

antibacterian în continuare (1 – 2 săptămâni), până la rezolvarea definitivă a procesului infecțios. Pacientul va necesita corecție chirurgicală.

Concluzii

Pacientul G., 18 ani, cu cardiopatie congenitală – Tetralogie Fallot, dezvoltă EI secundară de cord drept. Manifestările clinice caracteristice sunt: sindromul febril, modificări auscultative minore la tricuspida, “stigmata” periferică, anemie, leucocitoză și hematurie. Din 2 criterii majore (DUKE) pentru EI definită a fost prezent unul: la EcoCG s-au depistat vegetații pe valva tricuspida și trunchiul arterei pulmonare. Dintre criteriile minore menționăm 4: condiții cardiace predispozante (CC–Tetralogia Fallot), febră > 38,0°C, fenomene imunologice (glomerulonefrită, noduli Osler, prezența factorului reumatoid), PCR elevată, splenomegalie. Antibioticoterapia combinată cu doze adecvate de β – lactamice și cefalosporine de generația III timp de 3 săptămâni au condus la ameliorarea stării generale cu cedarea febrei, “stigmatelor periferice”, semnelor afectării renale. PCR, care reprezintă cel mai veridic criteriu de apreciere a efectului terapeutic a descrescut după 3 săptămâni de tratament, cu toate că VSH s-a micșorat ne semnificativ, ceea ce a dictat prelungirea tratamentului până la eradicarea definitivă a infecției.

Bibliografie

1. Santé et environnement, Maladie transmissibles. Pierre Czernichow. Elsevier Masson, 2006 (pag 107-118)
2. Cardiologie, Francois Jan, edition 2, Elsevier Masson 2005 (pag 239-250)
3. <http://www.jmedicalcasereports.com/jmedicalcasereports/article/view/5973/1947>
4. Kirklin JW, Baratt Boyes BG. Kochoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Doty DB, Karp RB, Ventricular septal defect with pulmonary stenosis or atresia Cardiac Surgery: Morphology, Diagnostic Criteria, Natural History, Techniques, Results, and Indications (3) 2003. Philadelphia: Churchill Livingstone; 946–1073.1073
5. Li W, Somerville J: Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. *Eur Heart J* 1998, 19:166–173.
6. Knirsch W, Haas NA, Uhlemann F, Dietz K, Lange PE: Clinical course and complications of infective endocarditis in patients growing up with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2005, 101:285–291.
7. <http://www.sanatatea.com/art/boli-somatice/1120-endocardita-infectioasa.html>
8. Huehnergath KV, Gurvitz M, Stout KK, Otto CM, *Repaired tetralogy of Fallot in the adult: monitoring and management* [archive], *Heart*, 2008;94:1663-1669

LIMITELE ȘI POSIBILITĂȚILE TRATAMENTULUI DE FOND ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ

Inga Bodrug

Catedra Boli Interne № 3 USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The confines and possibility of disease modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis

Psoriatic arthritis has been defined as a unique inflammatory arthritis associated with psoriasis. Its exact prevalence is unknown, but estimates vary from 0.3% to 1% in the population. The clinical features described initially are recognised by most experienced clinicians. **Objective:** to assess the effectiveness of disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) in Psoriatic arthritis through tools assessment. **Methods:** we examined 84 patients

with were divided randomised in 2 groups by DMARD: in group I were included patients treated with Metotrexat 10 mg per week, in group II – patients treated with Leflunomide 20 mg daily. Clinical evaluation was assessed by VAS, duration of morning stiffness, MASES score, ACR joint count, Ritchie index, DAS 28, BASDAI and PASI before and after 6 month of treatment. **Results:** Response criteria respected ACR20, ACR50, ACR 70, ASAS 20, ASAS 50 and PASI 50, respectively by indices. **Conclusions:** The treatment with DMARD in psoriatic arthritis have shown good improvement and clinical response criteria for Metotrexat and very good for Leflunomide.

Rezumat

Artrita psoriazică (APs) prin asocierea ei cu psoriazisul, are o prevalență în populația generală de la 0.3 la 1% cazuri. Pe durata bolii se semnalează o tendință spre afectare articulară severă la cel puțin 20% din pacienți. **Scopul:** aprecierea eficacității tratamentului de fond prin prisma instrumentelor de evaluare la pacienții cu APs. **Material și metode:** am selectat un lot de 84 de pacienți, divizați în 2 grupuri randomizate. Pacienții grupului I au administrat Metotrexat 10 mg săptămânal, pacienții din grupul II – Leflunomide 20 mg zilnic. Pacienții ambelor grupuri au fost evaluați clinic conform VAS, duratei redoarei matinale, scorului entezial MASES, NAD, NAT, indicelui Ritchie, scorului DAS 28, indicelui BASDAI și PASI la etapa inițială și peste 6 luni de tratament. **Rezultatele** evaluării au fost analizate conform criteriilor de răspuns la tratament prin aprecierea ACR20, ACR50, ACR 70, ASAS 20, ASAS 50 și PASI 50, respectiv indicilor. **Concluzii:** Tratamentul de fond peste o perioadă de 6 luni, a dovedit o eficacitate veridică la administrarea Metotrexatului în doză de 10 mg, săptămânal și mai veridică în cazul Leflunomidei cu doza zilnică de 20 mg.

Introducere

Artrita psoriazică (APs) prin asocierea ei cu psoriazisul, are o prevalență în populația generală de la 0.3 la 1% cazuri. Pe durata bolii are o tendință spre afectare articulară severă la cel puțin 20% din pacienți (Gladman D. et al 2005). Instrumentele de evaluare clinică a artritei psoriazice, au fost elaborate și validate de grupurile: de evaluări în spondiloartrita anchilozantă (**AS**essment in **Ankylosing Spondylitis – ASAS**), rezultatele măsurărilor ale artritei reumatoide pe trialurile clinice (**Outcome ME**asures in **Rheumatoid Arthritis in Clinical Trials - OMERACT**) și grupul de cercetare și evaluare a psoriazisului și artritei psoriazice (**Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis - GRAPPA**), care au conturat cert limitele și posibilitățile medicației de fond în APs prin prisma criteriilor de răspuns la tratament.

Obiectivele lucrării

Aprecierea eficacității tratamentului de fond la pacienții cu APs prin prisma instrumentelor de evaluare clinică.

Material și metode de cercetare

Studiul a inclus un lot de 84 pacienți suferinzi de APs, spitalizați în Institutul de Cardiologie și/sau consultați la clinica de asistență medicală primară a USMF „Nicolae Testemițanu” pe parcursul anilor 2006 -2009. S-au analizat parametrii demografici: sexul, vârsta, zona geografică. Lotul de studiu a fost randomizat în 2 grupuri de pacienți conform tratamentului de fond administrat. Evaluarea clinică a presupus: aprecierea generală a durerii după scara analogică vizuală (visual analogue scale - VAS), durata redoarei matinale s-a apreciat în minute, depistarea entezitelor conform scorului entezial al spondiloartritelor (Maastricht Ankylosing Spondylitis Entheses Score- MASES), estimarea activității bolii în articulațiile periferice potrivit numărului de articulații dureroase –NAD și tumefiate - NAT, indicelui Ritchie, scorului activității bolii (Disease Activity Score - DAS28) în articulațiile axiale, respectând indicele activității bolii în spondiloartrita anchilozantă din Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Disease

Activity Index - BASDAI). Afectarea tegumentară s-a evaluat după indicele severității și ariei psoriazice (Psoriasis Area and Severity Index- PASI).

Rezultate obținute

Raportul bărbați /femei a fost 1.2/1 (respectiv 46/38). Vârsta la momentul cercetării a constituit 46.2 ± 1.2 ani, vârsta la debutul APs - 33.0 ± 1.2 ani, durata psoriazisului a constituit 142.9 ± 12.8 luni și durata APs - 85.8 ± 8.8 luni. Debutul APs prin manifestări cutanate a fost constatat la 62 (73.8%), injuriile articulare au precedat manifestările tegumentare la 13 (15.5%) și afectări concomitente s-au detectat la 9(10.7%) pacienți. În grupul I s-au plasat 43 (51.2%) pacienți care au administrat tratament de fond cu Metotrexat 10 mg săptămânal, grupul II a inclus 41(48,8%) pacienți ce au administrat Leflunomide 20 mg zilnic, pe o perioadă de 6 luni. În *tabelul 1* s-au inclus parametrii clinici evaluați la etapa inițială de tratament în ambele grupuri.

Tabelul 1

Caracteristica parametrilor clinici în grupul I și II la etapa inițială

Instrumentele de evaluare clinică utilizate pentru APs	Grupul pacienților tratați cu Metatrexat (n=43)			Grupul pacienților tratați cu Leflunomide (n=41)			P
	Intervalele variaționale						
	Variații min. max.		Valori medii	Variații min. max.		Valori medii	
Evaluarea generală a durerii VAS (cm)	3	10	7.8±0.2	1	10	7.8±0.2	p>0.05
Redoare matinală Durata (minute)	0	120	29.7±4.6	0	120	24.9±5.7	p>0.05
Evaluarea entezopatiilor MASES (puncte)	0	13	6.7±0.6	0	15	7.2±0.6	p>0.05
Evaluarea activității bolii în articulațiile periferice							
NAD (puncte)	2	32	14.4±1.3	2	46	8.3±1.7	p>0.05
Indicele Ritchie (puncte)	2	42	13.7±1.2	2	34	10.8±1.4	p>0.05
NAT (puncte)	0	13	3.5±0.5	0	20	3.0±0.6	p>0.05
DAS 28 (puncte)	2.2	6.1	4.0±0.1	1.5	6.8	3.4±0.2	p<0.01
Evaluarea activității bolii în articulațiile axiale BASDAI (puncte)	0	10	3.5±0.4	0	9	4.3±0.4	p>0.05
Evaluarea afectării tegumentare PASI (puncte)	0	78	26.6±3.4	0	76	27.1±3.2	p>0.05

Manifestarea clinică majoră depistată pentru pacienții cu APs, din grupul I la etapa inițială de studiu a fost durerea generală, apreciată după VAS care a semnalat în acest grup variații de la 3 la 10 cm, valoarea medie a constituit 7.8 ± 0.2 puncte, ceea ce corespunde cu o valoare înaltă, conform gradării utilizate. Durata de redoare matinală, un alt calificativ al pacienților, a variat în acest grup de la 0 la 120 de minute, înregistrând o valoare medie de 29.7 ± 4.6 minute, apreciată ca durată mică. Cea mai frecventă entitate clinică a sindromului articular, atestată în lotul cercetat, a fost entezopatia, expresia clinică a periartritei, care a fost evaluată conform MASES. Entezopatiile au marcat intervale variaționale 0 și 13 puncte, valoarea medie a scorului MASES a constituit 6.7 ± 0.6 puncte, integrând –se în limitele unui scor mediu. Ulterior s-au apreciat numărul articulațiilor dureroase NAD, care pentru această etapă de examinare a atestat variații numerice de la 2 la 32 de articulații dureroase, valoarea medie - 14.4 ± 1.3 , ceea ce respectă NAD cu valoare înaltă. Indicele Ritchie a variat de la 2 la 42 de

puncte, estimând valoarea medie de 13.7 ± 1.2 puncte, care caracterizează un indice mediu. Tumefierea articulară în acest grup a marcat un număr redus de articulații vis – a – vis de NAD, integrându-se în limitele variaționale de la 0 la 13 articulații, media fiind 3.5 ± 0.5 , ce corespunde unui NAT mic. Activitatea bolii atestată pentru articulațiile periferice conform DAS28 a relevat limitele variaționale între 2.2 și 6.1 puncte, valoarea medie a atestat 4.0 ± 0.1 puncte, ceea ce constituie o activitate moderată a bolii după calificativele validate și afișate de Van Gestel et. al., 1998. Activitatea bolii prin implicarea articulațiilor axiale a marcat intervale variaționale de la 0 la 10 conform scorului BASDAI, valoarea medie 3.5 ± 0.4 puncte s - a inclis într- o activitate medie a bolii. Psoriazisul, prin injuriile cutanate, s-a manifestat diferit în acest lot de pacienți, înregistrând intervalele variaționale de la 0 la 78 de puncte, după indicele PASI, valoarea medie de 26.6 ± 3.4 puncte, la etapa inițială de examinare, fiind plasată în limitele unui scor mediu.

Așa dar în grupul I pacienți tratați cu Metotrexat, s-a dovedit că cel mai relevant a fost NAD – ul, calificat cu valoare înaltă.

Caracteristica clinică a grupului II a fost evaluată similar cu grupul I prin VAS, care s-a încadrat în limitele variaționale situate între 1 și 10 puncte, atestând valoarea medie de 7.8 ± 0.2 puncte, calificată înaltă. Ulterior a fost apreciată durata de redoare matinală, care a notat variații largi pe un diapazon de la 0 la 120 de minute, valoarea medie de 24.9 ± 5.7 și s-a considerat o redoare de durată mică. Aprecierea punctelor entezice dureroase conform scorului MASES a relevat valori, cu limitele scorului 0 -15 puncte, valoarea medie de 7.2 ± 0.6 , calificată drept scor mediu. Numărului de articulații dureroase –NAD a înregistrat o variație de la 2 la 46 de articulații, cu media NAD de 8.3 ± 1.7 , calificată pentru un indice înalt. Indicele Ritchie a înregistrat intervale variaționale situate între 0 și 34 de puncte, valoarea medie de 10.8 ± 1.4 puncte ce respectă un indice mediu. Tumefierea articulațiilor periferice a variat de la 0 la 20 de articulații, iar valoarea medie de 3.0 ± 0.6 a constituit NAT cu valoare mică. DAS28 a înregistrat variații de la 1.5 la 6.8 puncte, în rezultatul cărora s-a conturat o valoare medie pentru DAS 28 de 3.4 ± 0.2 puncte, ce corespunde cu un scor mic. Afectarea articulațiilor axiale în grupul II a evidențiat o implicare diferită a acestora, confirmată printr-o variație a scorului BASDAI în limitele de la 0 la 9 puncte, valoarea medie de 4.3 ± 0.4 fiind atribuită unui scor mediu. Aria suprafeței leziunilor psoriazice, calculată conform PASI în grupul dat, a variat considerabil, de la 0 la 76 de puncte, valoarea medie de 27.1 ± 3.2 a caracterizat un scor PASI mediu.

Astfel, în cele 2 loturi de pacienți investigați la etapa inițială de evaluare s-a constatat că durerea conform VAS, redoarea matinală, și durerea entezială au fost similare ($p > 0.05$). Valorile scorului MASES atât în grupul I, cât și în grupul II, s-au plasat în limitele medii. La evaluarea bolii în articulațiile periferice au fost similare atât valorile NAD, indicele Ritchie cât și NAT ($p > 0.05$). Datele scorului DAS28 a fost diferite în grupele formate, semnând valori medii în grupul I și indici mici în grupul II ($p < 0.01$). Evaluarea bolii în articulațiile axiale conform BASDAI a fost similară în ambele loturi ($p > 0.05$) și a corespuns unui indice mediu, totodată și manifestările tegumentare conform PASI ($p > 0.05$) au fost identice în ambele grupuri. Datele pacienților evaluați peste 6 luni sunt incluse în *tabelul 2*.

Datele din *tabelul 3* reflectă parametrii clinici și instrumentali analizați după 6 luni de tratament de fond cu Metotrexat în grupul I și Leflunoidă în grupul II. Răspunsul la tratament s-a apreciat conform reducerii valorilor indicilor, peste 6 luni de tratament. Diminuarea valorilor parametrilor examinați s-a considerat veridică dacă s-a inclus în următoarele criterii de răspuns: ACR 20 (reducerea cu 20% față de valoarea inițială) sau ACR 50 și ACR 70; ASAS 20 și ASAS 50; PASI 50, pentru DAS 28 reducerea cu cel puțin 2 puncte.

În tabel este ilustrată performanța criteriilor de răspuns la tratament în grupul pacienților tratați cu Metotrexat și Leflunomide. S-a determinat reducerea valorilor medii pentru parametrii clinici: VAS; durata redoarei matinală; scorului MASES și a indicelui Ritchie, atestând diferențe statistice semnificative de la etapa inițială până la finisarea celor 6 luni de tratament de fond în ambele grupe ($p < 0.05$).

Criteriile de răspuns la tratament cu remedii de fond la pacienții cu artrită psoriazică

Instrumentele de evaluare clinică utilizate pentru APs	Grupul pacienților tratați cu Metotrexat (n=43)		Grupul pacienților tratați cu Leflunomide (n=41)		p
	Valori medii	Valori medii	Valori medii	Valori medii	
	Etapa inițială	După 6 luni	Etapa inițială	După 6 luni	
Evaluarea generală a durerii VAS (cm)	7.8±0.2	3.6±0.2	7.8±0.2	3.0±0.2	p<0.05
Redoare matinală Durata (minute)	29.7±4.6	10.5±0.6	24.9±5.7	11.0±2.7	p<0.05
Evaluarea entezopatiilor MASES (puncte)	6.7±0.6	4.6±0.6	7.2±0.6	3.0±0.4	p<0.05
Evaluarea activității bolii în articulațiile periferice					
NAD (puncte)	14.4±1.3	8.8±1.3 (- 39%)	8.3±1.7	5.0±1.7 (- 62%)	p<0.01
Indicele Ritchie (puncte)	13.7±1.2	8.9±1.4	10.8±1.4	7.8±1.2	p<0.05
NAT (puncte)	3.5±0.5	0.2±0.1 (- 94%)	3.0±0.6	0.07±0.05 (- 97%)	p<0.05
DAS 28 (puncte)	4.0±0.1	1.6±0.1 (- 2.1)	3.4±0.2	1.1±0.2 (- 2.9)	p<0.01
Evaluarea activității bolii în articulațiile axiale BASDAI (puncte)	3.5±0.4	2.8±0.4 (- 20%)	4.3±0.4	2.1±0.4 (- 51%)	p<0.05
Evaluarea afectării tegumentare PASI (puncte)	26.6±3.4	12.3±3.4 (- 51%)	27.1±3.2	7.8±3.2 (- 71%)	p<0.01

Diferențe statistice mai semnificative au fost atestate în cazul numărului de articulații dureroase, scorului DAS28 și a indicelui PASI. Referitor la NAD s-a inclus în criteriile de răspuns ACR 20 în grupul pacienților tratați cu Metotrexat și ACR 50 în grupul pacienților tratați cu Leflunomidă, ce denotă o eficacitate a ambelor remedii, statistic veridic, dar rezultat mai veridic în grupul II. NAT a respectat criteriile ACR 70, eficacitate clinică importantă similară în ambele grupe. Scorul activității bolii DAS 28 s-a redus semnificativ (-2.1 puncte) în primul grup și mai semnificativ în grupul II (- 2.9 puncte). BASDAI a respectat criteriile ASAS 20 pentru grupul I și ASAS 50 pentru grupul II, de notat că eficacitatea Leflunomidei a fost mai înaltă. În cazul evaluării indicelui tegumentar - PASI s-a determinat reducere pentru pacienții din grupul Metotrexatului, care au respectat PASI 50 și mai importantă pentru pacienții tratați cu Leflunomide, ei respectând indicele PASI 70, considerat eficacitate asupra injuriilor cutanate semnificative.

Discuții

Odată cu implimentarea remediilor blocante ale factorului necrozei tumorale și a Leflunomidei în practica reumatologică în general și în APs, în special a apărut necesitatea elaborării unor criterii ce ar confirma sau infirma eficacitatea acestora (5). Acestea au fost premisele elaborării criteriilor de evaluare și de răspuns la tratament în APs (3). Metotrexatul este remediu bine cunoscut și utilizat pe larg în tratamentul APs, mai mult decât atât, este

considerat până în prezent standardul de aur în terapia acestei maladii, însă aprecierea eficacității a fost diferită. Nu au fost afișate studii dublu oarbe, analizate prin prisma instrumentelor noi, recent (5). Utilizarea Leflunomidei în APs a fost studiată în trialul TOPAS și a demonstrat eficacitate prin respectarea criteriilor ACR20 și PASI 50(2). Au mai urmat alte studii care au demonstrat o performanță mai mare a acestor criterii de răspuns (1, 4). Datele studiului nostru coincid cu aceste surse și au relevat o responsivitate înaltă pentru Metotrexat cu respectarea ACR 20, PASI 50 și ASAS 50 și mult mai înaltă pentru Leflunomide, care a demonstrat ACR 50, 70; PASI 70 și ASAS 70.

Concluzii

1. Tratamentul de fond, peste o perioadă de 6 luni prin evaluarea parametrilor clinici, a dovedit o eficacitate veridică la administrarea Metotrexatului în doză de 10 mg, săptămânal și mai veridică în cazul Leflunomidei cu doza zilnică de 20 mg.
2. Rezultatele evaluării clinice după 6 luni de tratament au constatat o reducere atât a intervalelor variaționale, cât și a valorilor medii. Diminuarea valorilor medii a fost similară în ambele grupe în cazul VAS, duratei redoarei matinale, indicelui Ritchie, NAT, DAS28 și BASDAI. Diferență semnificativă statistică s-a apreciat în cazul reducerii scorului entezeal MASES, numărului articulațiilor dureroase și a leziunilor tegumentare apreciate prin indicele PASI la pacienții incluși în studiu.

Bibliografie

1. Reich K, Hummel K., Beckmann I et al. Treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with leflunomide. *J Dermatol* 2002; Vol.146 (2)., p.335–336.
2. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, Wollenhaupt J, Falk FG, Mease P. Efficacy and safety of Leflunomide in the treatment of Psoriatic Arthritis and Psoriasis. A multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis & Rheumatism* 2004; Vol.50., p.1939-1950.
3. Mease P J , Antoni C, Gladman D and Taylor W. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials *Ann Rheum* 2005, Vol. 64, p 49-54.
4. Pchelintseva AO, Korotaeva TV, Godzenko AA, Korsakova IuL, Stanislav ML, Denisov LN. Results of leflunomide treatment of psoriatic arthritis. *Ter Arkh.* 2007; Vol.79(8), p.22-28.
5. Sacketcoo L., Cuchacovici R., Espinoza R. Methotrexate Therapy for Psoriatic Arthritis: Reappraisal of an Old Remedy. *The Journal of Rheumatology* 2008., Vol. 35(3), p. 369-371.