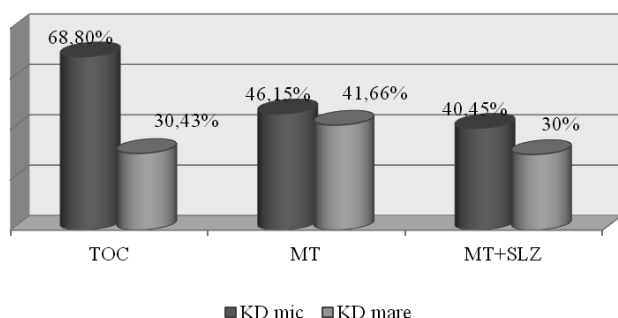


Alt tablou a fost obținut în grupurile de pacienți tratați prin monoterapie. Astfel, în grupul cu monoterapie MT, KD scăzut a fost determinat la 13 pacienți, iar KD înalt – la 12. Efect semnificativ al tratamentului (ACR>50) s-a înregistrat la 6 din 13 (46,15%) pacienți cu KD mic și la 3 din 12 (41,66%) bolnavi cu KD înalt.

*Dinamica coeficientului de distrucție articulară (KD) în urma tratamentului administrat*



În grupul pacienților cu tratament prin combinația MT+SLZ, KD scăzut a fost determinat la 11 persoane, iar înalt – la 10. Efect semnificativ al tratamentului (ACR>50) s-a stabilit la 4 din 11 (40,45%) pacienți cu KD mic și la 3 din 10 (30%) bolnavi cu KD înalt.

Astfel, frecvența obținerii unui efect semnificativ în urma tratamentului (ACR>50) depinde de viteza progresării procesului articular distructiv.

## Concluzii

Analiza comparativă a progresiei semnelor radiologice de distrugere articulară la pacienții cu AR, supuși diferitelor terapii, a demonstrat diferențe semnificative în efectul tratamentului asupra progresiei radiologice de distrugere a articulațiilor (metoda de evaluare Sharp/van Heijde) spre termenul de 12 luni. În ambele grupuri cu monoterapie MT sau combinație MT+SLZ, în timpul perioadei de studiu contul mediu de eroziune a scăzut cu 1 punct, pe când în grupul cu terapie biologică TOC – cu 2 puncte. Totodată, la 47,0% pacienții cu terapie biologică TOC și la doar 33,3% cu monoterapie MT sau combinație MT+SLZ ( $p < 0,01$ ) progresia artritei erozive nu a fost observată.

## Bibliografie

- Gaujoux-Viala C., Smolen J.S. et al. *Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis*. In: Ann. Rheum. Dis., 2010, nr. 69(6), p. 1004-1009.
- Smolen J.S., Landewe R. et al. *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with syn-*

*thetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update*. In: Ann. Rheum. Dis., 2014, nr. 73(3), p. 492-509.

- Genovese M.C., McKay J.D. et al. *Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study*. In: Arthritis Rheum., 2008, nr. 58(10), p. 2968-2980.
- McInnes I.B., Schett G. *Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis*. In: Nat. Rev. Immunol., 2007, nr. 7(6), p. 429-442.
- Haagsma C.J., P. L. van Riel et al. *Combination of sulfasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial*. In: Br. J. Rheumatol., 1997, nr. 36(10), p. 1082-1088.
- Goekoop-Ruiterman Y. P., J. K. de Vries-Bouwstra et al. *Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial*. In: Ann. Intern. Med., 2007, nr. 146(6), p. 406-415.
- Goekoop-Ruiterman Y.P., J. K. de Vries-Bouwstra et al. *Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial*. In: Arthritis Rheum., 2005, nr. 52(11), p. 3381-3390.
- Alves J.A., Fialho S.C. et al. *Liver toxicity is rare in rheumatoid arthritis patients using combination therapy with leflunomide and methotrexate*. In: Rev. Bras. Reumatol., 2011, nr. 51(2), p. 141-144.
- Fleischmann R.B.-V. R., Skopouli F.N., Li Z.-G.G. et al. *Tocilizumab inhibits radiographic progression, improves physical function, and gain efficacy over time: LITHE 2*. In: Ann. Rheum. Dis., 2010, nr. 69(3), p. 384.
- Aletaha D., Funovits J. et al. *Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment*. In: Arthritis Rheum., 2009, nr. 60(5), p. 1242-1249.
- Donahue K.E., Gartlehner G. et al. *Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis*. In: Ann. Intern. Med., 2008, nr. 148(2), p. 124-134.

CZU 616.72-002.77-085.37

## EFICACITATEA COMPARATIVĂ A TRATAMENTULUI BIOLOGIC CU TOCILIZUMAB LA BOLNAVII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ

**Oxana BUJOR,**

Departamentul Medicină Internă,  
USMF Nicolae Testemițanu;  
IMSP Spitalul Clinic Republican

## Summary

### *Comparative efficacy of biological treatment with Tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis*

*Rheumatoid arthritis is a severe, chronic, inflammatory disorder, that typically affect small joints, with subsequently loss of function of the affected joints and lead to disability.*

*Rheumatoid arthritis has a possible systemic involvement, which leads to reduction of life-expectancy, which in some studies amounts 5-10 years. The key point of our study is that tocilizumab is an effective treatment of rheumatoid arthritis, the majority of patients treated with tocilizumab had an obvious improvement in remission criteria.*

## Introducere

Artrita reumatoidă (AR) este o afecțiune severă, care afectează capacitatea de muncă. Apariția unor leziuni viscerale este responsabilă de scurtarea duratei medii de viață cu 5-10 ani [1]. Consecința majoră a acestei afecțiuni este dizabilitatea. Pierderea capacității de muncă este cea mai costisitoare consecință a artritei reumatoide timpurii, astfel, artrita reumatoidă trebuie tratată la timp.

În ciuda progreselor majore din domeniul terapiei, până în prezent nu se cunoaște nici un remediu curativ pentru artrita reumatoidă, după cum nu sunt disponibile nici metode profilactice [2]. Tratatamentul optim al bolii necesită un diagnostic timpuriu, precum și utilizarea în timp util a agenților ce reduc probabilitatea leziunilor articulare ireversibile [3].

Progresele ultimilor ani în înțelegerea mecanismelor patogenice ale bolii au condus în mod necesar la evoluții majore în terapia artritei reumatoide. Recunoașterea rolului central al citokinelor în fenomenele imunoinflamatorii din sinoviala reumatoidă a determinat testarea ipotezei privind controlul evoluției artritei reumatoide prin blocarea citokinelor. Și totuși, în ceea ce privește progresele semnificative în tratamentul AR, aceasta rămâne una dintre cele mai actuale probleme în reumatologie [4, 5].

Scopul studiului a fost de a evalua: a) eficiența terapiei biologice prin agentul anti-IL-6 *Tocilizumab*, comparativ cu monoterapia *Metotrexat* și combinația *Metotrexat* și *Sulfasalazină*, la bolnavii cu artrită reumatoidă, și b) impactul asupra calității vieții lor.

## Material și metode

Pentru realizarea studiului și satisfacerea obiectivelor propuse am selectat un lot de 150 pacienți, cu diagnosticul de AR, stabilit în conformitate cu criteriile de diagnostic EULAR (2010) [6]. Studiul s-a desfășurat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican, secția artrologie în perioada anilor 2013-2016.

Având drept scop compararea tratamentului DMARD al AR, lotul de studiu a fost structurat din 3 grupuri de pacienți absolut comparabili între ei. Toți pacienții au fost supuși unei evaluări detaliate, efectuate conform unui program de examinare clinică complexă, stabilit de noi pentru a determina gradul de avansare clinică și paraclinică a AR, precum și eficacitatea tratamentului administrat: *Metotrexat* (MT), combinația MT + *Sulfasalazină* (SLZ) și *Tocilizumab* (TOC).

*Caracteristica generală demografică și statutară a lotului de studiu*

Indicii	Pacienții incluși în studiu	MT	MT+SLZ	TOC
Sexul feminin	150	50	50	50
Vârsta pacienților, ani	55,5±9,8	56±1,5	55±1,5	54,5±1,5
Durata AR, ani	4,0±0,1	3,7±0,1	4,1±0,1	4,2±0,1
Evoluția AR până la 1 an; nr. (%)	44 (29,33)	16 (32)	12 (24)	16 (32)
Manifestări extraarticulare în AR; nr. (%)	53 (35,33)	17 (34)	16 (32)	20 (40)

## Rezultate și discuții

**Aprecierea eficacității monoterapiei cu *Metotrexat*.** La pacienții cărora li s-a administrat monoterapie cu MT, pe parcursul studiului activitatea AR a scăzut evident: mediana indicelui DAS28 s-a micșorat de la 4,5 (3,2-6,0) până la 3,3 (1,0-6,6), ( $p < 0,001$ , criteriul Wilcoxon). La momentul includerii în studiu, la majoritatea (27) pacienților din acest grup a fost o activitate înaltă a AR (DAS28 > 3,7). Excepție au făcut doar 2 bolnavi, la care inițial s-a urmărit o activitate moderată a maladiei (DAS28 > 2,4- < 3,7). Spre sfârșitul studiului, activitate înaltă s-a înregistrat doar la 5 (10%) pacienți din acest grup (la 3 în legătură cu ineficacitatea, la 2 în legătură cu reacțiile adverse). Activitate moderată a rămas la 20 (40%) pacienți. Spre sfârșitul studiului, o activitate mică (DAS28 > 1,6- < 2,4) s-a evidențiat la 21 (42%) bolnavi din grupul cu administrare a monoterapiei cu MT. Remisiune clinică a AR (DAS28 < 1,6) s-a dezvoltat la 4 (8%) pacienți.

Efectul monoterapiei cu MT depindea de doza de preparat administrată. La administrarea MT în doză de 10 mg în săptămână, efectul clinic veridic (ACR > 50) a fost realizat doar la 9 pacienți. Majorarea dozei MT până la 12,5 mg pe săptămână a determinat dezvoltarea efectului clinic veridic încă la 14 bolnavi. Creșterea suplimentară a efectului terapiei cu dezvoltarea ACR > 50 s-a urmărit la 21 de pacienți prin majorarea dozei MT până la 15 mg pe săptămână.

La 4 din 8 pacienți, majorarea dozei de MT (mai mult de 10 mg pe săptămână), după ce efectul terapiei a atins ACR > 50, a determinat creșterea eficacității (ACR > 70 sau remisiunea). Majorarea dozei de MT până la 12,5-15 mg în săptămână a fost însoțită de atingerea a 70% de ameliorare, după criteriile ACR.

În perioadă de supraveghere a pacienților din grupul cu monoterapie cu MT s-a îmbunătățit în

mod semnificativ statutul funcțional: media de HAQ a scăzut de la 2,0 (0,37-3,0) la 0,75 (0,0-3,0) puncte ( $p < 0,001$ , criteriul Wilcoxon). La sfârșitul studiului, 16 (32%) pacienți au avut tulburării funcționale minimale (valori de HAQ 0-1,0), 18 (36%) – tulburări moderate (valori de HAQ de la 1,1 până la 2,0), 16 (32%) – tulburări funcționale evidente (valori de HAQ de la 2,1 până la 3,0).

**Aprecierea eficacității terapiei combinate Metotrexat + Sulfasalazină.** La pacienții care au primit tratament combinat MT+SLZ, pe parcursul studiului activitatea AR a scăzut evident: mediana indicelui DAS28 s-a micșorat de la 4,7 (3,7-6,5) până la 3,1 (1,0-6,1) puncte ( $p < 0,001$ , criteriul Wilcoxon). La includerea în studiu, la majoritatea pacienților din acest grup a fost o activitate înaltă a AR (DAS28  $> 3,7$ ). Excepție au făcut doar 3 pacienți, la care inițial s-a urmărit o activitate moderată a maladiei (DAS28  $> 2,4 - < 3,7$ ). Spre sfârșitul studiului, activitate înaltă a rămas doar la 3 (6%) bolnavi din acest grup (la 1 în legătură cu ineficacitatea, la 2 în legătură cu reacțiile adverse). Activitate moderată a rămas la 12 (24%) pacienți. Spre sfârșitul studiului, activitate mică (DAS28  $> 1,6 - < 2,4$ ) s-a urmărit la 29 (58%) bolnavi din grupul cu tratament combinat MT+SLZ. Remisiune clinică a AR (DAS28  $< 1,6$ ) s-a dezvoltat la 6 (12%) pacienți.

În perioada de supraveghere a pacienților din grupul cu monoterapie cu LF, s-a îmbunătățit în mod semnificativ statutul funcțional: media de HAQ a scăzut de la 2,5 (0,45-3,0) la 0,75 (0,0-1,5) puncte ( $p < 0,001$ , criteriul Wilcoxon). La sfârșitul studiului, 18 (36%) pacienți au avut tulburării funcționale minimale (valori de HAQ 0-1,0), 26 (52%) – tulburări moderate (valori de HAQ de la 1,1 până la 2,0) și 6 (12%) au prezentat tulburări funcționale evidente (valori de HAQ de la 2,1 până la 3,0 puncte).

**Aprecierea eficacității terapiei biologice cu Tocilizumab.** Activitatea AR, apreciată după indicele DAS28, în grupul cu terapie biologică cu TOC, pe parcursul studiului a scăzut considerabil: de la 4,7 (3,6-6,1) până la 2,6 (0,6-5,4), ( $p < 0,001$ , criteriul Wilcoxon). La încadrarea în studiu, la majoritatea (37) pacienților din acest grup activitatea AR a fost crescută (DAS28  $> 3,7$ ). Activitate moderată a fost constatată numai la 11 pacienți. Spre finalul studiului, activitate crescută persista numai la 1 bolnavă (2%), ca urmare a reacțiilor adverse. Activitate moderată (DAS28  $> 2,4 - < 3,7$ ) spre sfârșitul studiului persista la 11 (22%) pacienți. Activitate scăzută, spre sfârșitul studiului (DAS28  $> 1,6 - < 2,4$ ), în acest grup a fost obținută la 19 (38%) bolnavi.

La 19 (38%) pacienți s-a determinat remisiune clinică (DAS28 = 1,6). La toți acești pacienți, remi-

siunea clinică indusă medicamentos s-a menținut pe parcursul studiului și după finalizarea lui ( $> 1$  an, termenul maxim de supraveghere – 3 ani).

Pe parcursul studiului, la pacienții care primeau terapie biologică cu TOC s-a îmbunătățit statutul funcțional: mediana scorului HAQ s-a micșorat de la 1,5 (0,37-3,0) până la 0,5 (0-2,5) puncte ( $p < 0,001$ , criteriul Wilcoxon). Spre sfârșitul studiului, dereglări minime funcționale (valorile HAQ de la 0 la 1,0) au fost urmărite la 31 (62%) pacienți, la 17 (34%) acestea au fost moderate (valorile HAQ de la 1,1 la 2,0) și numai la 2 pacienți – marcate (valorile HAQ = 2,5).

## Concluzii

Terapia biologică cu TOC este foarte eficientă în tratarea pacienților cu AR. O îmbunătățire semnificativă în ceea ce privește criteriile de remisiune la sfârșitul studiului a fost observată la majoritatea pacienților care au primit Tocilizumab. Acest lucru este confirmat statistic și clinic prin dinamica pozitivă semnificativă aproape la toți indicatorii eficacității utilizați (artralgie, redoare, numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, DAS28, indicele funcțional HAQ).

În comparație cu terapia biologică cu TOC, terapia combinată MT+SLZ a obținut un număr mai mic de răspunsuri remisive, dar statistic semnificativ mai mari în comparație cu monoterapia MT. A fost constatat avantajul terapiei biologice cu TOC și al tratamentului combinat MT+SLZ, însoțite de un efect clinic semnificativ. Acest efect a persistat timp de cel puțin 12 luni la peste 50% din pacienții tratați și la doar 42% pacienți tratați cu monoterapie MT ( $p < 0,05$ ).

## Bibliografie

1. Alamanos Y., Voulgari P.V., Drosos A.A. *Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, base on the 1987 American College of Rheumatology criteria*. In: Semin. Arthritis rheum., 2006, nr. 36, p. 182-188.
2. Scott D.L., Wolfe F. et al. *Rheumatoid arthritis*. In: Lancet, 2010, nr. 376 (9746), p. 1094-1108.
3. Smolen J.S., R. Landewe, et al. *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying drugs*. In: Ann. Rheum. Dis., 2010, nr. 69 (6), p. 964-975.
4. Mclines I., Shett G. et al. *Cytokines in pathogenesis of rheumatoid arthritis*. In: Nat. Rev. Immuno., 2007, nr. 17 (6), p. 429-442.
5. Choi E., Smith C. et al. *A meta-analysis of efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis on patient withdrawal*. In: Rheumatology (Oxford), 2005, nr. 44 (2011), p. 1414-1421.
6. Aletaha D., Neogi T., Siliman A.J., Funovitis J., Felson D.T., Bingham C.O. et al. *2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against rheumatism collaborative initiative*. In: Arthritis Rheum., 2010, nr. 62, p. 2569-2581.