

S-a constatat că valorile protrombinei serice au tendință de scădere cu creșterea severității afecțiunii hepatice, urea și creatinina se mențin la valori normale când nu este asociată o patologie renală concomitentă. În prezența sindromului hepato-renal evident se decelează creșterea creatininei și ureei serice, scăderea clearance-ului creatininei (26 ml /min).

De menționat că azotemia în insuficiența renală acută din SHR nu atinge valori foarte înalte ca în uremie și nu este asociată de hiperpotasiemie marcată, fapt confirmat și de studiul nostru. Indicele de rezistență a arterelor renale crește odată cu progresia suferinței hepatice, studii suplimentare fiind necesare pentru evaluarea rolului său predictiv în sindromului hepato –renal.

### **Concluzii**

1. In cirozele hepatice Clasa Child-Pugh C hemodinamica renală este deja compromisă și se caracterizează prin creșterea rezistenței vasculare renale în absența ridicării valorilor creatininei și ureei endogene serice.
2. Dopplerografia arterelor renale este o metodă efectivă și neinvazivă de determinare a perturbărilor hemodinamicii renale la pacienții nonazotemici cu ciroze hepatice virale și alcoolice.
3. Azotemia în insuficiența renală acută din SHR nu atinge valori foarte înalte și nu este asociată de hiperkaliemie marcată
4. Creșterea semnificativă a valorilor indicelui de rezistență este prezentă la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child-Pugh C și în sindromului hepato-renal.
5. Valorile indicelui de rezistență nu sînt influențate de etiologia cirozei hepatice.

### **Bibliografie**

1. Bardi A, Sapunar J. Doppler ultrasonography in cirrotic patients with ascites. Rev. Med. Chil. 2002.
2. Floras JS, Legault L, Morali GA, Hara K, Blendis LM. Increased sympathetic outflow in cirrhosis and ascites: direct evidence from intraneural recordings. Ann Intern Med. 1991;114:373-3
3. Ursea N. Tratat de nefrologie. București 2004
4. Unceta P, Roias Mangas A. Doppler ultrasonography in the assessment of renal hemodynamics in patients with chronic liver disease. Rev. Esp. 2000.
5. Pozzi M, Grassi G, Redaelli E, et al. Patterns of regional sympathetic nerve traffic in preascitic and ascitic cirrhosis. Hepatology. 2001;34:1113-1118.
6. Salo J, Gines A, Anibarro L, et al. Effect of upright posture and physical exercise on endogenous neurohormonal systems in cirrhotic patients with sodium retention and normal plasma renin, aldosterone and norepinephrine levels. Hepatology. 1995;22:479-487
7. Wong F, Girsch N, Blendis LM. The controversy of the pathophysiology of ascites in cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol. 1997;12:437-444.

## **TRATAMENTUL COMBINAT ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ (EFICACITATEA CLINICO-PARACLINICĂ)**

**Osama Helles, Laura Vremiş, Liliana Groppa, Lealea Chiaburu, D. Marusic**  
Catedra Medicină Internă 1, FR și SC USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### **Combined Treatment of Rheumatoid Arthritis (clinical effectiveness)**

Our study consists of 60 patients with rheumatoid arthritis who were randomized into two groups I and II. Group I was treated with metotrexate in mono-therapy and group II was treated with metotrexate in association with Wobenzym. All patients have been assessed at the beginning of study, after 6 and after 12 months. Group II has shown better results of joint indexes, activity index, functional index and a better life quality at the end of the study. Group II

has also registered less cases of side effects especially severe side effects.

### **Rezumat**

Studiul clinic a inclus 60 pacienți cu diagnosticul de artrită reumatoidă randomizați în două loturi. Lotul I a administrat metotrexat și antiinflamatoare nesteroidiene iar lotul II a administrat terapie asociată metotrexat cu wobenzym și antiinflamatoare nesteroidiene. Pacienții au fost evaluați la inițierea tratamentului și ulterior la 6 și 12 luni. În lotul cu terapie asociată dintre metotrexat și wobenzym s-a evidențiat o ameliorare mai sporită a indicilor articulari, indicilor de activitate a bolii, indicilor funcționali și îmbunătățirea calității vieții. Totodată la subiecții din lotul II de studiu rata reacțiilor adverse a fost mult mai scăzută, fără a impune întreruperea tratamentului.

### **Actualitatea**

Artrita reumatoidă (AR) reprezintă o patologie inflamatorie severă, cu component autoimun, caracterizată printr-o evoluție cronică și progresivă. Odată instalată, aceasta patologie determină dezvoltarea distrucțiilor articulare care sunt urmate de producerea unui deficit funcțional, fapt care compromite sever calitatea vieții acestor pacienți. Deopotrivă cu sindromul articular, evoluția AR se complică frecvent prin asocierea afecțiunilor sistemice care, în funcție de severitatea lor, pot influența semnificativ speranța la viață a pacienților.

On ultimii ani a fost onregistrat un progres substanțial în elucidarea patogeniei AR. Cercetările moleculare, biologice și citologice au contribuit enorm la evidențierea unor aspecte ale proceselor patologice ce se desfășoară în cadrul AR. Cu toate acestea problema factorilor etiologici, a diagnosticului precoce și a celui diferențiat, a criteriilor de prognostic și de evoluție, a alegerii unei scheme adecvate de tratament etiopatogenic își păstrează actualitatea și argumentează necesitatea investigărilor științifice în domeniu.

### **Scopul lucrării**

Studierea eficacității clinico-paraclinice și toleranței administrării tratamentului combinat Metotrexat cu Wobenzym la pacienții cu artrita reumatoidă.

### **Material și metode**

Studiul a inclus un lot de 60 pacienți desfășurat pe o perioadă de 12 luni, realizat în secția de reumatologie a Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” din mun. Chișinău, Catedra Medicină Internă nr.1, FR și SC, USMF „Nicolae Testemițanu”.

Diagnosticul de AR a fost definitivat on baza criteriilor de diagnostic ARA (Asociația Americană de Reumatologie), varianta revizuită în 1987. Pacienții au fost randomizați în două loturi I și II cu un număr egal de subiecți, câte 30 pentru fiecare lot. Subiecții din loturile de studiu erau comparabili după vârstă medie (pentru lotul I vbrsta medie a fost de  $51,2 \pm 1,9$  ani și pentru lotul II de  $50,5 \pm 1,6$  ani) precum și după durata medie a maladiiei (la lotul I fiind de  $89,9 \pm 11,6$  luni și la lotul II de  $112,8 \pm 12,2$  luni).

Pacienții din lotul I au administrat Metotrexat on doză de 10 mg/săptămână i/m și antiinflamatoare nesteroidiene. Pacienții din lotul II au administrat Metotrexat în aceeași doză de 10 mg/săptrămână i/m în combinație cu preparatul Wobenzym a câte 9 pastile în zi, divizate în 3 prize și antiinflamatoare nesteroidiene. Pacienții au fost cercetați conform unui plan complex de examinare clinică și paraclinică la inițierea studiului și ulterior eficacitatea tratamentului administrat a fost evaluată la interval de 6 luni și 12 luni.

Aprecierea afectărilor articulare a fost efectuată în baza examenului obiectiv pentru constatarea durerii articulare, tumefierii articulare și a limitării mobilității articulare. Pentru evaluarea obiectivă a acestor manifestări au fost aplicați indicii articulari: indicele Ritchie, indicele articular 28. Pentru calcularea abilității funcționale a pacienților cu artrită reumatoidă a fost aplicat indicele funcțional Lee, care se evaluează on baza unui chestionar validat, folosind o scară de la 0 la 3 iar suma scorurilor reprezintă valoarea indicelui. Gradul de activitate a aprocesului inflamator reumatoid a fost apreciată on baza indicilor nespecifici a inflamației: PCR, fibrinogenul, durata redorii matinale și în baza indicelui DAS 28 (un indice combinat de evaluare a activității bolii). Evaluarea leziunilor articulare avansate a fost documentată on baza

radiografiilor palmare și plantare.

Pentru evaluarea calității vieții pacienților cu artrita reumatoidă s-a utilizat chestionarul HAQ (Health Assessment Questionnaire), validat pentru pacienții cu artrita reumatoidă, completat individual de pacienții din studiu. Scara de gradare este de la 0 (efectuează fără dificultăți) la 3 (este incapabil să efectueze) iar scorul final reprezintă valoarea medie. Astfel un scor de 0 prezintă o calitate satisfăcătoare a vieții iar un scor de 3 înseamnă o alterare severă a calității vieții.

Pentru monitorizarea siguranței tratamentului și incidenței reacțiilor adverse pacienții au fost testați lunar prin examinarea hemoleucogramei, dozarea transaminazelor hepatice (ALT, AST), urinogramei și efectuarea probelor funcționale renale. Examinările suplimentare au fost efectuate în baza acuzelor survenite.

### **Rezultatele**

La finalizarea studiului, peste 12 luni, numărul total de subiecți a constituit 56 pacienți. Lotul I număra 26 pacienți cu 4 abandonuri, toate din motive de reacții adverse cauzate de administrarea metotrexatului și lotul II număra 30 pacienți fara nici un caz de abandon.

Rezultatele evaluărilor efectuate la 6 luni au evidențiat ameliorarea indicelui articular Ritchie la lotul I – 23,3% pacienți, iar la lotul II la 33,3% dintre pacienți, determinarea indicelui articular 28 a demonstrat o dinamică pozitivă la lotul I on 33,3% cazuri și la lotul II on 53,3% cazuri. Pentru atestarea statusului și capacității funcționale a pacienților cu artrita reumatoidă s-a calculat indicele Lee care a onregistrat la subiecții din lotul I ameliorare on 43,3% cazuri, iar pentru lotul II de subiecți ameliorarea a fost evidențiată la 50% cazuri. Monitorizarea activității procesului reumatoid la pacienții studiați s-a bazat pe calcularea indicelui DAS28, care este un indice complex de determinare a activității procesului inflamator. Astfel compararea valorilor DAS28 la inițierea studiului și la 6 luni de tratament a demonstrat o dinamică pozitivă la lotul I la 33,3% pacienți iar la lotul II la 53,3% pacienți. Unul din cei mai valorosi indicatori on atestarea pacienților cu artrita reumatoidă este indicele HAQ care exprimă calitatea vieții pacienților cu artrita reumatoidă. Astfel indicele HAQ a descris o ameliorare a calității vieții la lotul I la 56,6 % de subiecți și la lotul lotul II la 70% din subiecți cu diferență statistic semnificativă pentru pacienții din lotul II( $p<0,005$ ).

Rezultatele examinărilor efectuate la 12 luni au fost la fel de informative, menținându-se aceeași tendință. Astfel indicele Ritchie determinat la finalizarea studiului a prezentat valori ameliorate la lotul I on 23,3% de pacienți, iar pentru pacienții din lotul II care administrau terapie combinată ameliorarea indicelui Ritchie a fost constatată în 60% cazuri diferența fiind semnificativă din punct de vedere statistic ( $p<0,005$ ). Calcularea indicelui articular 28 a arătat valori pozitive la 53,3% pacienți din lotul I și la 63,3% din lotul II. Evaluarea abilităților motorii a pacienților aflați în studiu, efectuată prin calcularea indicelui Lee, a demonstrat ameliorarea on ambele loturi I – 46,1%, lotul II - 60%, cu diferență statistic semnificativă ( $p<0,001$ ). Activitatea bolii determinată prin DAS-28 a subliniat ameliorarea indicelui la lotul I – 38,4 %, lotul II - 50%. Analiza progresiilor radiologice nu a evidențiat careva date statistic semnificative dintre loturi nici la 6 nici la 12 luni, lotul II prezentând o tendință spre întârzierea procesului eroziv.

Calitatea vieții pacienților cu artrita reumatoidă atestată la finele studiului on baza indecelui HAQ a demonstrat ameliorarea valorilor medii la lotul I on 53,8 % dintre cazuri, iar la lotul II on 73,3% cazuri, diferența având și o valoare semnificativă statistic ( $p<0,0005$ ).

Un alt obiectiv al studiului efectuat a fost evidențierea și monitorizarea frecvenței reacțiilor adverse. La pacienții din lotul I s-a constat o incidență mai sporită a acestora. Cele mai severe au fost constatate la 3 pacienți care au prezentat valori crescute a transaminazelor serice mult peste cele admise și un caz de leucopenie severă. În toate cele 4 cazuri descrise pacienții au întrerupt tratamentul. Pacienții din lotul II au menționat un procent nesemnificativ de reacții dispeptice tranzitorii care nu au agravat evoluția tratamentului.

### **Discuții**

Necătând la toate eforturile clinicienilor și savanților în domeniul artritei reumatoide, problema tratamentului rămâne una foarte provocătoare și departe de a fi rezolvată. Reieșind din

evoluția progresivă și agresivă a artritei reumatoide, pacienții care suferă de aceasta patologie necesită tratament de durată, practic continuu, cu preparate imunosupresoare, având drept scop final obținerea unei remisiuni clinice, medicamentos susținută. Tratamentul imunosupresor de durată își are riscurile sale prin apariția reacțiilor adverse de divers grad de severitate și nu în ultimul rând prin dezvioltarea unui grad de rezistență a procesului reumatoid după o anumită perioadă de timp.

Astfel am fost motivați să efectuăm studiul nostru cu scopul de a evidenția rolul preparatului Wobenzym în eficientizarea acțiunii preparatului imunosupresor Metotrexat și în reducerea incidenței reacțiilor adverse a metotrexatului.

Wobenzym este un complex enzimatic indicat on calitate de medicație adjuvantă în diverse afecțiuni cu component inflamator, acționând prin reducerea hiperactivității celulelor-T, reducerea supraproducerii de TGF- $\beta$ , modulează citokinele, modulează expresia moleculelor de adeziune, activează macrofagii, posedă efect fibrinolitic. Prin exercitarea acestor acțiuni Wobenzym potențează efectele imunosupresoare al Metotrexatului, necesare pentru stoparea inflamației reumatoide. Aceasta explică o evoluție mai benefică a activității bolii, a indicilor articulari și prin urmare a indecelui funcțional și calității vieții evidențiați la pacienții din lotul II de studiu care au administrat tratament combinat Metotrexat și Wobenzym.

Enzimele proteolitice și rutozidul din componența preparatului Wobenzym ameliorează metabolizarea mai eficientă a imunosupresorului în ficat și prin aceasta a scăzut evident rata reacțiilor adverse la pacienții din lotul II de studiu.

### **Concluzie**

Preparatul Wobenzym administrat la pacienții cu AR în combinație cu Metotrexatul a demonstrat o sporire a eficacității tratamentului cu preparatul de fond (Metotrexat) prin ameliorarea indicilor clinici, articulari și paraclinici de activitate a procesului reumatoid. A determinat o sporire a abilităților motorii și funcționali și o creștere a calității vieții la pacienții cu artrita reumatoidă. Wobenzym asociat la tratamentul imunosupresor de durată a scăzut evident incidența reacțiilor adverse, demonstrând o tolerabilitate adecvată. Astfel preparatul Wobenzym poate fi recomandat on calitate de terapie combinată adjuvantă la tratamentul de fond a pacienților cu artrită reumatoidă.

### **Bibliografie**

1. CHORUS A.M.J., MIEDEMA H.S., BOONEN A. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2003; 62(12): 1178-1184
2. CODREANU C. Se modifică istoria naturală a artritei reumatoide? // *Materialele Congresului Național de Reumatologie cu participare internațională*, România, Cluj-Napoca, 2003;23
3. DOANT T., MASSAROTTI E. Rheumatoid arthritis: an overview of new and emerging therapies // *J Clin Pharmacol* 2005 Jul; 45(7): 751-762
4. GORDON D., HASTINGS D. Clinical features of rheumatoid arthritis // In: Hochberg M, Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Weisman M., editors. *Rheumatology*. Vol.2: Elsevier-Saunders; 2003. p.765-780
5. GROPPA L. Actualități în Medicina Internă. Curs universitar // Chișinău, 2006, 540 p.
6. GROPPA L., MOȘNEAGA M. Clasificarea bolilor reumatice // Chișinău, 2001, 28 p.
7. IONESCU R. Esențialul în reumatologie // București, 2007, 680 p
8. KLIPPEL J., DIEPPE P. *Rheumatology* // London: Mosby, 1985:5.13.1 -18.14
9. MARTIN L. Rheumatoid arthritis: symptoms, diagnosis, and management // *Nurs Times* 2004 Jun 15-21; 100(24): 40-44
10. SOKKA T., KAUTIAINEN H., HANNONEN P. Changes in Health Assessment Questionnaire disability scores over five years in patients with rheumatoid arthritis compared with the general population // *Arthritis Rheum* 2006 Oct; 54(10): 3113-3118