

26. Viitanen J.V., Kautiainen H., Suni J. et al. The relative value of spinal and thoracic mobility measurements in ankylosing spondylitis. *Scand. J. Rheumatol.* 1995;24:94–7.
27. Wilson T.A., Angelillo M., Legrand A. et al. Muscle kinematics for minimal work of breathing. *J. Appl. Physiol.* 1999;87:554–60.

INCAPACITATEA FUNCȚIONALĂ MOTORIE A PACIENȚILOR CU SPONDILOARTRITĂ ANCHILOZANTĂ – VALOAREA ACTIVITĂȚII BOLII ȘI MODIFICĂRILOR RADIOLOGICE

**Liliana Groppa, Victor Cazac, Valentin Ștepa, Eugeniu Russu,
Lealea Chiaburu, Eugen Goțonoaga**

Departamentul Medicină Internă, Clinica Medicală № 5, Reumatologie și Nefrologie,
USMF ”Nicolae Testemițanu”

Summary

Functional motor incapacity in patients with ankylosing spondylitis – the value of disease activity and radiological modifications

One of the major outcomes in chronic rheumatological diseases is the impairment of physical function. One of the major purposes of treatment is to improve the physical function and maintain it at an acceptable level. The purpose of the study is to research the relationship between disease activity, radiological lesions and physical function in patients with ankylosing spondylitis (AS). The importance of the study results from the efficiency of TNF- α blocking agents in controlling the signs and symptoms in AS while failing to control the progression of morphological lesions.

Rezumat

Una din urmările majore în afecțiunile reumatologice cronice este alterarea funcțiilor fizice. Unul din cele mai importante obiective a tratamentului este de a îmbunătăți funcția fizică și de a menține o stare acceptabilă. Scopul studiului este de a cerceta relația între activitatea bolii, leziunile radiografice și funcția fizică a pacienților cu spondilită anchilozantă (SA). Actualitatea studiului rezultă din eficiența agenților blocați ai TNF- α , care s-au dovedit a fi eficienți în controlul semnelor și simptomelor SA, dar au eșuat în oprirea progresiei leziunilor morfologice.

Introducere

Au fost formulate mai multe mijloace de a măsura funcția fizică în majoritatea bolilor inflamatorii cronice. Exemple bine cunoscute sânt Chestionarul de Apreciere a Sănătății (HAQ) pentru artrita reumatoidă (AR) și Indicele Funcțional Bath pentru Spondilita Anchilozantă (BASFI). În absența “standardelor de aur” adevărate, acestea sânt raportate de pacienți, implicând că ele sânt sensibile interpretării subiective. Deși validitatea instrumentelor pentru aprecierea funcției fizice raportate de pacienți nu este departe de argumentare, ele sânt folosite pretutindeni, sânt acceptate de autoritățile coordonatoare pentru înregistrarea medicamentelor și servesc cu ceva autoritate ca măsuri consecutive în analizele de cost-eficiență.

Alterarea funcției fizice poate fi teoretic subdivizată în un component reversibil și ireversibil [1]. În acest concept componentul reversibil apare din cauza semnelor și simptomelor resimțite de pacient și afectează activitatea zilnică optimală. Așa exemple sânt durerea și redoarea din cauza inflamației (activitatea bolii). Prin urmare, pierderea reversibilă a funcției este sensibilă la fluctuații intenționate (ex. prin tratament) și neintenționate în activitatea bolii. Componentul ireversibil al alterării funcției fizice este din cauza schimbărilor fundamentale în

structura organismului (leziunile structurale) care au avut loc ca o consecință a bolii, așa ca eroziunile articulare și rupturile tendinoase în artrita reumatoidă sau sindesmofitii și punțile vertebrale în SA. Aceste schimbări sânt permanente și nu depind de fluctuațiile în activitatea bolii.

Relația între funcția fizică, activitatea bolii și leziunile structurale în AR a fost investigată minuțios și există un consensus impunător că funcția fizică apreciată de către pacient folosind HAQ este determinat atât de activitatea bolii cât și de leziunile structurale [9,12,20]. Adicional, însăși activitatea bolii este forța motrice principală a leziunilor structurale, deoarece inflamația provoacă distrucția articulară [19]. Relația dintre funcția fizică, activitatea bolii și leziunile structurale în SA este mult mai complicată, în primul rând prin aceea că spre deosebire de situația în AR, activitatea bolii nu este o forță motrice importantă a formării de sindesmofiti sau altor anomalii, fapt susținut de dovezi în creștere obținute din studii clinice [14,15].

Teoretic, leziunile structurale extinse în SA (coloana în formă de bambus) ar trebui să altereze funcția fizică, deoarece leziunile structurale afectează mobilitatea vertebrală [17], dar este cunoscut că pacienții cu SA pot să funcționeze destul de bine cu limitările mișcărilor în coloana vertebrală [2,3], iar leziunile moderate ale coloanei vertebrale nu se transcriu numai decât în alterări funcționale apreciabile.

În acest studiu noi am investigat în detaliu relația dintre activitatea bolii, leziunile structurale și funcția fizică, testând ipoteza care susține că nivelul leziunilor structurale contribuie independent la alterarea funcției fizice. Această relație este relevantă în lumina observațiilor recente în studiile clinice cu agenții blocanți ai factorului necrozei tumorale (TNF), care au dus la îmbunătățirea excelentă atât a semnelor și simptomelor în SA, cât și a funcției fizice, dar nu au avut efect asupra progresiei leziunilor structurale [14,15]. Dacă leziunile structurale co-determină consecințele evoluției în SA, este necesar de a găsi tratament specific pentru a modifica aceste consecințe.

Materiale și metode

Pentru această analiză a fost folosită baza de date a Clinicii Medicale nr.5 disciplina Reumatologie și a inclus 78 pacienți consecutivi cu SA, fără criterii de eligibilitate ulterioare, care au fost observați timp de mai mulți ani, atât ambulator, cât și staționar (folosind inclusiv fișele din arhivă), implicând că ei au utilizat antiinflamatoare nesteroidiene dacă erau necesare (la necesitate sau continuu), analgezice dacă erau necesare, medicamente antireumatice modificatoare ale progresiei bolii (DMARD) în funcție de preferințele medicului curant și fizioterapie. Nimeni din pacienți nu a utilizat agenți blocanți ai TNF.

Pacienții au fost evaluați regulat prin chestionare, examen clinic, examene de laborator, radiografia pelvisului și coloanei lombare și cervicale. Pentru această analiză au fost folosite studiul fundamental și datele colectate la 2 ani. Datele radiografice la 1 an au fost omise din cauza unui nivel foarte mic de variație a progresiei radiologice timp de 1 an. Variabilele folosite pentru aprecierea funcției fizice au inclus BASFI [5] și Indicele Funcțional Dougados (DFI) [8]. Ambii indici sânt chestionare care sânt completate de către pacient și includ 10 (BASFI) sau 20 (DFI) întrebări despre componente relevante a funcției fizice în viața cotidiană. BASFI este efectuat pe o scară vizual analogă, cuprinsă între 0 (cel mai bine) și 10 (cel mai prost). Scorul BASFI este media neponderată a 10 întrebări. Scorul DFI este completat pe o scară Likert de cinci puncte cu pași de 0,5 întinzându-se de la 0 (cel mai bine) până la 2 (cel mai rău). Scorul DFI este suma tuturor întrebărilor (între 0 – 40). Indicele Bath a Activității Bolii în Spondilita Anchilozantă (BASDAI) [10] a fost folosit pentru a măsura activitatea bolii raportată de pacienți. BASDAI include 6 întrebări legate de semnele particulare a bolii (durere în spate, slăbiciune, durere în articulații și enteze, severitatea și durata redorii) și este completată de către pacient pe o scară analog vizuală de 10 cm. Ca măsuri adiționale ale activității bolii, au fost folosite viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și proteina C-reactivă (PCR) deoarece este cunoscut că asocierea

între reacția fazei acute și BASDAI este una slabă, astfel furnizând informație despre alte aspecte ale activității bolii suplimentar la nivelul activității bolii raportat de pacient.

Pentru a aprecia leziunile structurale provocate de SA, a fost folosit Scorul Vertebral Stokes modificat în Spondilita Anchilozantă (mSASSS) [6,18]. mSASSS a fost ales recent de către Societatea Internațională de Evaluare în SA (ASAS) și Studiile Clinice de Evaluare a Consecințelor Artritei Reumatoide (OMERACT) ca metoda de preferință de apreciere a leziunilor structurale și progresării lor în SA [16]. mSASSS apreciază modificările anterioare ale vertebrelor coloanei cervicale și lombare pe o scară de la 0 la 3 în 24 nivele. mSASSS se întinde de la 0 (complet normal) până la 72 (fuzionare completă). El include eroziunile, scleroza, aspectul pătrat al vertebrelor (toate au scorul 1), formarea sindesmofitilor (scorul 2) și formarea punților (scorul 3). Pentru a investiga importanța relativă a sindesmofitilor au fost derivate 4 scoruri adiționale din mSASSS, trei din ele orientându-se spre sindesmofiți iar unul spre eroziuni, scleroză și/sau aspectul pătrat al vertebrelor:

- Un scor sumar sindesmofitar, care este suma scorurilor mai mari sau egale ca 2
- Numărul unităților vertebrale (maximum 12) afectate de către sindesmofiți. O unitate vertebrală este definită ca o unitate delimitată de către jumătatea inferioară a vertebrei supraiacente, jumătatea superioară a vertebrei subiacente și discul intervertebral. Astfel 12 unități vertebrale contribuie la mSASSS;
- Numărul de unități vertebrale cu punți complete formate de sindesmofiți
- Un scor sumar non-sindesmofitar, care este suma scorurilor egale cu 1

Toate scorurile au fost determinate separat pentru coloana lombară, cervicală, lombară plus cervicală.

Pentru analiză și vizualizare noi am divizat pacienții în grupuri: toți pacienții fără leziuni și restul pacienților, care la rândul lor au fost subdivizați în terțile, rezultând următoarele categorii în baza mSASSS: 0, 1-6, 7-36, 37-72.

Au fost calculate coeficiențele de corelare simple univariate (Spearman) folosind doar date din studiul fundamental. Prin ecuații de estimare generalizată (GEE) au fost investigate asociații independente între variabile ce prezintă interes. GEE este o tehnică de regresie care permite investigarea informației longitudinale cu ajustarea concomitentă pentru corelarea între pacienții unui lot. GEE necesită o structură corelațională de lucru pentru variabila dependentă (BASFI sau DFI) și în baza studiului fundamental și datelor de 2 ani a fost aleasă o structură corelațională modificabilă. GEE sânt destul de robuste în privința violărilor normalității multivariate, astfel variabilele nu au fost transformate înaintea introducerii în baza de date. Principalele variabile relevante, BASDAI și mSASSS cu subscorurile sale, au fost folosite ca variabile continue sau ca variabile categorice la categorizare. Deoarece consecințele bolii raportate de pacient sânt dependente de vârstă și sex, mai întâi au fost investigate impactul vârstei și sexului asupra BASDAI și mSASSS în lumina explicării BASFI sau DFI. Alte co-variabile în analiză au fost durata bolii, definită prin durata în timp de la momentul debutului acuzelor, statusul HLA-B27 și implicarea șoldului. Rezultatele au fost prezentate ca coeficienți de regresie și medii marginale estimate (media marginală estimată este un estimator model a valorii medii a unei variabile dependente după ajustare pentru covariante).

Rezultate

În tabelul 1 sânt reprezentate caracteristicile – cheie ale studiului fundamental din cohorta OASIS.

Caracteristicile studiului fundamental a pacienților incluși în studiu

Caracteristica	Valori
Vârsta (ani) medie, (DS), {limite}	47 (9) {23-67}
Sex (bărbați)	64 %
Durata bolii (ani) medie, (DS), {limite}	15 (5) {3-15}
Durata acuzelor (ani) medie, (DS), {limite}	20 (12) {2-14}
BASDAI mediu, (DS), {limite}, % ≥ 4	4,7 (1,1) {2,1-9,7}, 35
BASFI mediu, (DS), {limite}, % ≥ 4	4,1 (2,6) {0-10}, 37
DFI mediu, (DS), {limite}	21 (15) {0-72}
VSH (mm) median, (25% 75%), {limite}, % ≥ 28 mm	27 (4 17) {0-63}, 31
PCR (mg/l) median, (25% 75%), {limite}, % ≥ 10 mg/l	9 (8 17) {0-64}, 39
HLA – B27 pozitivi	71 %
Implicarea șoldului	21 %
mSASSS (unități) median, (25% 75%), {limite}, % ≥ 0	6 (0 24) {0-53}, 56
Unități vertebrale cu punți (n) median, (25% 75%), {limite}, % ≥ 0	0 (0 2) {0-12}, 45

Este evident că baza de date include o gamă largă de valori posibile ce poate fi atribuite unei variabile. Astfel, BASFI și DFI au corelat semnificativ (coeficientul de corelare după Spearman 0,88). Coeficientul de corelare pentru mSASSS și BASFI a fost egal cu 0,508 iar pentru mSASSS și DFI egal cu 0,464, sugerând o relație de corelare moderată. Coeficientul de corelare pentru relația între BASDAI și BASFI a fost egal cu 0,79 iar pentru BASDAI și DFI egal cu 0,69 sugerând o relație de corelare moderată până la semnificativă.

Corelarea între mSASSS și BASFI sau DFI era dependentă de nivelul BASDAI.

Folosind doar datele studiului fundamental, corelarea între mSASSS și ambele scoruri ale funcției a fost cea mai înaltă în cea mai joasă pătură a BASDAI și în scădere pentru fiecare creștere a stratului BASDAI, fiind absentă la cea mai înaltă pătură a BASDAI. Acest fenomen sugerează impunător existența unui efect de plafon a BASFI și DFI: din cauza unui nivel înalt de corelare între BASDAI și BASFI/DFI, o corelare între mSASSS și BASFI/DFI nu mai poate fi demonstrată la niveluri înalte de BASDAI.

Tabelul 2

Corelații univariate între mSASSS și BASFI sau DFI stratificate pentru diferite nivele ale BASDAI

	Corelarea mSASSS cu	
	BASFI	DFI
Toți pacienții (n=78)	0,508*	0,464
Pacienții cu BASDAI 0 – 2 (n=13)	0.75	0.72
Pacienții cu BASDAI 3 – 4 (n=11)	0.61	0.54
Pacienții cu BASDAI 5 – 6 (n=10)	0.51	0.49
Pacienții cu BASDAI 7 – 8 (n=25)	0.47	0.43
Pacienții cu BASDAI 9 – 10 (n=19)	0.2	0.14

Notă: *Valorile sânt coeficienți de corelare Spearman

Pentru a investiga în continuare relația între mSASSS și BASFI/DFI ajustând concomitent pentru BASDAI și alte covariabile, a fost efectuată o analiză multivariată folosind GEE cu BASFI sau DFI ca variabile dependente iar mSASSS și BASDAI ca și covariabile, concomitent ajustând pentru vârstă, sex, durata bolii, statutul HLA-B27 și implicarea șoldului. Această analiză a fost efectuată pe un set de date limitat incluzând doar cazurile cu un BASDAI

≤6 (41 pacienți cu una sau 2 evaluări în timp), pentru a depăși rezultatele false cauzate de efectul de plafon, dar cu datele obținute din studiul fundamental și de 2 ani ajustând concomitent pentru corelarea între pacienții lotului. În tabelul 3 sânt demonstrate rezultatele acestei analize.

Tabelul 3

Relația multivariată între BASDAI și mSASSS cu BASFI și DFI separat, stabilită prin ecuații de estimare generalizată în baza de date la 34 pacienți cu BASDAI ≤6

Variabilă independentă	Variabilă dependentă			
	BASFI		DFI	
	Parametrul estimat (ES)	p	Parametrul estimat (ES)	p
BASDAI (unități)	0,73 (0,051)	<0,001	3,8 (0,43)	<0,001
mSASSS (unități)	0,057 (0,0049)	<0,001	0,29 (0,0045)	<0,001
VSH (mm)	0,016 (0,011)	0,142	0,12 (0,064)	0,065

Atât BASDAI cât și mSASSS au contribuit independent la explicarea BASFI și DFI cu estimări ale parametrilor semnificative. Coeficienții de regresie descriu relația independentă între variabilele explicative (ex. mSASSS) și variabila dependentă (ex. BASFI): în mediu, în comparație cu un pacient cu mSASSS 40, un pacient cu scorul mSASSS 50 are un BASFI de 0,57 ori mai mare, independent de BASDAI. VSH a avut o contribuție minoră, deși corelarea între BASDAI și ESR a fost slabă (0,21). Interacțiunile între BASDAI și sex, BASDAI și mSASSS au fost testate și excluse. Nivelul mSASSS este asociat pozitiv cu BASFI și DFI. Efectul este mai important dacă mSASSS este în categoriile înalte. Chiar și o implicare minoră a coloanei vertebrale (categoria 2 mSASSS: 1-6) are un efect statistic semnificativ asupra BASFI și DFI, după ajustarea pentru diferențele în BASDAI.

Noi am examinat ulterior importanța sindesmofitelor în explicarea variațiilor în BASFI și DFI prin înlocuirea mSASSS cu scorul total al sindesmofitelor, numărul unităților vertebrale afectate și numărul de unități vertebrale cu punți vertebrale.

Prin urmare, toate subscorurile mSASSS au contribuit independent la explicarea variațiilor BASFI ($p < 0,001$ pentru toate trei subscoruri). Comparând cu modelul cu mSASSS, care a avut cel mai bun rezultat, modelul cu scorul total al sindesmofitelor, numărul unităților vertebrale afectate, numărul de unități vertebrale cu punți vertebrale, cât și modelul cu scorul sumar non-sindesmofitar, s-a dedus că sindesmofiții sânt în mare parte dar nu exclusiv responsabili în explicarea variațiilor în BASFI. Un model cu scorul sumar sindesmofitar ($p < 0,001$) și non-sindesmofitar ($p = 0,002$), arată că ambele componente contribuie semnificativ la explicarea variațiilor în BASFI. Rezultatele cu DFI au fost similare.

Deoarece conceptul de “unități vertebrale cu punți vertebrale” reflectă tabloul caracteristic a SA cel mai bine (coloana în formă de bambus), noi am vizualizat efectul independent al creșterii numărului de unități vertebrale cu punți vertebrale asupra BASFI, astfel, cu cât mai multe punți vertebrale există cu atât mai prost este scorul BASFI și DFI.

În sfârșit, noi am investigat contribuția relativă a coloanei lombare și cervicale în explicarea variațiilor în BASFI și DFI. Folosind mSASSS, subscorurile sindesmofitar, al unităților vertebrale afectate, sau al unităților vertebrale cu punți vertebrale, am arătat că implicarea coloanei lombare și cervicale a contribuit independent și aproape similar la explicarea variațiilor în BASFI și DFI.

Discuții

Studiul nostru demonstrează că funcția fizică măsurată cu două chestionare diferite raportate de pacient (BASFI și DFI), este determinată de nivelul activității bolii raportată de pacient (BASDAI) și independent de către nivelul leziunilor structurale (mSASSS). Această concluzie se aseamănă cu situația din AR unde funcția fizică este parțial determinată de

componente reversibile așa ca activitatea bolii și parțial de componente ireversibile (leziunile radiografice). BASDAI reflectă consecințele raportate de pacient așa ca durerea de spate sau articulară, oboseala sau redoarea, și s-a arătat a fi reversibilă sub influența tratamentului cu antiinflamatoare [13] și în special cu agenți blocați ai TNF [4]. mSASSS reflectă în primul rând formarea sindesmofitelor și punților vertebrale, care sânt modificări ireversibile. Acest studiu arată că dacă BASDAI este la un nivel jos (pacienții nu raportează acuze), leziunile structurale ar putea cauza alterări importante în funcția fizică care este o justificare puternică pentru evaluarea regulată a leziunilor structurale prin examinări radiologice a coloanei vertebrale și pentru elaborarea metodelor de tratament care ar putea acționa asupra formării sindesmofitelor. Deși medicamentele pot aduce pacientul într-o remisiune simptomatică completă, funcția fizică va rămâne alterată din cauza leziunilor structurale a coloanei vertebrale. Agenții blocați ai TNF sânt extrem de eficienți în reducerea durerii, oboselii și redorii și îmbunătățesc funcția fizică, măsurată prin BASFI și DFI. Totuși, doi agenți blocați de TNF s-au dovedit a fi ineficienți în inhibiția formării și creșterii sindesmofitelor în o perioadă de 2 ani [14,15]. Dacă acestea sânt adevărate, agenții blocați ai TNF nu vor fi capabili să prevină insuficiența funcțională la pacienții cu SA, care ar putea da pondere ipotezei conform căreia formarea și creșterea sindesmofitelor are loc prin mecanisme TNF independente [7,11].

Deasemenea s-a demonstrat că implicarea coloanei lombare și cervicale a contribuit similar și independent la alterarea funcțională a pacienților cu SA. Astfel, afectarea funcțională a pacienților fără implicare lombară depistată radiografic, dar cu implicare cervicală ar putea la fel de gravă ca și la pacienții cu o afectare inversă.

O concluzie interesantă a analizei noastre susține că sindesmofiti cât și anomalii ce nu sânt legate de sindesmofiti așa ca eroziunile, scleroza și aspectul pătrat al vertebrelor, ambele contribuie la alterarea funcțională. Este clar că modelele ce includ ambele aspecte ale mSASSS au dat rezultate mai bune decât modelele ce includ doar un aspect. Deși mSASSS este dominat de sindesmofite, acest studiu indică că celelalte anomalii care sânt incluse în mSASSS deasemenea afectează funcția fizică, cu toate că efectul sindesmofitelor este mai puternic. Aceasta nu poate fi atribuită unui artefact (fenomenul că scorul 1 (eroziuni, scleroză, aspect pătrat al vertebrelor) este mult mai ușor acordat dacă sânt prezente scoruri de 2 și 3), deoarece contribuția scorului non-sindesmofitar nu este respins de către scorul sindesmofitar în model, ci rămâne prezent în o manieră independentă. Astfel, aceste date evidențiază validitatea mSASSS și alcătuiesc un argument puternic împotriva simplificării mSASSS în un scor sindesmofitar. În studiu datele indică că orice anomalie radiografică ce poate fi atribuită la SA poate contribui independent la alterarea funcției fizice.

Un moment cu pondere impunătoare este că mSASSS evaluează doar o porțiune a coloanei vertebrale. Structuri anatomice importante așa ca coloana toracică, articulațiile intervertebrale sau ligamentele vertebrale posterioare nu sânt deloc apreciate. Totuși este probabil că anomalii în aceste structuri sânt paralele cu anomalii din locurile evaluate prin mSASSS. Drept exemplu, relația subtilă între anomalii la mSASSS de nivel jos și funcția fizică pot fi explicate prin anomalii, prezente dar nemăsurate, ale articulațiilor intervertebrale. Similar, asocierea între anomalii subtile evaluate prin scorul sumar non-sindesmofitar și funcția fizică pot fi din cauza anomaliilor concomitente dar nemăsurate ale articulațiilor intervertebrale și altor structuri anatomice.

O limitare importantă a studiului nostru este că el nu ia și nu poate lua în considerare faptul că pacienții se pot deseori adapta foarte bine la limitările sale. Consecința acestei adaptări este faptul că alterarea funcțională este subestimată de metodele de evaluare funcționale raportate de pacient. Dacă acestea sânt adevărate, asocierea între mSASSS (măsură obiectivă a leziunilor structurale) și BASFI/DFI este subestimată, și relația adevărată este una și mai puternică. O altă limitare este că BASFI și DFI sânt ancorate între 0 – 40 (DFI) și 0 – 10 (BASFI), ceea ce le face vulnerabile pentru efectele de plafon, cum a fost arătat în acest studiu.

Acest efect de plafon ar putea stânjeni demonstrarea asocierilor multivariate: dacă există, cum a fost arătat mai sus, un nivel înalt de colinearitate (ex. Între BASDAI și BASFI), BASDAI la niveluri înalte „umple” complet potențialul BASFI de a exprima în continuare contribuțiile mSASSS. Este important de a recunoaște că lipsa corelației între mSASSS și BASFI/DFI în cea mai înaltă(e) quintilă a BASDAI nu doar implică că în așa circumstanțe mSASSS nu mai este contribuabil. Lipsa corelării este doar o limitare a proprietăților metrice a instrumentelor de măsurare a funcției fizice. Argumente similare sânt valabile pentru mSASSS, cu un scor maxim de 72, care nu este obligatoriu corespunzător anchilozei complete, deoarece mSASSS nu include coloana toracică care ar putea contribui la alterări funcționale adiționale importante.

În sfârșit, studiul efectuat de către noi demonstrează că funcția fizică raportată de pacient nu este dependentă doar de semnele și simptomele raportate de pacient (activitatea bolii), dar și de gradul leziunilor structurale. Tratamentul optimal al SA nu ar trebuie să includă doar strategii țintite spre înlăturarea durerii, redorii și oboselii, dar și strategii țintite spre prevenirea formării și creșterii sindesmofitelor.

Bibliografie

1. Aletaha D., Smolen J., Ward M.M. Measuring function in rheumatoid arthritis: identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2784–92.
2. Boonen A., Chorus A., Miedema H. et al. Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2001;60:353–8.
3. Boonen A., Chorus A., Miedema H. et al. Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2001;60:1033–9.
4. Braun J., Brandt J., Listing J. et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002;359:1187–93.
5. Calin A., Garrett S., Whitelock H. et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J. Rheumatol.* 1994;21:2281–5.
6. Creemers M.C., Franssen M.J., van't Hof M.A. et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:127–9.
7. Diarra D., Stolina M., Polzer K. et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat. Med.* 2007;13:156–63.
8. Dougados M., Gueguen A., Nakache J.P. et al. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 1988;15:302–7.
9. Drossaers-Bakker K.W., de Buck M., van Zeben D. et al. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1854–60.
10. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J. Rheumatol.* 1994;21:2286–91.
11. Schett G., Landewe R., van der Heijde D. Tumour necrosis factor blockers and structural remodelling in ankylosing spondylitis: what is reality and what is fiction? *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66:709–11.
12. Scott D.L., Smith C., Kingsley G. Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003;21(Suppl 31):S20–7.
13. van der Heijde D., Baraf H.S., Ramos-Remus C. et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1205–15.

14. van der Heijde D., Landewe R., Baraliakos X. et al. Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Radiographic findings following 2 years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3063–70.

15. van der Heijde D., Landewe R., Einstein S. et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1324–31.

16. van der Heijde D., Landewe R. Selection of a method for scoring radiographs for ankylosing spondylitis clinical trials, by the Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group and OMERACT. *J. Rheumatol.* 2005;32:2048–9.

17. Wanders A., Landewe R., Dougados M. et al. Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation? *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:988–94.

18. Wanders A.J., Landewe R., Spoorenberg A. et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2622–32.

19. Welsing P.M., Landewe R.B., van Riel P.L. et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2082–93

20. Welsing P.M., van Gestel A.M., Swinkels H.L et al. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2009–17.

RĂSPUNSUL TERAPEUTIC AL TRIPLEI TERAPII COMBinate CU METOTREXAT, LEFLUNOMID ȘI WOBENZYM ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ

Liliana Groppa, Osama Hellis, Eugeniu Russu

Clinica Medicală nr.5, disciplina Reumatologie și Nefrologie
USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

Efficacy of combined triple therapy methotrexate, leflunomide and wobenzym at patients with rheumatoid arthritis

Significant improvement on the ACR criteria (> 50) at the end of the study was observed in most patients treated with methotrexate, leflunomide and Wobenzym. This is confirmed by a statistically and clinically significant with the positive dynamics of indicators (pain, stiffness, painful and swollen joints, RA activity, ESR, HAQ). The use of triple therapy decreased the average dose of simultaneous use of corticosteroids (from 5,0 to 2,5 mg) and 76% of patients have canceled NSAIDs. This result was observed in a population of patients selected on the basis of "intent-to-treat", i.e. during the primary effectiveness analysis.

Rezumat

O îmbunătățire considerabilă a criteriilor ACR (>50) a fost observată la majoritatea pacienților tratați cu MTX, leflunomidă și Wobenzym. Acest fapt este confirmat de dinamică pozitivă statistică și clinică a indicilor (durerea, redoarea, articulațiile dureroase și tumefiate, activitatea AR, VSH, HAQ). Utilizarea triplei terapii a scăzut doza medie utilizată de corticosteroizi (de la 5,0 la 2,5 mg), iar 75% au anulat tratamentul cu AINS. Acest rezultat a fost