm 22,35$) i socijalno funkcionisanje ($52,37 \pm 26,15$). Nasuprot tome, najniža vrednost primećena je u domenu ograničenost u fizičkom zdravlju ($21,56 \pm 34,27$) i domenu

prisustva bola ($39,69 \pm 23,38$) što znači da su ovi domeni imali najveći uticaj na smanjenje kvaliteta života kod naših ispitanika. Ukupni SF-36 skor je bio u proseku $42,82 \pm 20,45$, dok je SF mentalni kompozitni skor bio viši od SF fizičkog kompozitnog skora ($48,32 \pm 24,79$ vs. $37,31 \pm 18,45$). Iz svega navedenog se može zaključiti da je veći uticaj u narušavanju kvaliteta života imala narušenost fizičkog zdravlja u odnosu na mentalno zdravlje što je u skladu sa istraživanjima drugih autora. Kvalitet života naših bolesnika je slabiji u poređenju sa rezultatima istraživanja Ranzolin (279), Tander (280) i Lapsley (281), kod kojih je SF-36 ukupni skor iznosio 55,5, 54,4 i 55,5. U istraživanju Ranzolin i saradnika nije bilo većih razlika kada su u pitanju sociodemografske karakteristike u odnosu na naše ispitanike, kao ni u aktivnosti bolesti, osim što su vrednosti HAQ skora bile nešto više (1,12 vs 0,89), što je verovatno uticalo na slabiji kvalitet života u našem istraživanju (279). Rezultati naših skorova su niži i u odnosu na istraživanja Karimi i saradnika, koji su kao i mi dobili niže vrednosti za narušenost kvaliteta života u domenu fizičkog zdravlja u odnosu na mentalno zdravlje (282). Značajan uticaj bola i funkcionalne ograničenosti na kvalitet života kod bolesnika sa RA su pokazali u svojim radovima i drugi autori. Garip i saradnici (209) su našli da prisustvo bola ima najveći negativan uticaj na kvalitet života i funkcionalni status bolesnika sa RA. Takođe, u studiji Martinec R i saradnika dobijena je negativna korelacija između intenziteta bola i kvaliteta života procenjenog SF-36 upitnikom (210). Oni su dobili i značajnu pozitivnu korelaciju između VAS skale bola i HAQ-DI, što znači da jači doživljaj bola dovodi do pogoršanja funkcionalnog stanja, što možemo redovno da vidimo u svakodnevnoj praksi.

Primenom specifičnog RAQoL upitnika za merenje kvaliteta života kod naših ispitanika dobijen je prosečan skor $15,43 \pm 7,55$. Naši rezultati su u skladu i sa ispitivanjima Tjihuis i saradnika kod kojih je RAQL skor iznosio 16,4 (283). Njihovi ispitanici se od naših nisu razlikovali u sociodemografskim karakteristikama, aktivnosti bolesti, kao i stepenu funkcionalne narušenosti. Sunat I i saradnici su u svom radu dobili bolji kvalitet života sa prosečnim RAQoL skorom od $12,6 \pm 9,8$ (284). Autori su pokazali značajan uticaj aktivnosti bolesti na kvalitet života, što objašnjava i naš rezultat u kojem je visoku aktivnost bolesti imalo 37% ispitanika naspram njihovih 29%, dok je remisiju i nisku aktivnost bolesti izraženu DAS 28 skorom imalo 29,8% naspram 55% njihovih ispitanika. U istraživanju Garip i saradnika dobijen je visok kvalitet života u odnosu na naše ispitanike sa srednjom vrednošću RAQL skora od $11,5 \pm 9,8$ (209). Njihovi ispitanici su imali duže trajanje bolesti (oko 10 godina), ali je aktivnost bolesti procenjena DAS28 kompozitnim skorom bila manja kod njihovih ispitanika (DAS28= $3,4 \pm 1,4$ vs $4,31 \pm 1,7$) što je moguće uticalo na bolji kvalitet života.

Kada smo kvalitet života procenili EQ-5D-3L upitnikom dobili smo da je srednja vrednost EQ-5D skora $0,46 \pm 0,29$, dok je prosečna vrednost EQ VAS skora iznosila $50,32 \pm 22,92$. U sistematskom pregledu Haridoss i saradnika koji je obuhvatao 31 studiju nađen je bolji kvalitet života bolesnika sa RA, gde su ukupni EQ-5D skor i EQ-VAS iznosili 0,66 (95% CI 0,63-0,69) i 61,21 (50,73-71,69) (285). Oko dve trećine naših ispitanika prijavilo je da ima umerene probleme u obavljanju svakodnevni aktivnosti uzrokovane RA. Ozbiljne probleme/onesposobljenost naši ispitanici su najčešće imali u domenu bol/diskomfor (12,6%), anksioznost/depresija (9%) i nemogućnost obavljanja svakodnevni aktivnosti (10,8%). Kada naše podatke uporedimo sa podacima grčkih autora čija je populacija možda i najbližnja našoj vidimo da su oni dobili bolji kvalitet života sa srednjom vrednošću EQ-5D-3L skora od 0,513. U sociodemografskim karakteristikama bilo je razlika između ispitivanih grupa, njihovi bolesnici su bili nešto stariji nego naši, bolest je trajala duže (9,2 god vs. 6,0 god) i veći procenat bolesnika je bio bez komorbiditeta (45,6% vs 33,3%). Takođe, veći procenat njihovih bolesnika je bio u remisiji (45,4% vs 29,8%), dok je visoku aktivnost bolesti imalo svega 18,5% bolesnika naspram naših 37%. Najverovatnije su veći broj komorbiditeta i visoka aktivnost bolesti razlozi lošijeg kvaliteta života naših ispitanika. U ispitivanju Katchamarata i saradnika dobijene su više vrednosti EQ-5D skora ($0,87 \pm 0,13$) kao i EQ VAS skora $79,4 \pm 10,7$, dok su nezavisni

negativni prediktori kvaliteta života bili aktivnost bolesti, HAQ skor, prisustvo depresije i anksioznosti (286). U njihovom radu 70% ispitanika je izjavilo da ima poteškoće usled bola/diskomfora (kod nas je taj procenat bio još viši, 81,1%), dok je oko 39% imalo depresiju/anksioznost (kod nas je umereni oblik depresije/anksioznosti imalo čak 81%). Poređenjem rezultata došlo se do zaključka da je razlog boljeg kvaliteta života kod njihovih ispitanika manji stepen funkcionalne narušenosti (HAQ $0,7\pm 0,68$ vs $0,89\pm 0,48$), niža aktivnost bolesti procenjena DAS28 skorom, i manje prisustvo različitih stepena depresije/anksioznosti. S obzirom da je najviše umerenih i ozbiljnih problema bilo u domenu bola pretpostavljamo da je to i glavni razlog lošijeg kvaliteta života naših ispitanika. Bol ima veliki uticaj na različite domene kvaliteta života i takođe može biti glavni uzročnik negativnih emocionalnih reakcija kao što su anksioznost, depresija, bes, bespomoćnost i društvena izolacija. U ispitivanju Vuger-Kovačić i saradnika (212) je pokazano da pacijenti sa RA smatraju bol (98%) i smanjenu funkcionalnu sposobnost glavnim problemom, jer stvara strah od egzistencijalnih i porodičnih problema, kao i fizičkog invaliditeta. Sve to dovodi do emocionalnih problema i poteškoća prilagođavanju samoj bolesti. S druge strane depresivno raspoloženja dovodi do značajnog pogoršanja fizičkog funkcionisanja i poteškoća u svakodnevnom životu usled emocionalnih problema. I drugi autori su pokazali pozitivnu korelaciju između bola, umora i aktivnosti bolesti sa nivoom depresije kod pacijenata sa RA (216). Tako da nije iznenađujuće da je veće prisustvo bola kod naših ispitanika bilo praćeno većim stepenom depresije/anksioznosti kao i funkcionalnog ograničenja, odnosno slabijim kvalitetom života.

Analizom korelacije sva tri skora za procenu adherencije na MTX sa skalama za merenje kvaliteta života i njihovih domena dobijena je statistički značajna pozitivna korelacija za domen emocionalno blagostanje SF-36 upitnika sa VAS skorom za procenu adherencije, što znači da je adherencija bolja ukoliko je emocionalno stanje bolje.

Mentalno zdravlje naših ispitanika smo procenjivali HADS upitnikom za anksioznost i depresiju i dobili rezultat da više od 50% ispitanika ima neki oblik depresije odnosno anksioznosti što je u skladu sa rezultatima drugih istraživača. Rezaei i saradnici (215) su izneli podatak da 66% bolesnika sa RA ima klinički značajan nivo depresije. Prevalencija depresije prema nekim istraživanjima kod bolesnika sa RA varira između 14% i 46%, a u istraživanju Zyrianove i saradnika (287) iznosi čak 65%. Rezultati sistematskog pregleda i meta-analize Dikensa i saradnika (214) su pokazali da intenzitet depresije delimično zavisi i od nivoa doživljaja bola. Depresija je povezana sa lošijim zdravstvenim stanjem, višim nivoom bola i umora, i smanjenim kvalitetom života (209,288). S obzirom da mentalno zdravlje utiče na kvalitet života pacijenata sa RA, procena anksioznog i depresivnog raspoloženja kod ovih pacijenata je od primarnog značaja. Prema NICE (National Institute of Health and Clinical Excellence) preporukama rutinska detekcija i terapija depresije/anksioznosti treba da bude deo buduće strategije lečenja RA u cilju poboljšanja celokupnih ishoda bolesti (197, 289).

U pogledu kvaliteta života statistički značajna pozitivna korelacija dobijena je i za domen bol SF-36 upitnika sa MARS-5 i VAS skorom adherencije, što znači da je adherencija bolja ukoliko je intenzitet bola veći. S obzirom da bolovi utiču na svakodnevno funkcionisanje, fizičko i mentalno zdravlje, a samim tim i kvalitet života bolesnika sa RA, za očekivati je da su intenzivniji bolovi praćeni redovnijim uzimanjem terapije. Pozitivna korelacija je pokazana i za domen opšte zdravlje SF-36 upitnika i adherencije procenjene MARS-5 upitnikom i VAS skalom, ukazujući da sa porastom opšteg zdravlja raste adherencija. Između ukupnog skora SF-36 i skorova za merenje adherencije nije pronađena statistički značajna veza. Analizom uticaja kvaliteta života korišćenjem EQ-5D-3L upitnika na stepen adherencije na MTX, nađena je statistički značajna pozitivna korelacija VAS skora adherencije sa EQ-5D-3L skorom ($r= 0,195$, $p=0,042$). Između EQ5 VAS skora i adherencije nije nađena značajna veza. Međutim, značajna negativna povezanost dobijena je između MARS-5 i VAS skorova adherencije i domena uobičajenih aktivnosti, kao i VAS skora i domena samonege EQ-5D-3L upitnika, odnosno

adherencija je bolja ukoliko je stepen samonege i uobičajenih aktivnosti manji. Specifični RAQoL skor kvaliteta života je bio statistički značajno negativno povezan sa MARS-5 skorom ($r = -0,275$, $p = 0,004$) i VAS skorom ($r = -0,301$, $p = 0,002$) adherencije, odnosno adherencija je bolja što je kvalitetet života bolji. Na osnovu navedenih rezultata vidimo da bolesnici koji imaju veći intenzitet bola i veće smetnje pri svakodnevnom funkcionisanju, odnosno nisu u mogućnosti da samostalno brinu o sebi, su adherentniji. Međutim, sa druge strane sa porastom opšteg zdravlja, odnosno sa poboljšanjem kvaliteta života dolazi do porasta adherencije na MTX.

Nakon uočene povezanosti pojedinih skorova kvaliteta života i njihovih domena sa adherencijom analizirali smo koja varijabla ima najznačajniju prediktivnu vrednost. U univarijantnoj logističkoj regresiji statistički značajni prediktori za adherenciju procenjenju VAS skalom su bili kvalitet života predstavljen EQ-5D-3L skorom ($p = 0,049$) i njegov domen uobičajene aktivnosti ($p = 0,015$), kao i domeni bol ($p = 0,037$) i opšte zdravlje ($p = 0,035$) SF-36 upitnika. Jedino je kvalitet života procenjen RAQoL skorom imao statistički značajnu predikciju za adherenciju procenjenju VAS skalom ($p = 0,013$), MARS-5 upitnikom ($p = 0,009$) i kompozitnim skorom ($p = 0,032$). Za adherenciju procenjenju CQR19 upitnikom nije bilo značajnih prediktora kvaliteta života. Od svih navedenih varijabli samo je kvalitet života procenjen RAQoL upitnikom imao nezavisnu predikciju za adherenciju predstavljenu kompozitnim skorom ($p = 0,007$).

U istraživanju Ahmed Q i saradnika pokazan je značajan uticaj adherencije merene MMAS upitnikom na kvalitet života bolesnika sa RA procenjen pomoću EQ-5D-5L upitnika (290). Dobra adherencija može "osposobiti" bolesnika za pružanje samopomoći u terapijskom smislu, tj. poboljšati "upravljanje" bolom, a samim tim dovesti i do boljeg funkcionalnog kapaciteta i mentalnog blagostanja. Na taj način adekvatna adherencije i pružanje podrške su ključni u poboljšanju ukupnog kvaliteta života bolesnika sa RA. Značajan uticaj reumatskih bolesti na fizičko zdravlje i kvalitet života, kao i slabiju adherenciju kod starijih bolesnika pokazali su u svom istraživanju Sultanoglu i saradnika (391). Dobijena je negativna korelacija adherencije sa fizičkim zdravljem i kvalitetom života, odnosno bolesnici sa lošijom adherencijom procenjenom MARS upitnikom imali su lošije fizičko zdravlje i kvalitet života (291). Konda i saradnici su u svom radu dobili da je čak 80,7% ispitanika neadherentno kada se koristio CQR19 upitnik, međutim nije nađena povezanost adherencije sa bilo kojim domenom kvaliteta života procenjenog WHOQOL upitnikom (292). Takođe, De Klerk i saradnici nisu našli povezanost kvaliteta života merenog RAQoL upitnikom i adherencije na MTX čiji je nivo procenjen čak 107% putem MEMS elektronskog sistema (164). Istraživanje Kuipers i saradnika je pokazalo da samo kod visoko adherentnih bolesnika postoji efekat na kvalitet života, dok oni sa niskom i srednjom adherencije nisu imali značajniji uticaj na kvalitet života (293).

U studiji koja je obuhavata bolesnike sa različitim reumatskim oboljenjima (RA, juvenilni idiopatski artritis, spondiloartritis, sistemska skleroza) uočeno je da je adherencija bila manja kod onih sa boljim kvalitetom života procenjenim SF-36 upitnikom, ali samo kod bolesnika sa spondiloartritisima. Kod bolesnika sa RA nije nađena povezanost kvaliteta života i adherencije. U socio-demografskim karakteristikama nije bilo razlike između naše i njihove grupe bolesnika sa RA, takođe nije bilo razlike ni u fizičkom i mentalnom kompozitnom skorom SF-36 upitnika, međutim naši su bolesnici imali nešto nižu adherenciju (prosečni CQR skor 77 vs 82,5, CQR < 80% 50,5% vs 44,9%) (294). I u multicentričnoj, prospektivnoj studiji koja je pratila 470 bolesnika sa RA tokom godinu dana dobijeno je da su poboljšani kvalitet života i aktivnost bolesti udruženi sa lošijom komplijansom nakon 12 meseci, međutim snaga korelacije je bila vrlo slaba (295).

Uvidom u dosadašnja istraživanja nije pokazan pozitivan uticaj kvaliteta života na adherenciju u RA. Da li je sam statistički metod korelacije koji onemogućava procenu smera uticao na ovakve rezultate ili su ipak potrebna dodatna ispitivanja za objašnjenje naših rezultata. Međutim, da kvalitet života može uticati na adherenciju pokazali su autori u drugim oblastima.

Tako su Uchmanowicz i saradnici u svom radu dobili da se sa povećanjem kvaliteta života bolesnika sa arterijskom hipertenzijom povećava i nivo adherencije na terapiju (296). Pozitivan uticaj kvaliteta života na adherenciju su pokazali i Wang sa saradnici u radu koje je sprovedeno na 51.000 ispitanika sa arterijskom hipertenzijom (297).

Prema današnjoj strategiji lečenja veliki broj bolesnika sa RA postigne kliničku remisiju, međutim, uticaj bolesti na kvalitet života je i dalje kontroverzan. Odnos između kvaliteta života i kontrole aktivnosti bolesti, bola i funkcionalnog kapaciteta i dalje je predmet istraživanja. Na osnovu rezultata dve velike studije CARDERA (298) i TACIT (299) vidimo da remisija utiče na poboljšanje kvaliteta života u smislu fizičkog ali ne i mentalnog dela kvaliteta života. Takođe, u istraživanju u kojem je ispitivan kvalitet života bolesnika sa RA i spondiloartritisima, dobijen je visok stepen adherencije (92,3%) na certolizumab pegol, ali i značajno niži kvalitet života u odnosu na opštu populaciju uprkos efikasnoj kontroli bolesti (300). Da aktivnost bolesti nije presudna u stepenu kvaliteta života bolesnika sa RA pokazano je i u istraživanju Strand i saradnika. U njihovom radu u kojem je učestvovalo 1958 ispitanika iz šest država, bolesnici sa RA su smatrali da je od velikog značaja pored terapijskih ciljeva postizanje i ličnih i društvenih ciljeva. Autori su istakli i značaj diskusija o tim ciljevima koja je retko bila deo lekarskog pregleda (301).

Na osnovu naših rezultata i podataka iz dostupne literature nameće se zaključak da povezanost između adherencije i kvaliteta života može biti dvosmerna. Optimalna adherencije može pozitivno da utiče na kvalitet života u smislu veće terapijske efikasnosti. Međutim, može da ima i negativan uticaj u pogledu prisustva neželjenih efekata, ograničenja u svakodnevnom životu usled uzimanja terapije, društvenih stigma. S druge strane kvalitet života može uticati na adherenciju takođe u dva pravca. Bolji kvalitet života može dovesti do nepridržavanja terapiji, jer se pacijent jednostavno oseća dobro i smatra da mu nije potrebna terapija (302), ali sa druge strane može biti praćen i većim zadovoljstvom bolesnika postignutim terapijskim efektom odnosno "ličnim ciljevima" što može imati pozitivan uticaj na adherenciju. Treba napomenuti da se dinamika između adherencije i kvaliteta života može menjati tokom vremena, budući da neadherencija može dovesti do pogoršanja bolesti, a samim tim i kvaliteta života. U svakom slučaju u toj uzajamnoj dinamici treba proceniti i druge faktore kao što su simptomi i težina bolesti, neželjeni efekti, zadovoljstvo, ciljevi i psihološki status bolesnika (303).

Rezultati našeg rada, u skladu sa podacima iz literature ukazuju na činjenicu da je i dalje značajan broj pacijenata sa RA neadherentan na MTX (166,304). Optimalna upotreba MTX je neophodna ne samo radi postizanja adekvatne kontrole bolesti, nego i određenog stepena kvaliteta života te je potrebna stalna procena adherencije kod ovih pacijenata. Brojni su faktori koji utiču na adherenciju na MTX, ali s obzirom na njihovu nekonzistentnost dolazimo do zaključka da ne postoji jedinstveno objašnjenje za nepridržavanje terapiji. Adherencija predstavlja složen i dinamičan proces koji zavisi od brojnih faktora te zbog toga zahteva personalizovan i multidisciplinarni pristup bolesniku. S obzirom na tako kompleksnu pojavu od koje zavise i krajnji ishodi same bolesti primena višekomponentnih strategija bi mogla biti korisna u cilju njenog poboljšanja. Nedostatak naše studije jeste mali broj ispitanika, monocentričan karakter kao i dizajn studije. Mala veličina uzorka nema dovoljnu statističku moć da proceni uticaj ispitivanih varijabli na adherenciju. Dodatni problem je pristrasnost selekcije jer su svi ispitanici regrutovani iz iste ustanove i imali su priliku za češća praćenja, što je moglo umanjiti uključivanje pacijenata koji nisu adherentni. Zatim studija poprečnog preseka nam omogućava identifikaciju varijabli vezanih za adherenciju, ali ne može da odredi uzročno posledičnu povezanost između varijabli. Takođe, ne daje nam mogućnost praćenja adherencije kroz vreme što može da utiče na tačnu procenu s obzirom da se radi o dinamičnom procesu u kome se i ponašanje pacijenata menja. Na kraju, podaci prikupljeni upitnikom su pod uticajem brojnih faktora kao što su pristrasnost, greške sećanja ili subjektivnost, što je takođe moglo da utiče na rezultate naše studije. Pored toga tu je i opasnost precenjivanja zbog društvene

poželjnosti i davanja prilagođenih odgovora. Zatim dihotomizacija skala i korišćenje graničnih tačaka može dovesti do gubitka važnih informacija zbog pojednostavljivanja ispitivanih karakteristika. Snaga naše studije se ogleda u činjenici da smo pored još jednog autora u dosadašnjoj literaturi, jedini koristili tri metode samoprocene za otkrivanje nedherencije. Takođe, između sva tri merna instrumenta je dobijena visoka korelacija što ukazuje na značaj mera samoprocene i mogućnost njihove implementacije u svakodnevni rad s obzirom na njihovu dostupnost i jednostavnu primenu.

6. ZAKLJUČCI

1. Bolesnici sa reumatoidnim artritismom imaju nezadovoljavajući nivo adherencije za metotreksat procenjene pomoću tri merna instrumenta.
2. Dobijena je statistički značajna korelacija između sva tri merna instrumenta za procenu adherencije, što ukazuje na značaj mera samoprocene i mogućnost njihove implementacije u svakodnevni rad s obzirom na dostupnost i jednostavnost primene istih.
3. U odnosu na stepen adherencije za MTX merenom sa tri upitnika nije uočena razlika u sociodemografskim i kliničkim karakteristikama, kao i prisustvu komorbiditeta, dok je značajna razlika dobijena u odnosu na komedikaciju glukokortikoidima i drugim sLMTB, gde su pacijenti na ovoj terapiji imali bolju adherenciju.
4. Značajna prediktivna vrednost za adherenciju na MTX u sva tri merna instrumenta je dobijena za konkomitantnu upotrebu glukokortikoida.
5. Konkomitantna upotreba steroda se izdvojila i kao nezavisni prediktor adherencije kako za sva tri skora, tako i za kompozitni skor.
6. Bolesnici sa reumatoidnim artritismom imaju narušen kvalitet života i to dominantno u domenu bola i fizičke onesposobljenosti.
7. Značajna prediktivna vrednost za adherenciju na MTX procenjeno VAS skalom i MARS-5 upitnikom je dobijena za bolji kvalitet života procenjen RAQoL upitnikom, dok je posmatrano kroz kompozitni skor dobijena i nezavisna prediktivna vrednost.
8. Pored konkomitantne upotrebe steroida i kvaliteta života procenjenog RAQL upitnikom, u kompozitnom skoru značajna nezavisna prediktivna vrednost je dobijena i za broj komorbiditeta, tako da su pacijenti sa manjim brojem komorbiditeta i boljim kvalitetom života bili adherentniji za terapiju metotreksatom.

7. LITERATURA

1. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13):1360-1372
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222.
3. Symmons D, Mathers C, Pflieger B. The global burden of rheumatoid arthritis in the year 2000 global burden of disease. *World Health Organ*. 2015;18(4): 1–30.
4. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov;78(11):1463-1471.
5. GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990-2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023 Sep 25;5(10):e594-e610.
6. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1427–1430.
7. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. *J Rheumatol*. 2000 Jun;27(6):1386-9.
8. Simonsson M, Bergman S, Jacobsson LT, Petersson IF, Svensson B. The prevalence of rheumatoid arthritis in Sweden. *Scand J Rheumatol*. 1999;28(6):340-3.
9. Adomaviciute D, Pileckyte M, Baranauskaite A, Morvan J, Dadoniene J, Guillemin F. Prevalence survey of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Lithuania. *Scand J Rheumatol*. 2008 Mar-Apr;37(2):113-9.
10. Zlatković-Švenda MI, Stojanović RM, B Šipetić-Grujičić S, Guillemin F. Prevalence of rheumatoid arthritis in Serbia. *Rheumatol Int*. 2014 May;34(5):649-58.
11. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):633-9.
12. Silman A, Hochberg and M. *Epidemiology of the Rheumatic Diseases*, Oxford University Press, 2nd Edition; 2001:31-71.
13. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov;78(11):1463-1471.
14. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jan;80(1):29-33.
15. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov*. 2003 Jun;2(6):473-88.
16. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan;43(1):30-7.
17. de Vries R. Genetics of rheumatoid arthritis: time for a change! *Curr Opin Rheumatol*. 2011 May;23(3):227-32.
18. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, Ollier WE. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol*. 1993 Oct;32(10):903-7.

19. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987 Nov;30(11):1205-13.
20. Liu Q, Yang J, He H, Yu Y, Lyu J. Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis and meta-regression. *Clin Rheumatol.* 2018 Dec;37(12):3229-3237.
21. Rong H, He X, Wang L, Bai M, Jin T, Wang Y, Yang W, He Y, Yuan D. Association between IL1B polymorphisms and the risk of rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol.* 2020 Jun;83:106401.
22. Zhang R, Li H, Bai L, Duan J. Association between T-Cell Immunoglobulin and Mucin Domain 3 (TIM-3) Genetic Polymorphisms and Susceptibility to Autoimmune Diseases. *Immunol Invest.* 2019 Aug;48(6):563-576.
23. Rostami S, Hoff M, Brown MA, Hveem K, Videm V. Comparison of methods to construct a genetic risk score for prediction of rheumatoid arthritis in the population-based Nord-Trøndelag Health Study, Norway. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Jul 1;59(7):1743-1751.
24. Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetics of RA susceptibility. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Apr;47(4):399-402.
25. Sigurdsson S, Padyukov L, Kurreeman FA, Liljedahl U, Wiman AC, Alfredsson L, et al. Association of a haplotype in the promoter region of the interferon regulatory factor 5 gene with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Jul;56(7):2202-10.
26. Viatte S, Lee JC, Fu B, Espéli M, Lunt M, De Wolf JN, et al. Association Between Genetic Variation in FOXO3 and Reductions in Inflammation and Disease Activity in Inflammatory Polyarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Nov;68(11):2629-2636.
27. Meng W, Zhu Z, Jiang X, Too CL, Uebe S, Jagodic M, et al. DNA methylation mediates genotype and smoking interaction in the development of anti-citrullinated peptide antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017 Mar 29;19(1):71.
28. Bartold PM, Marino V, Cantley M, Haynes DR. Effect of Porphyromonas gingivalis-induced inflammation on the development of rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol.* 2010 May;37(5):405-11.
29. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife.* 2013 Nov 5;2:e01202
30. Pianta A, Arvikar SL, Strle K, Drouin EE, Wang Q, Costello CE, et al. Two rheumatoid arthritis-specific autoantigens correlate microbial immunity with autoimmune responses in joints. *J Clin Invest.* 2017 Aug 1;127(8):2946-2956.
31. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):70-81.
32. Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, Alfredsson L; EIRA Study Group. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):508-11.
33. Hensvold AH, Magnusson PK, Joshua V, Hansson M, Israelsson L, Ferreira R, et al. Environmental and genetic factors in the development of anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) and ACPA-positive rheumatoid arthritis: an epidemiological investigation in twins. *Ann Rheum Dis.* 2015 Feb;74(2):375-80.
34. Hedström AK, Rönnelid J, Klareskog L, Alfredsson L. Complex Relationships of Smoking, HLA-DRB1 Genes, and Serologic Profiles in Patients With Early Rheumatoid Arthritis: Update From a Swedish Population-Based Case-Control Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep;71(9):1504-1511.

35. Svendsen AJ, Gervin K, Lyle R, Christiansen L, Kyvik K, Junker P, et al. Differentially Methylated DNA Regions in Monozygotic Twin Pairs Discordant for Rheumatoid Arthritis: An Epigenome-Wide Study. *Front Immunol.* 2016 Nov 17;7:510.
36. Yoshida K, Wang J, Malspeis S, Marchand N, Lu B, Prisco LC, et al. Passive smoking throughout the life course and the risk of incident rheumatoid arthritis in adulthood among women. *Arthritis Rheumatol* (2021) 73:2219–28.
37. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis.* 2001 Mar;60(3):223-7.
38. Regueiro C, Rodriguez-Rodriguez L, Lopez-Mejias R, Nuño L, Triguero-Martinez A, Perez-Pampin E, et al. A predominant involvement of the triple seropositive patients and others with rheumatoid factor in the association of smoking with rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2020 Feb 25;10(1):3355.
39. Alex AM, Kunkel G, Sayles H, Flautero Arcos JD, Mikuls TR, Kerr GS. Exposure to ambient air pollution and autoantibody status in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2020 Mar;39(3):761-768.
40. Essouma M. Commentary to the article: Di D, Zhang L, Wu X, Leng R. Long-term exposure to outdoor air pollution and the risk of development of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin arthritis rheum.* 2020;50(2):266-275. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Dec;50(6):e3.
41. Bäcklund R, Drake I, Bergström U, Compagno M, Sonestedt E, Turesson C. Diet and the risk of rheumatoid arthritis - A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2023 Feb;58:152118.
42. Ohno T, Aune D, Heath AK. Adiposity and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep.* 2020 Sep 29;10(1):16006.
43. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014 Aug;35(3):347-69.
44. Alpízar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Aug 1;56(8):1254-1263.
45. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2007 Dec 1;370(9602):1861-74.
46. Muller S, Radic M. Citrullinated Autoantigens: From Diagnostic Markers to Pathogenetic Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015 Oct;49(2):232-9.
47. Kinslow JD, Blum LK, Deane KD, Demoruelle MK, Okamoto Y, Parish MC, et al. Elevated IgA Plasmablast Levels in Subjects at Risk of Developing Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Oct;68(10):2372-83.
48. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, Huizinga TW, Hamann D, van Schaardenburg D, et al. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Apr;73(4):780-3
49. Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010 Jan;233(1):233-55.
50. Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 3(Suppl 3):S81-90.
51. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, Hagihara K, Kishimoto T, Yoshizaki K, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Jun;48(6):1521-9
52. Keyszer G, Redlich A, Häupl T, Zacher J, Sparmann M, Engethüm U, et al. Differential expression of cathepsins B and L compared with matrix metalloproteinases and their respective inhibitors in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a parallel investigation by

- semiquantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *Arthritis Rheum.* 1998 Aug;41(8):1378-87.
53. Schett G, Gravallese E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Nov;8(11):656-64.
 54. Kudo O, Sabokbar A, Pocock A, Itonaga I, Fujikawa Y, Athanasou NA. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone.* 2003 Jan;32(1):1-7.
 55. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov.* 2012 Mar 1;11(3):234-50.
 56. Heinrich PC, Behrmann I, Müller-Newen G, Schaper F, Graeve L. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J.* 1998 Sep 1;334 (Pt 2)(Pt 2):297-314.
 57. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Jan;49(1):15-24.
 58. Nowell MA, Richards PJ, Fielding CA, Ognjanovic S, Topley N, Williams AS, et al. Regulation of pre-B cell colony-enhancing factor by STAT-3-dependent interleukin-6 trans-signaling: implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Jul;54(7):2084-95.
 59. Yang L, Anderson DE, Baecher-Allan C, Hastings WD, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK, Hafler DA. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells. *Nature.* 2008 Jul 17;454(7202):350-2.
 60. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity.* 2004 Oct;21(4):467-76.
 61. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2016 Mar 31;374(13):1243-52.
 62. Weyand CM, Bryl E, Goronzy JJ. The role of T cells in rheumatoid arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2000;48(5):429-35.
 63. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation.* 1999 Nov 23;100(21):2124-6.
 64. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS, et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res.* 2000;2(3):236-43.
 65. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum.* 1995 Jan;38(1):38-43.
 66. Emery P, Suarez-Almazor M. Rheumatoid arthritis. *Clin Evid.* 2003 Jun;(9):1349-71.
 67. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jan;66(1):70-5.
 68. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Jan;49(1):15-24
 69. Ganz T. Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003 Aug 1;102(3):783-8.
 70. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 2001 Dec;44(12):2737-45.
 71. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003 Dec 16;108(24):2957-63.

72. Hochberg MC, Johnston SS, John AK. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Curr Med Res Opin.* 2008 Feb;24(2):469-80.
73. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004 May;113(9):1271-6.
74. Nikolaisen C, Figenschau Y, Nossent JC. Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality. *J Rheumatol.* 2008 Mar;35(3):380-6.
75. De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A, Peruzzi B, Paro R, Longo M, et al. Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum.* 2006 Nov;54(11):3551-63
76. de Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Oguchi T, Oba M, Tsuchiya H, Sugiura F, Kanayama Y, Furukawa TA, Tokudome S, Ishiguro N. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Aug 15;61(8):1018-24.
77. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med.* 1995 May 18;332(20):1351-62.
78. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, Vassallo R, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1583-91.
79. Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al.; ERAS (Early Rheumatoid Arthritis Study). Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Aug;49(8):1483-9.
80. Minichiello E, Semerano L, Boissier MC. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine.* 2016 Dec;83(6):625-630.
81. Theander L, Nyhäll-Wåhlin BM, Nilsson JÅ, Willim M, Jacobsson LTH, Petersson IF, et al. Severe Extraarticular Manifestations in a Community-based Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis: Risk Factors and Incidence in Relation to Treatment with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Rheumatol.* 2017 Jul;44(7):981-987.
82. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315-24.
83. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1580-8.
84. Karlson EW, Chibnik LB, Kraft P, Cui J, Keenan BT, Ding B, et al. Cumulative association of 22 genetic variants with seropositive rheumatoid arthritis risk. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1077-85.
85. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum.* 2011 Dec;63(12):3702-11.
86. Villeneuve E, Nam JL, Bell MJ, Deighton CM, Felson DT, Hazes JM, et al. A systematic literature review of strategies promoting early referral and reducing delays in the diagnosis and management of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jan;72(1):13-22.
87. van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum.* 2007 Feb;56(2):433-40.

88. Smolen JS, Aletaha D. Forget personalised medicine and focus on abating disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jan;72(1):3-6.
89. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jan;38(1):44-8.
90. Smolen JS, Aletaha D. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 May-Jun;28(3 Suppl 59):S18-27.
91. Smolen JS, Aletaha D, Gruben D, Zwillich SH, Krishnaswami S, Mebus C. Brief Report: Remission Rates With Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Various Remission Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Apr;69(4):728-734.
92. Smolen JS, Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis: the role of acute-phase reactants. *Arthritis Rheum.* 2011 Jan;63(1):43-52.
93. Dissanayake K, Jayasinghe C, Wanigasekara P, Dissanayake J, Sominanda A. Validity of clinical disease activity index (CDAI) to evaluate the disease activity of rheumatoid arthritis patients in Sri Lanka: A prospective follow up study based on newly diagnosed patients. *PLoS One.* 2022 Nov 29;17(11):e0278285.
94. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):404-13.
95. Aletaha D, Martinez-Avila J, Kvien TK, Smolen JS. Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jul;71(7):1190-6.
96. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):3-5.
97. 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 Jan;82(1):3-18.
98. 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 Jan;74(1):27-34.
99. 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 Jul;73(7):1331-9.
100. 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 Jan;73(1):75-85.
101. Hetland, M. L., Haavardsholm, E. A., Rudin, A., Nordström, D., Nurmohamed, M., Gudbjörnsson, B., et al. (2020). A multicenter randomized study in early rheumatoid arthritis to compare active conventional therapy versus three biological treatments: 24 week efficacy results of the NORD-STAR trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(Suppl. 1), 13-14.
102. Kiely P, Walsh D, Williams R, Young A; Early Rheumatoid Arthritis Network. Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity--the early RA network (ERAN). *Rheumatology (Oxford).* 2011 May;50(5):926-31.

103. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977.
104. Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, Ramiro S, Smolen J, van der Heijde D, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1102-1107.
105. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):28-38.
106. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, Messow CM, McConnachie A, Walker A, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet*. 2016 Jul 16;388(10041):239-47.
107. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, Curtis JR, Hall S, Haraoui B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2763-2774.
108. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276-89.
109. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014 Jan 25;383(9914):321-32.
110. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):64-71.
111. Kremer JM, Lee JK. The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1986 Jul;29(7):822-31.
112. Braun J, Rau R. An update on methotrexate. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 May;21(3):216-23.
113. US Food and Drug Administration. Drug approval package. *accessdata.fda.gov* https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204824Orig2s000TOC.cfm (2014).
114. Herman RA, Veng-Pedersen P, Hoffman J, Koehnke R, Furst DE. Pharmacokinetics of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Pharm Sci*. 1989 Feb;78(2):165-71.
115. Schiff MH, Sadowski P. Oral to subcutaneous methotrexate dose-conversion strategy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017 Feb;37(2):213-218.
116. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Clendeninn NJ, Baram J, Koizumi S, et al. Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? *J Clin Invest*. 1985 Sep;76(3):907-12.
117. Crabtree MJ, Tatham AL, Hale AB, Alp NJ, Channon KM. Critical role for tetrahydrobiopterin recycling by dihydrofolate reductase in regulation of endothelial nitric-oxide synthase coupling: relative importance of the de novo biopterin synthesis versus salvage pathways. *J Biol Chem*. 2009 Oct 9;284(41):28128-28136.

118. Spurlock CF 3rd, Gass HM 4th, Bryant CJ, Wells BC, Olsen NJ, Aune TM. Methotrexate-mediated inhibition of nuclear factor κ B activation by distinct pathways in T cells and fibroblast-like synoviocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan;54(1):178-87.
119. Rackov G, Hernández-Jiménez E, Shokri R, Carmona-Rodríguez L, Mañes S, Álvarez-Mon M, et al. p21 mediates macrophage reprogramming through regulation of p50-p50 NF- κ B and IFN- β . *J Clin Invest*. 2016 Aug 1;126(8):3089-103.
120. Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010 Jan;233(1):233-55.
121. Olsen NJ, Spurlock CF 3rd, Aune TM. Methotrexate induces production of IL-1 and IL-6 in the monocytic cell line U937. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jan 20;16(1):R17.
122. de Rotte MCFJ, Pluijm SMF, de Jong PHP, Bulatović Čalasan M, Wulffraat NM, Weel AEAM, et al. Development and validation of a prognostic multivariable model to predict insufficient clinical response to methotrexate in rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018 Dec 10;13(12):e0208534.
123. Sergeant JC, Hyrich KL, Anderson J, Kopec-Harding K, Hope HF, Symmons DPM et al. Prediction of primary non-response to methotrexate therapy using demographic, clinical and psychosocial variables: results from the UK Rheumatoid Arthritis Medication Study (RAMS). *Arthritis Res Ther*. 2018 Jul 13;20(1):147.
124. Teitsma XM, Jacobs JWG, Welsing PMJ, de Jong PHP, Hazes JMW, Weel AEAM, et al. Inadequate response to treat-to-target methotrexate therapy in patients with new-onset rheumatoid arthritis: development and validation of clinical predictors. *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep;77(9):1261-1267.
125. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. 2003. Available at: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf. Accessed January 7, 2016.
126. New England Healthcare Institute. Thinking outside the pillbox: a system-wide approach to improving patient medication adherence for chronic disease. New England Health Care Institute; 2009.
127. Bell JS, Airaksinen MS, Lyles A, Chen TF, Aslani P. Concordance is not synonymous with compliance or adherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Nov;64(5):710-1; author reply 711-3.
128. Bissonnette JM. Adherence: a concept analysis. *J Adv Nurs*. 2008 Sep;63(6):634-43.
129. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care*. 2013 Aug;51(8 Suppl 3):S11-21.
130. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 May;73(5):691-705.
131. Jimmy B, Jose J. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Med J*. 2011 May;26(3):155-9.
132. Johnson MJ. The Medication Adherence Model: a guide for assessing medication taking. *Res Theory Nurs Pract*. 2002 Fall;16(3):179-92.
133. de Thurah A, Nørgaard M, Harder I, Stengaard-Pedersen K. Compliance with methotrexate treatment in patients with rheumatoid arthritis: influence of patients' beliefs about the medicine. A prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2010 Sep;30(11):1441-8
134. Tourkmani AM, Al Khashan HI, Albabtain MA, Al Harbi TJ, Al Qahatani HB, Bakhiet AH. Medication adherence among patients in a chronic disease clinic. *Saudi Med J*. 2012 Dec;33(12):1278-84.
135. Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014 Feb;23(2):112-9.

136. 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 May;8(4):337-51.
137. Cooper J, Hall L, Penland A, Krueger A, May J. Measuring medication adherence. *Popul Health Manag*. 2009 Feb;12(1):25-30.
138. Pasma A, van't Spijker A, Hazes JM, Busschbach JJ, Luime JJ. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Aug;43(1):18-28.
139. Oosterom-Calo R, van Ballegooijen AJ, Terwee CB, te Velde SJ, Brouwer IA, Jaarsma T, et al. Determinants of adherence to heart failure medication: a systematic literature review. *Heart Fail Rev*. 2013 Jul;18(4):409-27.
140. Jaam M, Ibrahim MIM, Kheir N, Awaisu A. Factors associated with medication adherence among patients with diabetes in the Middle East and North Africa region: A systematic mixed studies review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Jul;129:1-15.
141. Borgsteede SD, Karapinar-Çarkit F, Hoffmann E, Zoer J, van den Bemt PM. Information needs about medication according to patients discharged from a general hospital. *Patient Educ Couns*. 2011 Apr;83(1):22-8.
142. Yang C, Hui Z, Zeng D, Liu L, Lee DTF. Examining and adapting the information-motivation-behavioural skills model of medication adherence among community-dwelling older patients with multimorbidity: protocol for a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020 Mar 24;10(3):e033431.
143. 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.
144. 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 Apr;40(4):1291-1298.
145. Schneider MP, Burnier M. Partnership between patients and interprofessional healthcare providers along the multifaceted journey to medication adherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2023 Jul;89(7):1992-1995.
146. Krueger KP, Felkey BG, Berger BA. Improving adherence and persistence: a review and assessment of interventions and description of steps toward a national adherence initiative. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2003 Nov-Dec;43(6):668-78; quiz 678-9.
147. de Achaval S, Suarez-Almazor ME. Improving treatment adherence in patients with rheumatologic disease. *J Musculoskelet Med*. 2010 Oct 12;27(10):1691476.
148. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67-74.
149. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res*. 2000 May 5;42(3):241-7.
150. 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.
151. 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 Jul;24(7):2127-38.
152. 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 Nov;30(11):2469-75.
153. Salt E, Frazier SK. Predictors of Medication Adherence in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Drug Dev Res*. 2011 Dec;72(8):756-763.

154. Brady, T.J. 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, Multi-Dimensional 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 & Rheumatism*, 2003; 49: S147-S164.
155. 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 Aug 9;5(1):69.
156. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD000011.
157. Rincón J, Jaimes D, García J, Beltrán A, Téllez A, Fernández-Ávila DG et al. Methods for measuring adherence to oral disease-modifying drugs in rheumatoid arthritis and factors associated with low adherence to pharmacological treatment. *Rev Colomb Reumatol*. 2018;25:261–70
158. 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 May;35(5):1335-9.
159. Salt E, Frazier SK. Adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of the literature. *Orthop Nurs*. 2010 Jul-Aug;29(4):260-75.
160. Scheiman-Elazary A, Duan L, Shourt C, Agrawal H, Ellashof D, Cameron-Hay M, Furst DE. The Rate of Adherence to Antiarthritis Medications and Associated Factors among Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2016 Mar;43(3):512-23.
161. 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 Jan 20;2(1):e000171.
162. Grijalva CG, Chung CP, Arbogast PG, Stein CM, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. *Med Care*. 2007 Oct;45(10 Supl 2):S66-76.
163. 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 and Spec Pharm* 2016;22:209–18
164. de Klerk E, van der Heijde D, Landewé R, van der Tempel H, Urquhart J, van der Linden S. Patient compliance in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and gout. *J Rheumatol*. 2003 Jan;30(1):44-54.
165. Pasma A, den Boer E, van 't Spijker A, Timman R, van den Bemt B, Busschbach JJ, et al. Nonadherence to disease modifying antirheumatic drugs in the first year after diagnosis: comparing three adherence measures in early arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Oct;55(10):1812-9.
166. 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 Dec 17;6(1):75.
167. Michaud K, Vrijens B, Tousset E, Pedro S, Schumacher R, Dasic G, Chen C, Agarwal E, Suarez-Almazor ME. Real-World Adherence to Oral Methotrexate Measured Electronically in Patients With Established Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2019 Sep 6;1(9):560-570.

168. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Heiberg MS, Koldingsnes W, Rødevand E, et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:671–6.
169. DiBenedetti DB, Zhou X, Reynolds M, Ogale S, Best JH. Assessing Methotrexate Adherence in Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Survey. *Rheumatol Ther*. 2015 Jun;2(1):73–84.
170. Hope HF, Hyrich KL, Anderson J, Bluett J, Sergeant JC, Barton A, et al.; RAMS co-investigators. The predictors of and reasons for non-adherence in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis commencing methotrexate. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jan 1;59(1):213–223.
171. 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 Jan 14;8(1):e018404.
172. 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 Apr 14;56(4):178.
173. Alrubaye Yasir S.J., Mohammed Al-Juboori B.M., Al-Humairi Ameer K. The Causes of Non-Adherence to Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Res. J. Pharm. Technol*. 2021;14:769–774.
174. Moss-Morris R, Weinman J, Petrie KJ et al. The revised illness perception questionnaire (IPQ-R). *Psychol Health* 2002;17:1–16.
175. Man-Ger Sun M, Pope E J, Strategies to Improve Adherence in Patients with Rheumatoid Arthritis. *touchREVIEWS in RMD*. 2023;2(1):2–3
176. Aletaha D, et al. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2625–36.
177. Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA; WHOQOL Group. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res*. 2004 Mar;13(2):299–310.
178. Roma I, Lourenco de Almeida M, Mansano N, Arruda Viani, Assis MR, Barbosa PMK. Quality of life in adults and elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54(4):279–86.
179. Brazier J, Connell J, Papaioannou D, Mukuria C, Mulhern B, Peasgood T, et al. A systematic review, psychometric analysis and qualitative assessment of generic preference-based measures of health in mental health populations and the estimation of mapping functions from widely used specific measures. *Health Technol Assess*. 2014;18:1–188.
180. Rejeski WJ, Mihalko SL. Physical activity and quality of life in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Oct;56 Spec No 2:23–35.
181. Kuyken W, Orley J, Power M, HERRMAN H, Schofield H, Murphy B et al. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): Position paper from the the World Health organization. *Social Science & Medicine*. 1995 Nov;41(10):1403–1409.
182. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil*. 1995 Jan-Feb;16(1):51–74.
183. Kaplan RM, Bush JW. Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis. *Health Psychol*. 1982;1:61–80
184. Hays RD, Reeve BB. Measurement and modeling of health-related quality of life. In: Killewo J, Heggenhougen HK, Quah SR, editors. *Epidemiology and demography in public health*. San Diego: Academic Press; 2010. p. 195–205.

185. Torrance GW. Utility approach to measuring health-related quality of life. *J Chronic Dis.* 1987;40(6):593-603.
186. Ebrahim S. Clinical and public health perspectives and applications of health-related quality of life measurement. *Soc Sci Med.* 1995;41:1383-94.
187. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, eds. *Cost-effectiveness in Health and Medicine*, 1st ed. New York: Oxford University Press; 1996.
188. World Health Organization. *Constitution of the World Health Organization*. 48th ed. Geneva: Basic documents of the World Health Organization; 2014.
189. Brooks R. *The EuroQol group after 25 years*. Rotterdam: Springer, Netherlands; 2013.
190. Patrick DL, Bush JW, Chen MM. Toward an operational definition of health. *J Health Soc Behav.* 1973 Mar;14(1):6-23.
191. Michalos A. Social indicators research and health-related quality of life research. *Soc Indic Res.* 2004;65:27-72.
192. Baker R, Robinson A. Responses to standard gambles: are preferences “well constructed”? *Health Econ.* 2004;13:37-48.
193. Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, Kitchen K, Tipler S, Pope D, Hehir M. Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Rheum.* 2005 Oct 15;53(5):697-702.
194. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, Scott DL, Steer S. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Oct;44(2):123-30.
195. Meenan RF, Gertman PM, Mason JH. Measuring health status in arthritis. The arthritis impact measurement scales. *Arthritis Rheum.* 1980 Feb;23(2):146-52.
196. de Jong Z, van der Heijde D, McKenna SP, Whalley D. The reliability and construct validity of the RAQoL: a rheumatoid arthritis-specific quality of life instrument. *Br J Rheumatol.* 1997 Aug;36(8):878-83.
197. Zlatkovic-Svenda M, Rouse M, Radak-Perovic M, Stojanovic R, Vujasinovic-Stupar N, Lazovic-Popovic B, et al. Adaptation and validation of the Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL) questionnaire for use in Serbia. *Rheumatol Int.* 2017 Apr;37(4):641-646.
198. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):137-145.
199. Uutela T, Hakala M, Kautiainen H. Validity of the Nottingham Health Profile in a Finnish out-patient population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(7):841-845.
200. Jørgensen TS, Turesson C, Kapetanovic M, et al. EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic mono-therapy: a prospective observational study of patients registered in the South Swedish SSATG registry. *PLoS One.* 2017;12(2):e0169946.
201. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473-483.
202. Ambriz Murillo Y, Menor Almagro R, Campos-González ID, Cardiel MH. Health related quality of life in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, diabetes mellitus, end stage renal disease and geriatric subjects. Experience from a General Hospital in Mexico. *Reumatol Clin.* 2015 Mar-Apr;11(2):68-72. English, Spanish.
203. Scott IC, Ibrahim F, Lewis CM, Scott DL, Strand V. Impact of intensive treatment and remission on health-related quality of life in early and established rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2016 Aug 26;2(2):e000270.
204. Gerhold K, Richter A, Schneider M, Bergerhausen HJ, Demary W, Liebhaber A, et al. Health-related quality of life in patients with long-standing rheumatoid arthritis in the era of biologics: data from the German biologics register RABBIT. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Oct;54(10):1858-66.

205. Chen JS, Makovey J, Lassere M, Buchbinder R, March LM. Comparative effectiveness of anti-tumor necrosis factor drugs on health-related quality of life among patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Mar;66(3):464-72.
206. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Hajjaj-Hassouni N. Health-related quality of life in Moroccan patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012 Oct;31(10):1471-7.
207. Haroon N, Aggarwal A, Lawrence A, Agarwal V, Misra R. Impact of rheumatoid arthritis on quality of life. *Mod Rheumatol*. 2007;17(4):290-5.
208. Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, Intorcchia M, Grassi W. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes*. 2009 Mar 18;7:25.
209. Garip Y, Eser F, Bodur H. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis: comparison of RAQoL with other scales in terms of disease activity, severity of pain, and functional status. *Rheumatol Int*. 2011 Jun;31(6):769-72.
210. Martinec R, Pinjatela R, Balen D. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis – a preliminary study. *Acta Clin Croat*. 2019 Mar;58(1):157-166.
211. Macejová Z, Nagyova I, Szilasiova A, Kovarova M, Spisak B. Pain and rheumatoid arthritis. *Vnitr Lek*. 1999;45(6):359–63.
212. Vuger-Kovačić D, Kovačić D, Budišin V, Slijepčević B, Bitar Z. Emocionalne reakcije u oboljelih od reumatoidnog artritisa. *Reumatizam*. 2010;57(2):134
213. Katchamart W, Narongroeknawin P, Chanapai W, Thaweeratthakul P, Srisomnuek A. Prevalence of and factors associated with depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter prospective cross-sectional study. *Int J Rheum Dis*. 2020 Mar;23(3):302-308.
214. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med*. 2002;64(1):52–60.
215. Rezaei F, Doost HTN, Molavi H, Abedi MR, Karimifar M. Depression and pain in patients with rheumatoid arthritis: mediating role of illness perception. *Egypt Rheumatol*. 2014;36(2):57–64
216. Žagar I, Babić-Naglić Đ, Ćurković B, Kovač Durmiš K. Depresija i reumatoidni artritis. *Reumatizam*. 2010;58(2):147
217. Molina E, del Rincon I, Restrepo JF, Battafarano DF, Escalante A. Association of socioeconomic status with treatment delays, disease activity, joint damage, and disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(7):940–6.
218. National Institute for Health and Clinical Excellence. The management of rheumatoid arthritis in adults. (Clinical guideline 79.) London: NICE, 2009
219. Smolen JS, Aletaha D. Scores for all seasons: SDAI and CDAI. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Sep-Oct;32(5 Suppl 85):S-75-9.
220. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S100-8.
221. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, van Riel PL, Tugwell P. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Feb;42(2):244-57.
222. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Jun 9;1:20.
223. Prevoo ML, van Riel PL, van t Hof MA, et al. Validity and reliability of joint indices. A longitudinal study in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Br J rheumatol*. 1993;32(7):589-594.
224. Van Gestel AM, Prevoo MLL, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LBA, van Riel P. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria

- for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):34–40
225. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, Smolen JS. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(4):R796-806.
226. Maksimovic M, Lazarevic M, Erdeljan B, Savic A. Impact of morning stiffness, value of DAS 28 and DAS28CRP, VAS activity of the disease to the value of HAQ-DI score in patients with Rheumatoid arthritis treated with biological therapy. *MD-Medical Data* 2014;6(3): 237-242.
227. National Collaborating Centre for Mental Health Common Mental Health Disorders: The NICE Guideline on Identification and Pathways to Care. National Clinical Guideline Number 123. [(accessed on 15 February 2014)]. Available online: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13476/54604/54604.pdf>.
228. Ilic I, Babic G, Dimitrijevic A, Ilic M, Sipetic Grujicic S. Internal consistency and validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in women with abnormal Pap smear in Serbia. *Women Health.* 2021;61(4):363-371.
229. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983;67:361–370.
230. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-item Health Survey 1.0. *Health Econ* 1993;2:217–27.
231. Nikolic A., Biocanin V., Rancic N., Duspara M., Djuric D.. Serbian Translation and Validation of the SF-36 for the Assessment of Quality of Life in Patients with Diagnosed Arterial Hypertension. *Experimental and Applied Biomedical Research (EABR).* 2023;24(3): 227-234.
232. Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007 Oct;21(5):827-40.
233. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001 Jul;33(5):337-43.
234. de Klerk E, van der Heijde D, van der Tempel H, van der Linden S. Development of a questionnaire to investigate patient compliance with antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol.* 1999 Dec;26(12):2635-41.
235. Cinar FI, Cinar M, Yilmaz S, Acikel C, Erdem H, Pay S, Simsek I. Cross-Cultural Adaptation, Reliability, and Validity of the Turkish Version of the Compliance Questionnaire on Rheumatology in Patients With Behçet's Disease. *J Transcult Nurs.* 2016 Sep;27(5):480-6.
236. Salt E., Hall L., Peden A.R., Home R. Psychometric properties of three medication adherence scales in patients with rheumatoid arthritis. *J. Nurs. Meas.* 2012;20:59–72.
237. Garfield S, Clifford S, Eliasson L, Barber N, Willson A. Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2011 Nov 3;11:149.
238. Xia Y, Yin R, Fu T, Zhang L, Zhang Q, Guo G, et al. Treatment adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence.* 2016 May 4;10:735-42.
239. van den Bemt BJ, van den Hoogen FH, Benraad B, Hekster YA, van Riel PL, van Lankveld W. Adherence rates and associations with nonadherence in patients with rheumatoid arthritis using disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol.* 2009 Oct;36(10):2164-70
240. Zwikker HE, van Dulmen S, den Broeder AA, van den Bemt BJ, van den Ende CH. Perceived need to take medication is associated with medication non-adherence in patients with rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence.* 2014 Nov 25;8:1635-45.
241. Berner C, Erlacher L, Fenzl KH, Dorner TE. Medication Adherence and Coping Strategies in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Int J Rheumatol.* 2019 Mar 4;2019:4709645

242. Tuncay R, Eksioglu E, Cakir B, Gurcay E, Cakci A. Factors affecting drug treatment compliance in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2007 Jun;27(8):743-6.
243. Garcia-Gonzalez A, Richardson M, Garcia Popa-Lisseanu M, Cox V, Kallen MA, Janssen N, et al. Treatment adherence in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2008 Jul;27(7):883-9.
244. Treharne GJ, Lyons AC, Hale ED, Douglas KM, Kitas GD. Predictors of medication adherence in people with rheumatoid arthritis: studies are necessary but non-validated measures of medication adherence are of concern. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Oct;44(10):1330; author reply 1331.
245. Treharne GJ, Lyons AC, Kitas GD. Medication adherence in rheumatoid arthritis: effects of psychosocial factors. *Psychol Heal Med.* 2004;9:337–349.
246. Park DC, Hertzog C, Leventhal H, et al. Medication adherence in rheumatoid arthritis patients: older is wiser. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:172–183.
247. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JÅ, Geborek P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther.* 2006;54:600–606.
248. Ingersoll KS, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: A review of literature. *J Behav Med.* 2008;31:213–224
249. Pombo-Suarez M, Maneiro Fernandez JR, Gomez-Reino JJ. Adherence to Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis from Spain. *Patient Prefer Adherence.* 2021 Jan 26;15:111-117.
250. Waimann CA, Marengo MF, de Achaval S, Cox VL, Garcia-Gonzalez A, Reveille JD, et al. Electronic monitoring of oral therapies in ethnically diverse and economically disadvantaged patients with rheumatoid arthritis: consequences of low adherence. *Arthritis Rheum.* 2013 Jun;65(6):1421-9.
251. Arshad N, Ahmad NM, Saeed MA, Khan S, Batool S, Farman S. Adherence to Methotrexate therapy in Rheumatoid Arthritis. *Pak J Med Sci.* 2016 Mar-Apr;32(2):413-7.
252. Contreras-Yáñez I, Ponce De León S, Cabiedes J, Rull-Gabayet M, Pascual-Ramos V. Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients with rheumatoid arthritis who have achieved remission with disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med Sci.* 2010 Oct;340(4):282-90.
253. Berner. A. F. Yap, T. Thirumorthy, and Y. H. Kwan, “Systematic review of the barriers affecting medication adherence in older adults,” *Geriatrics & Gerontology International*, vol. 16, no. 10, pp. 1093–1101, 2016.
254. Mahran, S.A., Khedr, T.M., Mohammed, E.M. et al. Medication adherence to disease-modifying anti-rheumatic drugs among patients with rheumatoid arthritis at Assiut University Hospital, Egypt. *Egypt Rheumatol Rehabil* 47, 3 (2020).
255. Vangeli E, Bakhshi S, Baker A, Fisher A, Bucknor D, Mrowietz U, et al. A Systematic Review of Factors Associated with Non-Adherence to Treatment for Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Adv Ther.* 2015 Nov;32(11):983-1028.
256. Goh H, Kwan YH, Seah Y, Low LL, Fong W, Thumboo J. A systematic review of the barriers affecting medication adherence in patients with rheumatic diseases. *Rheumatol Int.* 2017 Oct;37(10):1619-1628.
257. Seideman P. Methotrexate--the relationship between dose and clinical effect. *Br J Rheumatol.* 1993 Aug;32(8):751-3.
258. Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ, van de Laar MA, Huizinga TW, Kruijsen MW, et al. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003 May;62(5):423-6.
259. Scully CJ, Anderson CJ, Cannon GW. Long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1991;20:317–31.

260. Ideguchi H, Ohno S, Ishigatsubo Y. Risk factors associated with the cumulative survival of low-dose methotrexate in 273 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007;13:73–8.
261. Aletaha D, Smolen JS. Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. *J Rheumatol*. 2002 Aug;29(8):1631-8.
262. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2013;52:2136–48.
263. Cabrera-Marroquín R, Contreras-Yáñez I, Alcocer-Castillejos N, Pascual-Ramos V. Major depressive episodes are associated with poor concordance with therapy in rheumatoid arthritis patients: the impact on disease outcomes. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Nov-Dec;32(6):904-13.
264. Zhang L, Xia Y, Zhang Q, Fu T, Yin R, Guo G, et al. The correlations of socioeconomic status, disease activity, quality of life, and depression/anxiety in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Psychol Health Med*. 2017 Jan;22(1):28-36.
265. Low CA, Cunningham AL, Kao AH, Krishnaswami S, Kuller LH, Wasko MC. Association between C-reactive protein and depressive symptoms in women with rheumatoid arthritis. *Biol Psychol*. 2009 May;81(2):131-4.
266. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):62-8.
267. Li L, Cui Y, Yin R, Chen S, Zhao Q, Chen H, et al. Medication adherence has an impact on disease activity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2017 Aug 4;11:1343-1356.
268. Borah BJ, Huang X, Zarotsky V, Globe D. Trends in RA patients' adherence to subcutaneous anti-TNF therapies and costs. *Curr Med Res Opin*. 2009 Jun;25(6):1365-77.
269. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med* 2011;171:814–22.
270. Viller F, Guillemin F, Briançon S, Moum T, Suurmeijer T, van den Heuvel W. Compliance to drug treatment of patients with rheumatoid arthritis: a 3 year longitudinal study. *J Rheumatol*. 1999 Oct;26(10):2114-22.
271. Bliddal H, Eriksen SA, Christensen R, Lorenzen T, Hansen MS, Østergaard M, et al. Adherence to methotrexate in rheumatoid arthritis: a Danish nationwide cohort study. *Arthritis* 2015;2015:915142.
272. Curkendall S, Patel V, Gleeson M, Campbell RS, Zagari M, Dubois R. Compliance with biologic therapies for rheumatoid arthritis: do patient out-of-pocket payments matter? *Arthritis Rheum*. 2008 Oct 15;59(10):1519-26.
273. 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 May;8(4):337-51
274. Hoekstra, M.; van de Laar, M.A.; Bernelot Moens, H.J.; Kruijssen, M.W.; Haagsma, C.J. Longterm observational study of methotrexate use in a Dutch cohort of 1022 patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 2003, 30, 2325–2329.
275. Alrubaye Yasir, S.J.; Mohammed Al-Juboori, B.M.; Al-Humairi Ameer, K. The Causes of Non-Adherence to Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Res. J. Pharm. Technol*. 2021, 14, 769–774.
276. Pincus T, Marcum SB, Callahan LF. Longterm drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: II. second line drugs and prednisone. *J Rheumatol* 1992;19:1885-94

277. Kerstens PJSM, Boerbooms AMT, Brummelkamp EP, van de Putte LBA. Long-term methotrexate in refractory rheumatoid arthritis; concurrent use of prednisone possibly improves drug-survival. *Clin Rheumatol* 1994;13:317-8.
278. Chowdhury T, Dutta J, Noel P, Islam R, Gonzalez-Peltier G, Azad S, et al. An Overview on Causes of Nonadherence in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Its Effect on Mortality and Ways to Improve Adherence. *Cureus*. 2022 Apr 27;14(4):e24520.
279. Ranzolin A, Brenol JC, Bredemeier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun 15;61(6):794-800.
280. Tander B, Cengiz K, Alayli G, Ilhanli I, Canbaz S, Canturk F. A comparative evaluation of health related quality of life and depression in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2008 Jul;28(9):859-65.
281. Lapsley H, March L, Tribe K, Cross M, Courtenay B, Brooks P. Living with rheumatoid arthritis: expenditures, health status, and social impact on patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(9):818-821
282. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*. 2016 Jul;34(7):645-9.
283. Tjihuis GJ, de Jong Z, Zwinderman AH, Zuijderduin WM, Jansen LM, Hazes JM, et al. The validity of the Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL) questionnaire. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Oct;40(10):1112-9.
284. Sunar I, Garip Y, Yilmaz Ö, Bodur H, Ataman Ş. Disease Activity (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5) in Patients With Rheumatoid Arthritis and its Association With Quality of Life, Pain, Fatigue, and Functional and Psychological Status. *Arch Rheumatol* 2015;30(2):144-149
285. Haridoss M, Bagepally BS, Natarajan M. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis of EuroQoL (EQ-5D) utility scores from Asia. *Int J Rheum Dis*. 2021 Mar;24(3):314-326.
286. Katchamart W, Narongroeknawin P, Chanapai W, Thaweerattakul P. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol*. 2019 Aug 14;3:34.
287. Zyrianova Y, Kelly BD, Gallagher C, McCarthy C, Molloy MG, Sheehan J, et al. Depression and anxiety in rheumatoid arthritis: the role of perceived social support. *Ir J Med Sci*. 2006 Apr-Jun;175(2):32-6.
288. Pollard L, Choy E, Scott D. The consequences of rheumatoid arthritis: quality of life measures in the individual patient. *Clinical and experimental rheumatology*. 2005;23(5):43.
289. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). *Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem: Treatment and Management*. Leicester (UK): British Psychological Society (UK); 2010.
290. Ahmed Q, Talha M, Ishtiaq U, Khurshid S, Akbar K, Amir U, et al. Quality of Life and Medication Adherence in Rheumatoid Arthritis Patients. *Mathews J Pharma Sci*. (2023); 7(4):24.
291. Erdem Sultanoğlu, T., Ataoğlu, S., Avşar, B. Assessment of physical function, quality of life, and medication adherence in elderly patients with rheumatic diseases. *Egypt Rheumatol Rehabil* 48, 40 (2021).
292. Konda, Vijaya Chandra Reddy; Kommireddy, Sirisha; Anil, D.; Murugan, R. B. Bala; Kumar, G. Hemanth; Yadav, G. Pavana; Kousalya, M. Medication Adherence and its Association with Socioeconomic Factors and Quality of Life in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Indian Journal of Rheumatology* 18(4):p 260-265, December 2023.

293. Kuipers JG, Koller M, Zeman F, Müller K, Ruffer JU. Adherence and health literacy as related to outcome of patients treated for rheumatoid arthritis: Analyses of a large scale observational study. *Z Rheumatol* 2019;78:74-81.
294. Hromadkova L, Soukup T, Vlcek J. Quality of life and drug compliance: their interrelationship in rheumatic patients. *J Eval Clin Pract*. 2015 Oct;21(5):919-2423
295. Direskeneli H, Karadag O, Ates A, Tufan A, Inanc N, Koca SS, et al. Quality of life, disease activity and preferences for administration routes in rheumatoid arthritis: a multicentre, prospective, observational study. *Rheumatol Adv Pract*. 2022 Sep 2;6(3):rkac071.
296. Uchmanowicz B, Chudiak A, Mazur G. The influence of quality of life on the level of adherence to therapeutic recommendations among elderly hypertensive patients. *Patient Prefer Adherence*. 2018 Dec 4;12:2593-2603.
297. Wang PS, Avorn J, Brookhart MA, Mogun H, Schneeweiss S, Fischer MA, et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. *Hypertension*. 2005 Aug;46(2):273-9.
298. 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 May;67(5):656-63.
299. Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, O'Keefe AG, Walker D, Kelly C, Birrell F, et al. Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ*. 2015 Mar 13;350:h1046.
300. Sarobe M, Arrondo A, Ibarrondo O, Mar J. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with certolizumab pegol. *Farm Hosp*. 2021 Dec 11;46(1):27-30. English.
301. Strand V, Wright GC, Bergman MJ, Tambiah J, Taylor PC. Patient Expectations and Perceptions of Goal-setting Strategies for Disease Management in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2015 Nov;42(11):2046-54.
302. Oshotse C, Zullig LL, Bosworth HB, Tu P, Lin C. Self-Efficacy and Adherence Behaviors in Rheumatoid Arthritis Patients. *Prev Chronic Dis*. 2018 Oct 18;15:E127.
303. Ágh T, Dömötör P, Bártfai Z, Inotai A, Fujsz E, Mészáros Á. Relationship Between Medication Adherence and Health-Related Quality of Life in Subjects With COPD: A Systematic Review. *Respir Care*. 2015 Feb;60(2):297-303.
304. 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):13-19.

Publikovani radovi iz teze:

1. Ceranic J, Kistic Tepavcevic D, Petronijevic M, Milic M, Ceranic M, Rancic N, Ristic G. Assessment and Prediction of Adherence to Methotrexate Using Three Self-Report Questionnaires in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Aug 10;59(8):1446. doi: 10.3390/medicina59081446.
2. Čeranić J, Kisić Tepavčević D, Ristić G. Značaj dobre adherencije na metotreksat u lečenju reumatoidnog artritisa. *Medicinski podmladak*. Vol. 76 Br. 1 (2024). doi: 10.5937/mp76-46065

BIOGRAFIJA

Dr Jelena Čeranić je rođena 06.09.1974. godine u Prijedoru. Nakon završetka osnovne škole i III Beogradske gimnazije, upisala je Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, gde je diplomirala 31.05.2001. godine, sa prosečnom ocenom 8,40.

Po završetku studija obavila je lekarski staž pri Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, a potom je juna 2002. godine položila stručni ispit i stekla zvanje doktora medicine.

Specijalistički staž iz interne medicine obavila je u Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu, gde stekla zvanje specijaliste interne medicine 2007. godine. Subspecijalistički ispit iz reumatologije je položila 2017. godine sa odličnom ocenom. Doktorske studije iz Epidemiologije upisala je 2011. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Dr Jelena Čeranić je zaposlena u Klinici za reumatologiju VMA od jula 2011. godine. Klinički Asistent na Medicinskom fakultetu Univerziteta odbrane je od 27.10.2022. godine.

Do sada je autor i koautor većeg broja publikacija u domaćim i međunarodnim časopisima, kao i sažetaka sa domaćih i međunarodnih kongresa.

Član je Srpskog lekarskog društva i Udruženja reumatologa Srbije.

Tečno govori engleski jezik.

образци изјаве о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Јелена Ђеранић

Број индекса EP07/11

Студијски програм Епидемиологија

Наслов рада Испитивање предиктивне вредности квалитета живота у процени терапијске адхеренције за метотрексат код оболелих од реуматоидног артритиса.

Ментор Проф др Дарија Кисић Тепавчевић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 2024

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Јелена Ђеранић

Број индекса EP07/11

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Испитивање предиктивне вредности квалитета живота у процени терапијске адхеренције за метотрексат код оболелих од реуматоидног артритиса

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/да ауторска права и користио/да интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 2024

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Испитивање предиктивне вредности квалитета живота у процени терапијске адхеренције за метотрексат код оболелих од реуматоидног артритиса.

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство - некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство - некомерцијално - без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство - без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство - делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци. Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 2024
