

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
”NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris  
C.Z.U:616.72-02277-08(043.2)

**BUJOR OXANA**

**TRATAMENTUL DE FOND, CALITATEA VIETII ȘI  
PROGNOSTICUL ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ  
321.04. –REUMATOLOGIE**

Autoreferatul tezei de doctor în medicină

**CHIȘINĂU, 2019**

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de Reumatologie și Nefrologie, la baza clinică a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Conducător științific:**

**GROPPA Liliana**, dr. hab. șt. med., prof.univ.

**Referenți oficiali:**

**MAZUR Minodora**, dr. hab. șt. med., prof.univ

**MOȘNEAGA Marigula**, Director de departament medicină specializată de ambulator și recuperare medicală, Clinica medicală „Galaxia”, dr. în șt. med., conf.univ

**Componenta consiliului științific specializat:**

**Presedinte:**

**MATCOVSCHI Sergiu**, dr.hab.șt.med., prof.univ.

**Secretar:**

**STAMATI Adela**, dr. în șt. med., conf.univ

**Membrii:**

**REVENCO Ninel**, dr.hab.șt.med., prof.univ.

**COBEȚ Valeriu**, dr.hab.șt.med., prof.univ.

**GHINDA Serghei**, dr.hab.șt.med., prof.univ.

**VETRILĂ Snejana**, dr. șt.med., conf.univ.

**BACINSCHI Nicolae**, dr.hab.șt.med., conf.univ.

Susținerea va avea loc la 20 septembrie 2019, ora 14.00, în Ședința Consiliului Științific Specializat D - 50.321.04.78 din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu” (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, MD – 2004), etajul 2, sala de conferințe 204.

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IP USMF „Nicolae Testemițanu” și la pagina web a CNAA/ANACEC ([www.cnaa.md](http://www.cnaa.md)).

Autoreferatul a fost expediat la 19 august 2019

**Secretar științific al Consiliului științific specializat:**

dr.șt.med., conf univ.

Stamati Adela

**Conducător științific**

dr.hab.șt.med., prof univ.

Groppa Liliana

**Autor**

Bujor Oxana

## **Actualitatea și importanța problemei abordate**

Artrita reumatoidă (AR) este o afecțiune severă, ce afectează capacitatea de muncă. Apariția unor leziuni viscerale sunt responsabile de scurtarea duratei medii de viață cu 5 până la 10 ani. Consecința majoră a acestei afecțiuni este dizabilitatea [1,2]. Pierderea capacității de muncă este cea mai costisitoare consecință a artritei reumatoide precoce, de aceea artrita reumatoidă trebuie tratată cât mai devreme posibil. 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. Tratamentul optim al bolii necesită un diagnostic precoce, precum și utilizarea la timp (adica suficient de devreme) a agenților care reduc probabilitatea leziunilor articulare ireversibile [4].

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 lor. Și totuși, privind progresele semnificative în tratamentul AR, terapia acestei maladii rămâne una dintre cele mai actuale probleme în reumatologie [3, 5]. Abordările moderne ale tratamentului AR sunt bazate pe ”terapia agresivă”, scopul căreia este supresia inflamației autoimune și prevenirea distrucției articulațiilor încă din primele etape ale bolii. În ultimii ani, atenția este direcționată în special către studiul posibilităților terapeutice anticitokinice ale așa-numitelor preparate biologice, care, privind rezultatele studiului pe termen scurt, se caracterizează prin eficiență clinică înaltă și acțiune antidistructivă în AR [10,11]. Cu toate acestea, în tratamentul AR încă sunt înalt evaluate mijloacele tradiționale, în primul rând, metotrexatul, leflunomida și sulfasalazina, care modifică boala. Aceste preparate se aplică în tratamentul AR de mulți ani, eficacitatea lor și toleranța au fost studiate (în comparație cu preparatele anticitokinice) nu numai în studiile de scurtă durată, dar și de lungă durată. Terapia de bază tradițională se caracterizează prin parametri farmacoekonomici acceptabili pentru majoritatea pacienților. Diverse oportunități în tratamentul AR și reacțiile individuale ale bolnavilor la unele preparate (atât în plan de eficacitate, cât și toleranță) dictează necesitatea de a dispune de un spectru mai larg de preparate de fond în tratamentul AR [9].

Încă o direcție pentru îmbunătățirea terapiei AR este studiul combinat al câtorva preparate de baza. Însă, prima experiența a folosirii combinației asociate dintre doua preparate de bază a dat rezultate decepționale. Monoterapia cu metotrexat (MT) aduce remisiunea completă în aproximativ 5% din cazuri și parțială în alte 60%. La moment leflunomida (LF) tinde să fie alternativa dezirabilă la metotrexat [12]. Din păcate, ambele substanțe sunt umbrite de reacții adverse hepatice.

Progresele spectaculoase făcute în deslușirea patogeniei AR din ultimii ani s-au soldat inevitabil și cu progrese terapeutice, consecință firească a înțelegerii superioare a mecanismelor imune implicate în apariția și perpetuarea acestei boli. Mai mult, performanțele tehnicilor biologice au permis lansarea unei imunoterapii țintite, strict specifice. Apariția unui preparat biologic specific, ca și agentul anti-IL-6 + tocilizumab (TOC), constituie o nouă perspectivă și o alternativă terapeutică la pacienții care nu mai răspund la MT sau nu mai tolerează tratamentul curent [19, 21, 22].

**Scopul:** de a evalua eficiența și toleranța terapiei biologice prin agentul anti-IL-6 tocilizumab comparativ cu monoterapia metotrexat și combinația metotrexat și sulfasalazina la bolnavii cu artrită reumatoidă și aprecierea impactului asupra calității vieții.

### **Obiectivele studiului**

1. De a compara eficacitatea clinică a utilizării terapiei biologice prin tocilizumab în comparație cu monoterapia metotrexat sau combinația metotrexat și sulfasalazină în artrita reumatoidă în studiul prospectiv și randomizat.
2. De a examina impactul comparativ al terapiei biologice prin tocilizumab în comparație cu monoterapia metotrexat sau combinația metotrexat și sulfasalazină asupra indicilor radiologici de distrucție articulară.
3. Compararea efectului clinic cu cel paraclinic al eficacității terapiei biologice prin tocilizumab în artrita reumatoidă.
4. De a compara tolerabilitatea utilizării terapiei biologice prin tocilizumab în comparație cu monoterapia metotrexat sau combinația metotrexat și sulfasalazină în studiul prospectiv și randomizat.
5. De a aprecia impactul asupra calității vieții pacienților a terapiei biologice prin tocilizumab în comparație cu monoterapia metotrexat sau combinația metotrexat și sulfasalazină

**Noutatea și originalitatea științifică.** Pentru prima dată în Republica Moldova au fost efectuate studii adaptate pentru evaluarea (în aspect comparativ) eficacității și tolerabilității terapiei biologice prin TOC în comparație cu monoterapia MT sau combinația MT+SLZ la bolnavii cu AR. Aplicarea în acest studiu a noii abordări metodice (aprecierea stabilității efectului clinic în procesul tratamentului de lungă durată) a permis de a identifica diferențele semnificative din punct de vedere practic dintre categoriile separate de terapie antireumatică biologică și de fond (DMARD) a AR, de aceea și este util pentru caracteristica corespunzătoare.

În studiul nostru, ca principal criteriu (obiectiv final principal) al eficacității a fost ales frecvența de realizare durabilă a unei îmbunătățiri semnificative (nu mai puțin de 50% după criteriile de ACR) în absența reacțiilor adverse care ar induce anularea medicației studiate.

Aceasta și distinge studiul nostru de la multe alte, în care, de obicei, principalul criteriu pentru eficacitate este mai puțin semnificativ (20% ameliorare), bazându-se pe rezultatul tratamentului clinic fără a lua în considerare durabilitatea acestuia. Aprecierea rezultatelor de terapie de la nouă luni a studiului a fost aleasă datorită faptului că din acest moment, aparent, au început să se manifeste pe deplin efectele dozelor de MT sau SSZ, dar și efectele depline ale TOC. Aceasta ne-a purificat criteriile de eficacitate, inițial presupunând că numai în cazul în care executarea lor se poate justifica aplicarea în practică de ”prima linie” a terapiei biologice prin TOC este mai dificilă pentru medic și pacient. Deoarece în acest studiu importanța esențială a fost în stabilitatea efectului tratamentului, aprecierea influenței asupra calității vieții s-a efectuat pe parcurs de un an.

**Probleme științifice soluționate în teză.** Terapia biologică prin TOC s-a demonstrat înalt efectivă la bolnavii cu AR, cu o evidentă dinamică pozitivă a tuturor simptomelor (durere, redoare matinală, numărului articulațiilor dureroase și tumefiate), la fel și activității bolii (scorul DAS28), nivelului factorului reumatoid (FR) și anticorpilor anti-CCP în ser și starea funcțională a bolnavilor (scorul HAQ), iar suportarea terapiei biologice a fost în totalitate mult mai bună: frecvența reacțiilor adverse care au necesitat întreruperea tratamentului a fost neînsemnat la bolnavii care au primit terapie biologică prin TOC (8% pacienți), cu o rată semnificativ mai mare în grupul cu monoterapie MT (14%) și MT+SLZ (16%) ( $p < 0,01$ ).

**Semnificația teoretică a lucrării.** Este apreciată eficiența înaltă și stabilă a aplicării TOC la bolnavii cu AR, ceea ce extinde posibilitățile farmacoterapeutice ale AR. A fost determinată tolerabilitatea satisfăcătoare a aplicării TOC la bolnavii cu AR, ceea ce la fel permite utilizarea acestei scheme de tratament în cadrul AR ca de ”prima linie”. Aplicarea în comun a MT+SLZ poate fi recomandată pentru tratamentul bolnavilor cu AR activă în calitate de ”prima linie” de terapie cu condiția monitorizării adecvate a tratamentului.

**Valoarea aplicativă a lucrării.** Este apreciată eficiența înaltă și stabilă a aplicării TOC la bolnavii cu AR, ceea ce extinde posibilitățile farmacoterapeutice ale AR. A fost determinată tolerabilitatea satisfăcătoare a aplicării TOC la bolnavii cu AR, ceea ce la fel permite utilizarea acestei scheme de tratament în cadrul AR de ”prima linie”. Aplicarea în comun a MT+SLZ poate fi recomandată pentru tratamentul bolnavilor cu AR activă în calitate de ”prima linie” de terapie cu condiția monitorizării adecvate a tratamentului.

Terapia biologică prin TOC are un efect înalt pozitiv asupra bolnavilor cu AR activă. Avantajul semnificativ care a fost studiat este că terapia biologică prin TOC în comparație cu monoterapia MT sau MT+SLZ este semnificativ mai stabilă în efectul său clinic (îmbunătățirea după criteriile ACR50) pe parcursul a 12 luni.

Terapia biologică prin TOC în comparație cu monoterapia cu MT sau MT+SLZ este în relație cu frecvența de realizare a unui efect clinic semnificativ (ACR50), dinamică pozitivă în principalele manifestări clinice ale AR, micșorarea activității AR (scorul DAS28), îmbunătățirea statutului funcțional (indexul HAQ ) al pacienților, influența asupra progresării semnelor radiologice de distrucție a articulațiilor, posibilitățile de scădere a aplicării concomitente a preparatelor corticosteroide și AINS.

Aplicarea terapiei biologice prin TOC pentru toleranța este relativ comparabil cu monoterapia cu MT, dar prezintă avantaje semnificative în eficacitate și control asupra evoluției bolii.

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Materialele tezei au fost raportate la următoarele reuniuni științifice:

- Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților 17-19 octombrie 2018, Republica Moldova, Chișinău
- Congresul Național de Reumatologie, organizat de Societatea Română de reumatologie, 11-13 octombrie, 2018, Poiana Brașov, Romania
- Al III-lea Congres Național al medicilor interniști din Republica Moldova cu participare internațională. 24-25 octombrie 2017, Republica Moldova, Chișinău
- VII съезда ревматологов 26-28 апреля, 2017, России, Москва
- III Евразийский Конгресс Ревматологов 26-27 mai 2016, Minsk, Belarus
- The World Congress "Osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases" 14-17 aprilie 2016, Malaga, Spania
- Al XXIV-lea Congres Național de reumatologie, 4-7 octombrie 2017, București.
- Al XXII-lea Congres Național de reumatologie, 23-26 septembrie 2015

**Teza a fost discutată și aprobată la:**

Ședința Departamentului Medicină Internă, Disciplina de reumatologie și nefrologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, proces verbal nr. 9, din 05.04.2018. Ședința Seminarului Științific de Profil la specialitatea 321.04 Reumatologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, proces verbal nr. 1 din 25.06.2018.

**Publicații la tema tezei.** Rezultatele obținute sunt publicate în **18** lucrări științifice, dintre care **6** articole în reviste științifice naționale (4 lucrări fără coautori), 2 teze ale comunicărilor științifice naționale, 8 teze ale comunicărilor științifice internaționale.

**Cuvinte-cheie:** artrita reumatoidă, tratamentul biologic, agenții anti-IL-6, calitatea vieții.

## CONȚINUTUL TEZEI

### 1. TRATAMENTUL DE FOND, CALITATEA VIETII ȘI PROGNOSTICUL ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ

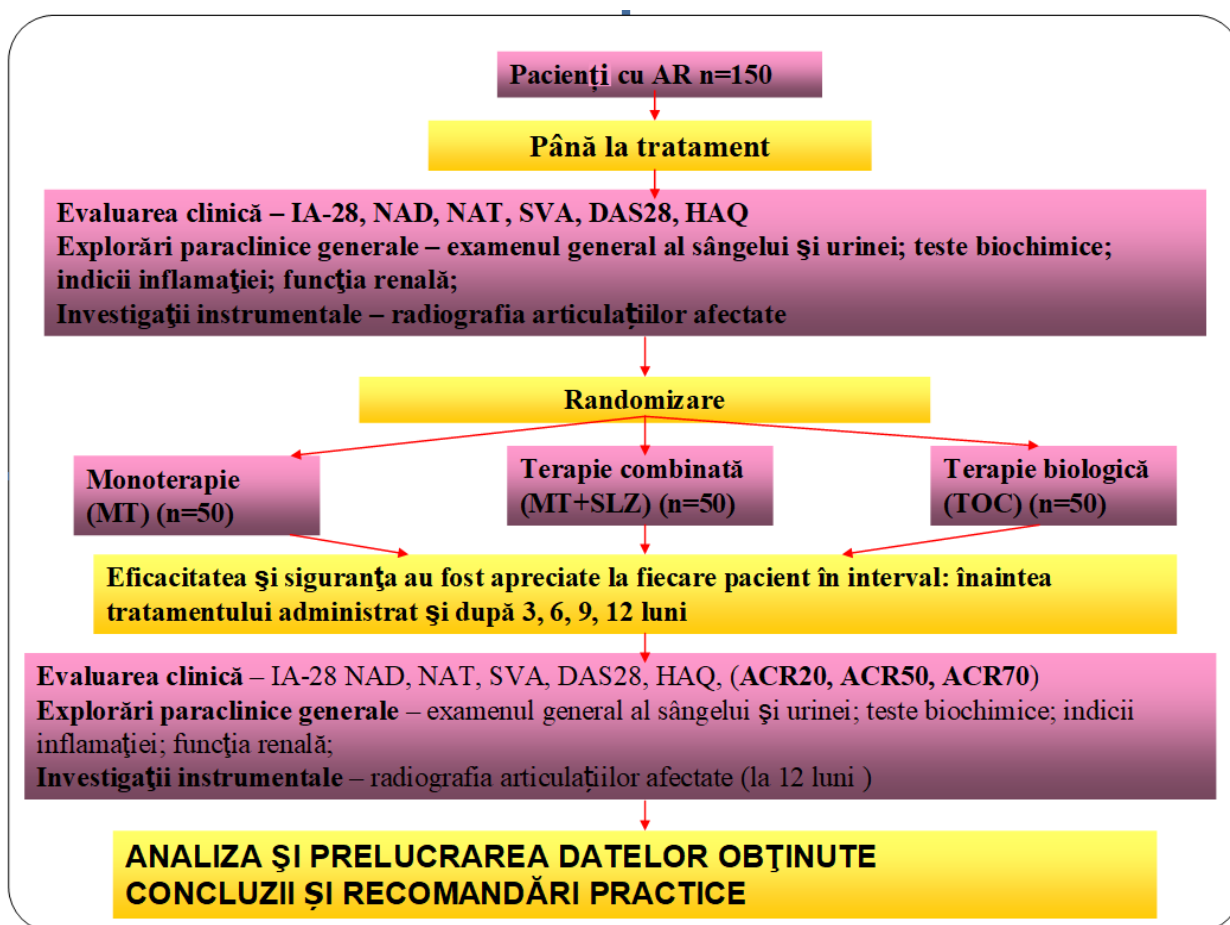
Acest capitol este consacrat analizei surselor științifice, ce vizează etiopatogenia, aspectele clinice și particularitățile evolutive ale tratamentului de fond DMARD convențional și biologic în cadrul artritei reumatoide. Este redată o sinteză amplă a progreselor obținute în ultimul timp în elucidarea mecanismelor patogenice ale tratamentului de fond și acțiunii tratamentului biologic. Este abordat rolul tratamentului de fond asociat în comparație cu monoterapia, cu contrapunerea rezultatelor diferitor studii și a datelor de eficacitate și tolerabilitate. Cele expuse au stat la baza determinării scopului și obiectivelor lucrării realizate.

### 2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Pentru realizarea studiului prospectiv și randomizat și satisfacerea obiectivelor propuse am selectat un lot de 150 de pacienți, cu diagnosticul AR, stabilit în conformitate cu criteriile de diagnostic EULAR (2010). Studiul s-a desfășurat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican, secția artrologie, în perioada anilor 2013-2016. Având drept scop compararea tratamentului DMARD ale AR, lotul de studiu a fost structurat din 3 grupuri de pacienți absolut comparabili între ei. Toți pacienții din lotul de studiu 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, cât și eficacitatea tratamentului administrat.

Diagnosticul de AR a fost definit în baza criteriilor de diagnostic elaborate de EULAR 2010. Pacienții au fost înrolați în studiu în baza criteriilor de includere și de excludere. **Evaluarea sindromului articular:** s-au aplicat indicele articular 28, indicele Ritchie și indicele funcțional Lee. **Examinarea radiologică articulară** s-a efectuat conform stadiilor radiologice Steinbrocker. **Evaluarea activității bolii** s-a efectuat în baza investigațiilor: hemoleucograma, PCR (mmol/l); fibrinogenul (g/l), FR și a scorului DAS28. **Evaluarea calității vieții** s-a efectuat prin chestionarul HAQ cu **evaluarea manifestărilor extraarticulare**. **Criteriile de evaluare a eficacității** au fost: ameliorare cu 20%, 50% și 70%, în conformitate cu criteriile de ACR. Prezența remisiunii a fost stabilită în cazul în care indicele DAS28 a fost <1,6 cu dinamica după criteriile EULAR (2001). Datele au fost prelucrate statistic în pachetul de soft STATISTICA 7.0.

## Design-ul studiului



### 3. APRECIEREA DINAMICII EFICACITĂȚII MONOTERAPIEI CU METOTREXAT ȘI ÎN COMBINAȚIE CU SULFASALAZINĂ, COMPARATIV CU TOCILIZUMAB

#### 3.1. Evoluția rulării studiului prin principiile corespunderii tratamentului

În studiu au fost incluși 150 de pacienți cu artrită reumatoidă. În rezultatul randomizării, 50 de pacienți au administrat monoterapia cu MT, 50 de pacienți tratament combinat MT+SLZ și alții 50 de pacienți monoterapie cu TOC, pacienții fiind comparabili după toți indicii clinici și demografici.

#### 3.2. Aprecierea eficacității monoterapiei cu Metotrexat

*Analiza eficacității în contingentul de pacienți selectați după coresponderea tratamentului.* Spre sfârșitul studiului efectul clinic veridic (ACR50) a fost marcat la 21 din 50 (42%) pacienți care au administrat monoterapie cu MT. Printre pacienții la care s-a atins efectul clinic veridic (ACR50) stabilitatea acestui efect pe parcursul ultimelor 12 luni de studiu (în lipsa fenomenelor nedorite, ce au necesitat corecția tratamentului) s-a urmărit la 21 din 36 (la 58,33%) pacienți. La acești 21 de pacienți 50% ameliorare conform citerilor ACR s-a notat în timpul



fiecărei vizite. Astfel, criteriul de bază al eficacității în acest studiu a fost atins la 21 din 50 (42%) de pacienți, însă, doar la 6 pacienți el a fost stabil (28,57%) cu tratament prin monoterapie cu MT.

***Dinamica indicilor clinici și de laborator.*** În decurs de 12 de luni de studiu în grupul cu administrare de MT s-a depistat dinamica pozitivă a redorei matinale, gravitatea sindromului algic, numărul articulațiilor dureroase și tumefiate și a indicilor de laborator ai inflamației. NAD mediu a scăzut de la 23,0 (8,0-28,0) la 12,0 (0-28) ( $p < 0,001$ , criteriul Wilcoxon). Până la sfârșitul studiului la 7 pacienți NAD nu depășea 5, la doi a fost egal cu 1 (inițial la acești pacienți NAD a fost, respectiv, 10 și 14). Spre sfârșitul studiului la un pacient nu au fost depistate articulații dureroase (inițial, la acest pacient au fost observate 26 articulații dureroase). Numărul mediu de articulații tumefiate a scăzut de la 13,0 (6,0-25,0) la 4,0 (0-28,0) ( $p < 0,001$ , criteriul Wilcoxon). La 13 pacienți tratați cu MT în monoterapie, NAT la sfârșitul studiului nu a depășit 4, la cinci dintre ei a scăzut la 1 (inițial, la acești pacienți NAT a fost cuprins între 6 și 18), la trei pacienți, la sfârșitul studiului n-au fost observate articulații tumefiate (inițial, la acești pacienți NAT a fost 8, 15 și 19).

***Dinamica activității bolii (indicele DAS28).*** La pacienții care au administrat monoterapie cu MT, pe parcursul studiului activitatea AR evident a scăzut: 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 includerea în studiu, la majoritatea pacienților (la 27) din acest grup a fost o activitate înaltă a AR ( $DAS28 > 3,7$ ). Excepție au făcut doar 2 pacienți, la care inițial s-a urmărit activitate moderată a maladiei ( $DAS28 > 2,4 - < 3,7$ ). Spre sfârșitul studiului, activitate înaltă a rămas doar la 5 (10%) pacienți din acest grup (la 3 - în legătură cu ineficacitatea, la 2 - din cauza reacțiilor adverse). Activitate moderată a rămas la 20 (40%) pacienți. Spre sfârșitul studiului, activitate mică ( $DAS28 > 1,6 - < 2,4$ ) s-a evidențiat la 21 (42%) pacienți din grupul cu administrarea monoterapiei cu MT. Remisiune clinică a AR ( $DAS28 < 1,6$ ) s-a dezvoltat la 4 (8%) pacienți.

***Dinamica statusului funcțional.*** În perioada de supraveghere a pacienților din grupul monoterapiei 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 tulburări funcționale minimale (valori de HAQ 0 - 1,0), 18 pacienți (36%) - tulburări moderate (valori de HAQ de la 1,1 până la 2,0) și 16 (32%) pacienți au avut tulburări funcționale evidente (valori de HAQ de la 2,1 până la 3,0).

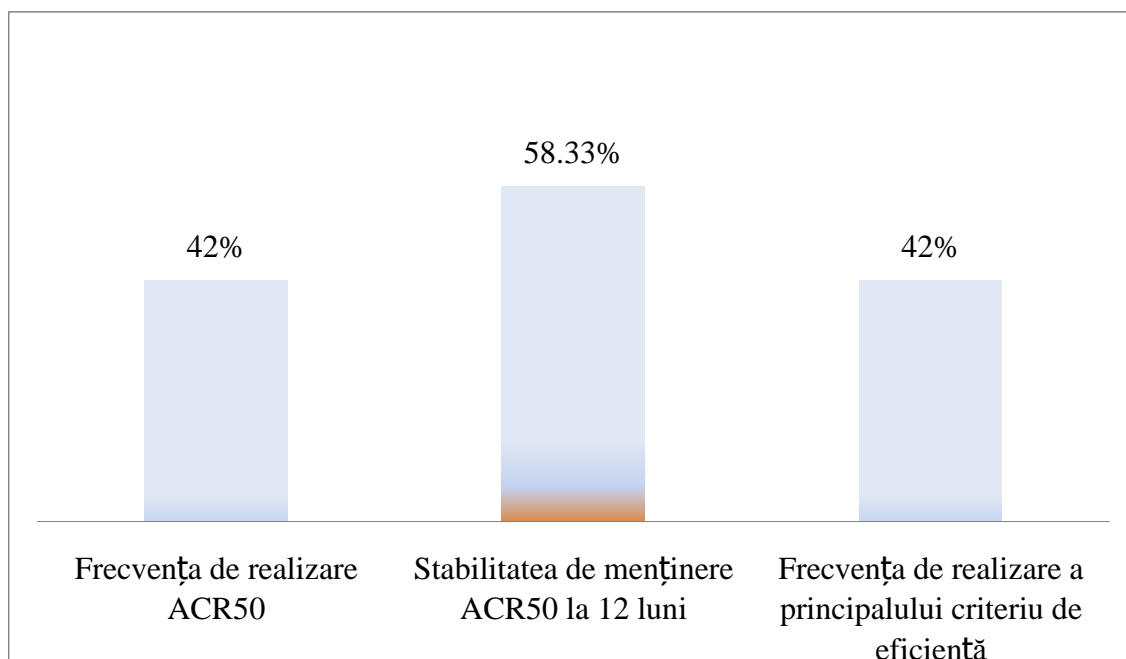


Fig. 3.1. Aprecierea eficacității monoterapiei cu metotrexat (%)

### 3.2. Aprecierea eficacității terapiei combinate Metotrexat cu Sulfasalazină

**Analiza eficacității în contingentul de pacienți selectați după corespunderea tratamentului.** Spre sfârșitul studiului, efectul clinic veridic (ACR50) a fost marcat la 32 din 50 (64%) de pacienți care au administrat terapie combinată MT+SLZ. Printre pacienții la care s-a atins efectul clinic veridic (ACR50) stabilitatea acestuia pe parcursul a 12 luni de studiu (în lipsa fenomenelor nedorite care au necesitat corecția tratamentului) s-a urmărit la 26 din 32 (81,25%) de pacienți. La acești 26 de pacienți, 50% ameliorare conform criteriilor ACR, s-a notat în timpul fiecărei vizite. Astfel, criteriul de bază al eficacității în acest studiu a fost atins la 26 din 50 (52%) de pacienți, în urma administrării tratamentului combinat MT+SLZ. În grupul cu administrarea de monoterapie 20% de ameliorare după criteriile ACR au fost atinse la 10 (20%) pacienți, 70% de ameliorare – la 5 (10%) pacienți, lipsa ameliorării a fost notată la 3 (6%) pacienți. Criteriilor de remisiune clinică după criteriile ARA corespundeau 5 (10%) pacienți care au administrat tratament combinat MT+SLZ.

**Dinamica indicilor clinici și de laborator.** În grupul cu administrare de MT+SLZ, în decurs de 12 de luni de studiu s-a depistat o dinamică pozitivă a redorii matinale, gravitatea sindromului algic a scăzut semnificativ, numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, cât și markerii nespecifici ai inflamației s-au redus substanțial.

NAD mediu a scăzut de la 22,0 (9,0-37,0) la 10,0 (0-35) ( $p < 0,001$ , criteriul Wilcoxon). Până la sfârșitul studiului, la 5 pacienți NAD nu depășea 5, la 4 a fost egal cu 1 (inițial, la acești pacienți NAD a fost, respectiv, 10 și 14). Spre sfârșitul studiului, la un pacient nu au fost

depistate articulații dureroase (inițial la acest pacient au fost observate 28 de articulații dureroase). Numărul mediu de articulații tumefiate a scăzut de la 15,0 (7,0-26,0) la 5,0 (0-24,0) ( $p < 0,001$ , criteriul Wilcoxon). La 11 pacienți tratați cu MT+SLZ, la sfârșitul studiului NAT nu a depășit 4, la cinci dintre ele a scăzut la 1 (inițial, la acești pacienți NAT a fost cuprins între 6 și 18), la 5 pacienți, la sfârșitul studiului, articulații tumefiate n-au fost observate (inițial, la acești pacienți NAT a fost, respectiv, 8, 15 și 19).

În timpul studiului, la pacienții care au primit tratament combinat MT+SLZ, au scăzut în mod semnificativ valorile medii de VSH, de la 37,0 (10,0-65,0) la 12,0 (5,0-40,0) mm/oră și a PCR 48,0 (0,0-96,0) la 12,0 (0,0-24,0) ( $p < 0,001$ , criteriul Wilcoxon). La 18 (36%) pacienți, VSH a revenit la normal până la sfârșitul studiului.

***Dinamica activității bolii (indicele DAS28).*** La pacienții care au administrat 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) ( $p < 0,001$ , criteriul Wilcoxon). La includerea în studiu la majoritatea pacienților din acest grup a fost activitate înaltă a AR ( $DAS28 > 3,7$ ). Excepție au făcut doar 3 pacienți, la care inițial s-a urmărit activitate moderată a maladiei ( $DAS28 > 2,4 - < 3,7$ ). Spre sfârșitul studiului, activitate înaltă a rămas doar la 3 (6%) pacienți din acest grup (la 1 în legătură cu ineficacitatea, la 2 – din cauza cu reacțiilor 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%) pacienți din grupul cu tratament combinat MT+SLZ. Remisiune clinică a AR ( $DAS28 < 1,6$ ) s-a dezvoltat la 6 (12%) pacienți.

***Dinamica statusului funcțional.*** În perioada de supraveghere a pacienților din grupul monoterapiei 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 tulburări funcționale minimale (valori de HAQ 0 – 1,0), 26 pacienți (52%) – tulburări moderate (valori de HAQ de la 1,1 până la 2,0) și 6 (12%) pacienți și au avut tulburări funcționale evidente (valori de HAQ de la 2,1 până la 3,0).

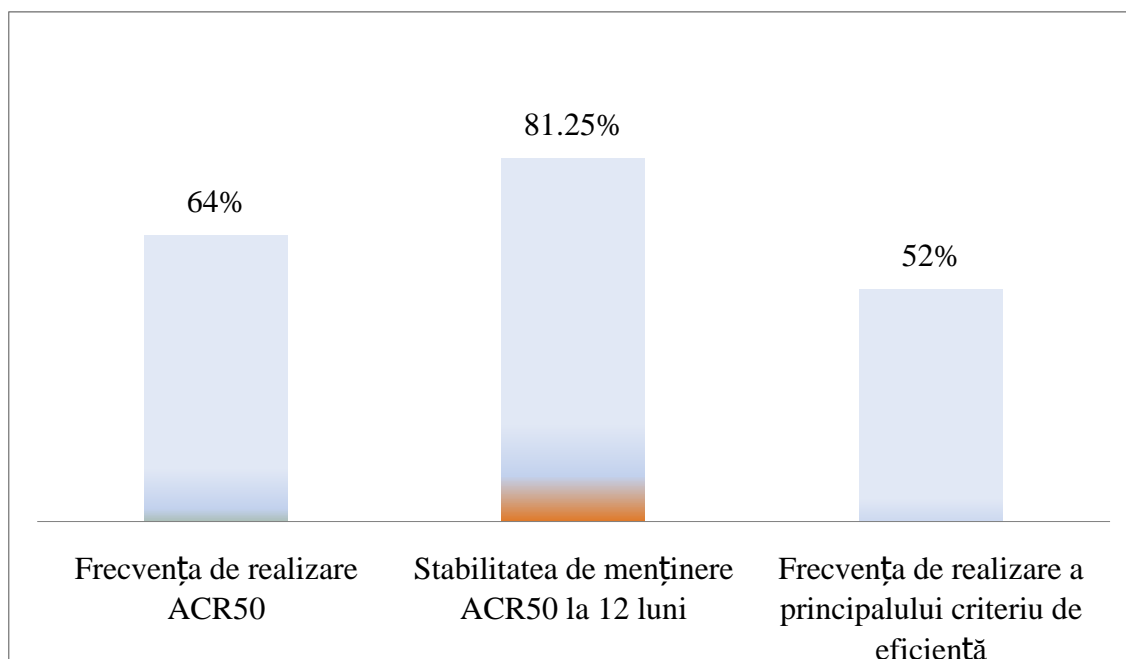


Fig. 3.2. Aprecierea eficacității tratamentului combinat MT+SLZ (%)

### 3.4. Aprecierea eficacității terapiei biologice cu Tocilizumab

**Aprecierea eficacității printre populația de pacienți selectați după corespunderea tratamentului.** Spre sfârșitul studiului prezent efectul clinic (ACR50) a fost relevant la 39 din 50 (78%) de pacienți, la care li s-au administrat tripla biologică cu TOC și au fost incluși în contigent după principiul corespunderii tratamentului. Persistența acestui efect, pe parcurs la 12 luni de studiu (lipsa reacțiilor adverse, care ar necesita corecția tratamentului), a fost urmărită la 37 de pacienți din 39 (la 94,87%). La acești 31 (62%) de pacienți, ameliorarea relativă (ACR50) a fost evidentă la fiecare vizită pe parcursul a 12 luni. La ceilalți 6 pacienți (12%), efectul după criteriile ACR nu a fost constant pe parcursul a 12 luni.

**Dinamica indicilor clinici și de laborator.** La pacienții cărora li s-a administrat terapie biologică cu TOC, peste 12 luni de tratament s-a evidențiat un efect clinic pronunțat care a fost însoțit de scăderea redorii matinale, a sindromului algic, a numărului de articulații dureroase și tumefiate și scăderea indicilor de laborator ai inflamației.

Astfel, mediana numărului articulațiilor dureroase s-a micșorat de la 22,0 (8,0-36,0) la 9,0 (0-32,0) ( $p < 0,001$ , criteriul Wilcoxon). La 11 din 50 de pacienți spre sfârșitul studiului NAD nu a depășit 5, la 4 pacienți NAD s-a micșorat până la 1 (inițial, NAD la pacienți constituia de la 8 la 32), încă la 3 pacienți NAD s-a micșorat la 0 (inițial NAD la acești pacienți a fost de la 14 la 28).

Mediana numărului articulațiilor tumefiate la pacienții care au administrat terapie biologică cu TOC s-a micșorat de la 15,0 (7,0-29,0) până la 4 (0-10) ( $p < 0,001$ , criteriul Wilcoxon). La 2 pacienți, NAT, s-a micșorat până la 1 (inițial la acești pacienți NAT a constituit

11 și 20), la 5 pacienți NAT s-a micșorat până la 0 (inițial la acești pacienți NAT a fost de la 7 la 22).

Mediana VSH s-a micșorat de la 29 (7,0-60) până la 14 (4,0-55) mm/h și a PCR de la 96,0 (12,0-124,0) până la 12,0 (0,0-48,0) ( $p < 0,001$ , criteriul Wilcoxon). Spre sfârșitul studiului la 31 pacienți (79,48%) care au administrat terapie biologică cu TOC, s-au observat indicatori normali ai VSH.

**Dinamica activității bolii (indicele DAS28).** Activitatea AR, apreciată după indicele DAS28, în grupul cu administrarea de 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 a majorității pacienților (37) din acest grup activitatea AR a fost crescută ( $DAS28 > 3,7$ ). Activitatea moderată a fost constatată numai la 11 pacienți. Spre finalul studiului activitatea crescută persista numai la 1 pacientă (2%) ca rezultat al reacțiilor adverse. Activitatea 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 realizată la 19 (38%) pacienți.

**Dinamica statusului funcțional.** Pe parcursul studiului, la pacienții care administrau 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%) pacienți acestea au fost moderate (valorile HAQ de la 1,1 la 2,0) și numai la 2 paciente – marcate (valorile HAQ 2,5).

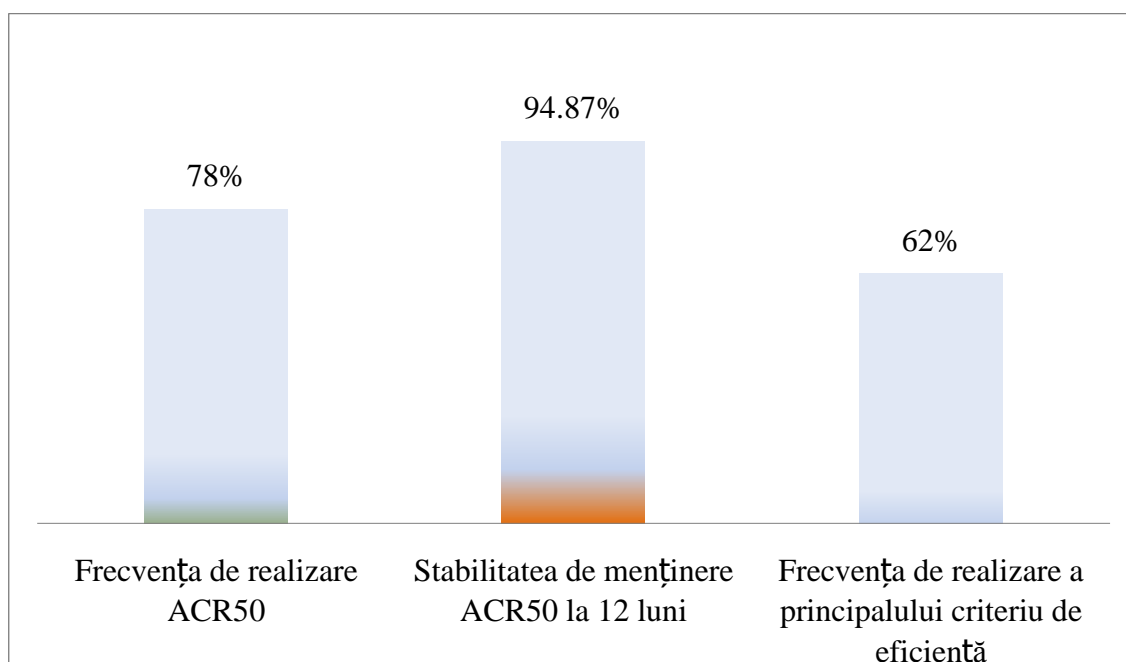


Fig. 3.3 Aprecierea eficacității terapiei biologice cu TOC

#### **4. CARACTERISTICELE COMPARATIVE ALE FRECVENȚEI ATINGERII EFECTULUI CURATIV AL MONOTERAPIEI CU METOTREXAT COMPARATIV CU COMBINAȚIA CU SULFASALAZINĂ ȘI MONOTERAPIE TOCILIZUMAB**

##### **4.1. Comparația frecvenței atingerii obiectivului primar la pacienții selectați în conformitate cu tratamentul efectuat**

Principalul criteriu de eficacitate în acest studiu (rezistența efectului semnificativ clinic) a fost realizat, în total, la 31 din 50 (62%) de pacienții tratați cu terapie biologică TOC, la 21 din 50 (42%) pacienți tratați cu MT în monoterapie și la 26 din 50 (52%) tratați cu asociere MT+SLZ ( $p < 0,05$ ; metoda bilaterală Fisher). Deci, administrarea terapiei biologice cu TOC a avut un efect semnificativ clinic ( $ACR > 50$ ), care s-a păstrat constant în intervalul 12 luni și s-a dezvoltat semnificativ mai frecvent decât cu MT sau MT+SLZ.

Componentele aparte, incluse în definiția de obiectivul principal de eficacitate, la pacienții din grupurile diferite de tratament nu diferă după frecvență. Spre sfârșitul studiului un efect semnificativ clinic ( $ACR_{50}$ ) a fost observat la 39 din cei 50 (78%) de pacienți care au primit terapie biologică cu TOC, la 21 din 50 (42%) de pacienți tratați cu MT în monoterapie și la 32 din 50 (64%) tratați cu asociere MT+SLZ ( $p < 0,01$ ; metoda bilaterală Fisher). Printre pacienții la care a fost efect semnificativ clinic ( $ACR_{50}$ ), stabilitatea acestui efect în timp de 12 luni de studiu (în absența evenimentelor adverse care necesită corecția tratamentului) a fost observată la 37 din 39 (94,87%) de pacienți tratați cu terapie biologică TOC, și numai la 6 din 21 (28,57%) de pacienți tratați în monoterapie cu MT și la 26 din 32 (81,25%) tratați cu combinația MT+SLZ ( $p < 0,01$ , metoda bilaterală Fisher).

##### **4.2. Comparația criteriilor suplimentare de eficacitate**

Statistic, au fost depistate diferențe evidente în privința frecvenței de dezvoltare a ameliorării după criteriile  $ACR_{20}$  la pacienți din diferite grupuri, ameliorare de 20% s-a observat la 2 (4%) pacienți care au primit terapie biologică cu TOC, la 6 (12%) bolnavi care au primit monoterapie cu MT și la 10 (20%) - cu MT+SLZ (cu diferențe semnificative,  $p = 0,005$ ; metoda bipolară Fisher).

În același timp, ameliorare  $ACR_{70}$  s-a constatat la 8 (16%) pacienți care au primit terapie biologică cu TOC, la 4 (8%) pacienți care au primit monoterapie cu MT și la 5 (10%) care au administrat MT+SLZ (diferențe semnificative,  $p = 0,02$ ; metoda bipolară Fisher).

Remisiunea clinică ( $DAS_{28} < 1,6$ ) la 12 luni de cercetare s-a dezvoltat la 19 (38%) pacienți care au primit terapie biologică cu TOC și numai la 4 (8%) pacienți care au primit monoterapie MT și la 5 (10%) cu combinație MT+SLZ (diferențele semnificative,  $p = 0,02$ ; metoda bipolară Fisher); criteriilor de remisiune clinică după ARA au corespuns 27 (54%) pacienți care au primit terapie biologică cu TOC, 8 (16%) pacienți care au primit monoterapie

MT și 10 (20%) cu combinație MT+SLZ cu diferențe semnificative,  $p = 0,0024$  (metoda bipolară Fisher).

Activitatea AR, apreciată după indicele DAS28, în grupul cu administrarea 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 a majorității pacienților (37) din acest grup activitatea AR a fost crescută ( $DAS28 > 3,7$ ). Activitatea moderată a fost constatată numai la 11 pacienți. Spre finalul studiului activitatea crescută persista numai la 1 pacientă din 37. Activitatea moderată ( $DAS28 > 2,4 - < 3,7$ ) persista la 11 (22%) pacienți. Activitate scăzută spre sfârșitul studiului ( $DAS28 > 1,6 - < 2,4$ ) în acest grup a fost realizată la 19 (38%) pacienți.

La 19 (38%) pacienți s-a determinat remisiune clinică ( $DAS28 < 1,6$ ). La toți acești pacienți remisiunea clinică medicamentos indusă s-a menținut pe parcursul studiului și după finalizarea lui ( $> 1$  an, termenul maxim de supraveghere 3 ani).

La pacienții care au administrat monoterapie cu MT, pe parcursul studiului activitatea AR evident a scăzut: 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 includerea în studiu, la majoritatea pacienților (la 27) din acest grup a fost activitate înaltă a AR ( $DAS28 > 3,7$ ). Excepție au făcut doar 2 pacienți, la care inițial s-a urmărit activitate moderată a maladii ( $DAS28 > 2,4 - < 3,7$ ). Spre sfârșitul studiului, activitate înaltă a rămas doar la 5 (10%) pacienți din acest grup. Activitate moderată a rămas la 20 (40%) pacienți. Spre sfârșitul studiului, activitate mică ( $DAS28 > 1,6 - < 2,4$ ) s-a urmărit la 21 (42%) pacienți din grupul cu administrarea monoterapiei cu MT. Remisiunea clinică a AR ( $DAS28 < 1,6$ ) s-a dezvoltat la 4 (8%) pacienți.

La pacienții care au administrat tratament combinat MT+SLZ, pe parcursul studiului activitatea AR evident a scăzut: mediana indicelui DAS28 s-a micșorat de la 4,7 (3,7-6,5) până la 3,1 (1,0-6,1) ( $p < 0,001$ , criteriul Wilcoxon). La includerea în studiu la majoritatea pacienților (la 21) din acest grup a fost activitate înaltă a AR ( $DAS28 > 3,7$ ). Excepție au făcut doar 3 pacienți, la care inițial s-a urmărit activitate moderată a maladii ( $DAS28 > 2,4 - < 3,7$ ). Spre sfârșitul studiului, activitatea înaltă a rămas doar la 3 (6%) pacienți din acest grup. Activitate moderată a rămas la 12 (24%) pacienți. Spre sfârșitul studiului activitate mică ( $DAS28 > 1,6 - < 2,4$ ) s-a urmărit la 29 (58%) pacienți din grupul cu administrarea terapiei combinate MT+SLZ. Remisiunea clinică a AR ( $DAS28 < 1,6$ ) în acest grup s-a dezvoltat la 5 (10%) pacienți.

La compararea intergrupală a dinamicii indicilor clinici și de laborator s-au determinat diferențe semnificative, statistic importante între grupurile de tratament în cadrul categoriilor: durerea articulară SVA, mm; aprecierea sănătății de către bolnav - SVA, mm; aprecierea activității bolii de către medic - SVA, mm; HAQ (puncte); DAS28.

#### 4.4. Evaluarea progresiei semnelor radiologice de distrucție articulară

Evaluarea progresiei semnelor radiologice de distrucție a articulațiilor a fost realizată după metoda lui Sharp/van der Heijde (metoda modificata lui Sharp) la toți pacienții incluși în studiu. Au fost evaluate radiografiile mâinilor și plantelor pacienților care au primit tratamentul studiat cel puțin 9-12 luni. Analiza rezultatelor a fost efectuată după principiul corespunderii tratamentului. Aprecierea radiologică în grupul cu terapie biologică TOC a fost realizată la 47 din cei 50 de pacienți incluși în analiza eficacității. Aprecierea radiologică în grupul cu monoterapie cu MT a fost efectuată la 40 din 50 pacienți incluși în analiza eficacității. Aprecierea radiologică în grupul cu tratament combinat MT+SLZ a fost efectuată la 41 din 50 de pacienți incluși în analiza eficacității. În timpul cercetării (12 luni) numărul eroziunilor și diminuarea fantelor articulare a scăzut atât la bolnavii care se aflau la tratament cu terapie biologică TOC, cât și la bolnavii cu monoterapie cu MT sau tratament combinat MT+SLZ. În timpul cercetărilor în toate grupurile indicele median al eroziunilor a scăzut cu un punct. Indicele median al diminuării fantei articulare a scăzut cu 8 puncte la grupul de pacienți cu terapie biologică TOC și cu 6 puncte la grupul de pacienți cu monoterapie cu MT sau combinat MT+SLZ. Mediana indexului total a scăzut cu 10 puncte la pacienții, care se aflau la tratament cu terapie biologică TOC și numai cu 6,5 puncte la bolnavii care administrau în monoterapie MT sau combinație MT+SLZ. În compararea dinamicii eroziunilor, numărului fantelor articulare îngustate și numărului total al pacienților aflați la tratament, nu s-au determinat modificări. Așadar, din cercetare rezultă, că scăderea a eroziunilor cantitativă timp de 12 luni este semnificativă. Notarea manifestărilor distructive progresive ale articulațiilor afirmate radiologic s-a stabilit prin metoda Sharp van der Heijde, demonstrând modificări semnificative statistice între grupul terapie biologică TOC *versus* monoterapie MT sau combinație MT+SLZ.

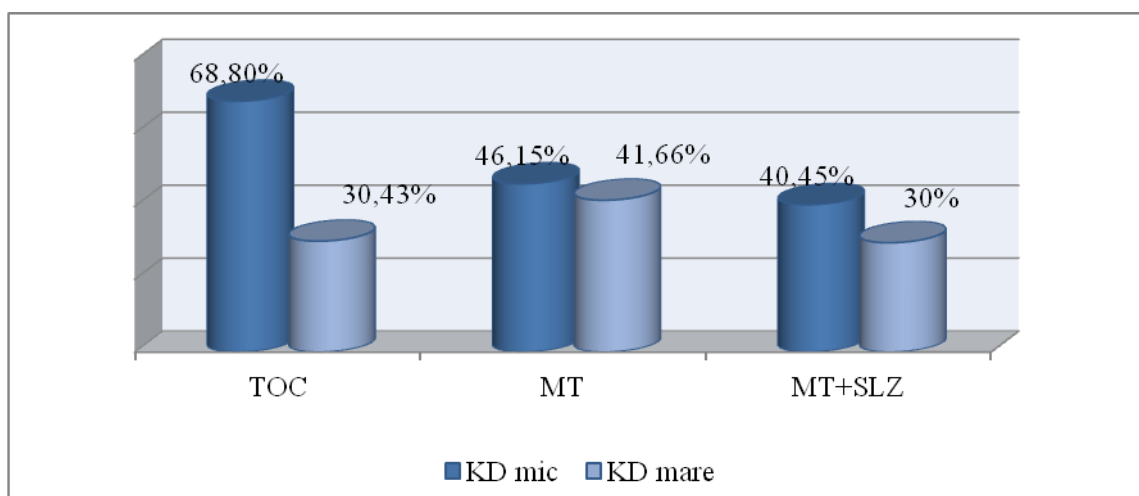


Fig. 4.4.1 Dinamica coeficientului de distrucție articulară (KD) în urma tratamentului administrat



## 5. TOLERANȚA COMPARATIVĂ A TRATAMENTULUI CU METOTREXAT, METOTREXAT CU SULFASALAZINĂ ȘI A TOCILIZUMABULUI

Reacții adverse (RA) s-au înregistrat în toate 3 grupuri, dar într-un număr diferit. Așa, în grupul de bolnavi cu terapie biologică TOC s-a determinat 39 RA, pe când la cei cu monoterapie MT – 65 RA, iar la cei cu combinație MT+SLZ – 77, cu o diferență statistic semnificativă ( $p < 0,001$ ). RA legate de tratamentul studiat s-au determinat la 8 pacienți din grupul cu terapie biologică TOC (16%), la 12 (24%) pacienți cu monoterapie MT și la 16 (32%) bolnavi cu MT+SLZ. Astfel, legătura cu tratamentul a determinat prin studierea clinică individuală o toleranță net superioară a terapiei biologice TOC *versus* monoterapie MT sau combinație MT+SLZ. Toleranța la terapia biologică TOC s-a dovedit a fi mult mai bună decât la monoterapie cu MT sau MT+SLZ.

RA (inclusiv și greața în zilele de administrare a MT sau MT+SLZ) care nu au necesitat excluderea tratamentului în studiu s-au determinat în toate grupurile [la 5 (10%) pacienți cu terapie biologică TOC, la 9 (18%) pacienți cu monoterapie MT și la 11 (22%) cu MT+SLZ]. Cele mai frecvente reacții adverse erau din partea tractului gastrointestinal, hepatobiliare și infecții. RA din partea tractului gastrointestinal s-au constatat la 10 (20%) pacienți din grupul cu terapie biologică TOC, la 16 (32%) pacienți cu monoterapie MT și 19 (38%) cu MT+SLZ. La pacienții cu terapie biologică TOC ceva mai rar s-a înregistrat și greață. Dacă în loturile cu monoterapie MT sau MT+SLZ greața s-a înregistrat la 12 și 15 pacienți corespunzător, atunci în grupul cu terapie biologică TOC s-a întâlnit doar la 6 pacienți. La apariția grețurilor pacienților cu monoterapie MT li se administra acid folic câte 1-2 mg pe zi, cu excepția zilelor de administrare a MT. Intensitatea grețurilor scădea și pacienții combăteau RA. În două cazuri, la pacienții cu monoterapie MT, din cauza grețurilor intense s-a diminuat doza MT cu 2,5 mg pe săptămână.

RA hepatobiliare s-au înregistrat la 7 pacienți din grupul cu tripla terapie și la 23 cu monoterapie MT și 21 cu MT+SLZ. La majoritatea pacienților, RA sunt determinate de creșterea ALAT în sânge. La pacienții cu terapie biologică TOC, creșterea ALAT s-a determinat în 3 cazuri, în același timp creșterea asociată ALAT, ASAT și GGTP doar în 2 cazuri. În acest grup creșterea bilirubinei s-a înregistrat la 1 pacient. În același timp, la pacienții cu monoterapie cu MT, în 4 cazuri s-a constatat creșterea izolată ALAT și în 7 cazuri creșterea concomitentă a ALAT și ASAT. Iar la unul din acești pacienți s-a determinat creșterea și de bilirubină, iar la altul creșterea și de GGTP. La pacienții cu terapie combinată MT+SLZ, în 7 cazuri s-a constatat creșterea izolată ALAT și în 8 cazuri creșterea concomitentă a ALAT și ASAT. La 6 din acești pacienți s-a determinat și creșterea de bilirubină, iar la altul - și creșterea de GGTP. Creșterea transaminazelor, de mai mult de 2 ori depășind norma, s-a constatat la 5 pacienți cu terapia

biologică TOC, la 4 pacienți cu monoterapie MT și la 7 cu MT+SLZ. În aceste cazuri, regimul de dozare a preparatelor nu a fost modificat. La tratamentul cu MT s-a adăugat acid folic în doză de 1-2 mg/24ore, cu excepția zilelor de administrare a MT. Peste 2 săptămâni s-a efectuat controlul biochimic al sângelui.

Creșterea ALAT cu depășirea de 2 ori a normei s-a constatat la 3 pacienți din grupul cu terapie biologică TOC, și la 7 pacienți cu monoterapie MT sau MT+SLZ. În aceste cazuri MT era exclus pentru 2 săptămâni. Decizia de a reintroduce MT în tratament se lua după controlul zilnic de laborator. Dacă se reintroducea MT doza era micșorată cu 2,5 mg decât cea anterioară (dar nu mai mică de 7,5 mg/săptămână). La tratament se adăuga acid folic în doză de 1-2 mg/24ore.

În toate cazurile, creșterea transaminazelor, cu excepția hepatitelor medicamentoase, a dus la administrarea acidului folic, iar în caz de necesitate, amânarea de scurtă durată a MT ducea la normalizarea ALAT în sânge.

Schimbarea de scurtă durată a regimului de dozare (nu mai mult de 2 săptămâni) în legătură cu RA a fost necesară la 3 (6%) pacienți cu terapie biologică TOC, la 8 (16%) pacienți cu monoterapie MT și 10 (20%) cu terapie combinată MT+SLZ. Modificarea de scurtă durată a regimului de administrare a tratamentului a fost necesar la pacienții cu grețuri, diaree, la creșterea transaminazelor, bilirubinei sau creatininei, în caz de acutizarea infecției cronice sau în ulcer duodenal.

Infecții s-au înregistrat la 3 (6%) pacienți din grupul cu terapie biologică TOC, la 12 (24%) pacienți cu monoterapie MT și la 9 (18%) cu MT+SLZ. La pacienții cu terapie biologică TOC s-au determinat următoarele infecții: acutizarea otitei cronice, acutizarea pielonefritei cronice. Aceste infecții nu au fost grave, au fost tratate cu antibiotice pe o durată de 7-14 zile, și nu au necesitat sistarea pacienților din cadrul cercetării.

La bolnavii cu monoterapie MT sau combinată MT+SLZ s-au constatat următoarele infecții: pneumonie, bronșită acută, otită purulentă, herpes simplex recidivant. Pneumonia și bronșita acută au apărut la pacienți în prima lună de cercetare. Pe fondalul de tratamentului cu antibiotice aceste patologii s-au vindecat. La pacienții cu herpes zoster recidivant s-a administrat aciclovir, MT sau MT+SLZ au fost amânate, în administrarea lor în continuare recidivele herpesului au încetat. Infecția căilor respiratorii superioare nu a fost severă. Pacienții au primit antibiotice 5-7 zile. MT sau MT+SLZ au fost anulate pe o perioadă de 2 săptămâni. După întrerupere, doza MT a fost scăzută - într-un caz de la 15 mg până la 12,5 mg pe săptămână, în altul - de la 12,5 mg până la 10 mg.

Au fost evidențiate cazuri unice de reacții adverse hematologice. Acestea au fost urmărite la 3 (6%) din pacienți, cărora li s-a administrat terapie biologică TOC, și la 2 pacienți (4%) care

au primit monoterapie cu MT și la 6 (12%) pacienți cu MT+SLZ (cu diferențe statistice semnificative după metoda dubla Fisher 0,002). În grupul unde s-a administrat terapie biologică TOC au fost depistate 2 cazuri de anemie și un caz de leucopenie. Doi pacienți au dezvoltat anemie ușoară (Hb=80g/l și 86g/l) și leucopenie ( $L=2,8 \times 10^9/l$ ). Tot în aceste 2 cazuri terapie biologică TOC s-a anulat timp de 2 săptămâni, între timp la acești pacienți era colectat sânge și monitorizată în evoluție hemoleucograma, care a prezentat o dinamică pozitivă în privința indicilor de Hb și leucocite. Tratamentul ulterior a fost preluat fără scăderea dozei. La pacientul cu anemia ușoară izolată (Hb=100g/l), doza de MT a fost micșorată cu 2,5 mg/săptămână și nu a fost crescută cu mai mult de 10 mg/săptămână; doza de MT în combinația MT+SLZ a fost micșorată până la 10mg/săptămână timp de 2 săptămâni; suplimentar a fost indicat acid folic în doze majore. În grupurile pacienților cu monoterapie MT sau MT+SLZ au fost evidențiate 3 cazuri de leucopenie ( $L \approx 2,8 \times 10^9/l$ ). În acest caz MT sau MT+SLZ au fost anulate dozele de MT timp de 2 săptămâni. Analizele efectuate ulterior au evidențiat o dinamică pozitivă în formula leucocitară. La reluarea tratamentului cu MT dozele au fost micșorate. Suplimentar în tratament s-a introdus acid folic 2mg/24h (excepție o făceau zilele când se administra MT). Toate reacțiile adverse hematologice au fost tranzitorii și nici într-un caz nu au persistat la întreruperea tratamentului.

Un pacient care a administrat terapie biologică TOC și trei care administrau monoterapie MT și MT+SLZ au semnalat creșterea creatininei (de la 110-112 mmol/l). În aceste cazuri doza de MT s-a micșorat cu 2,5-5 mg/săptămână (dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână), și la fiecare 2 săptămâni se efectuau analizele de laborator pentru observarea nivelului de creatinină. La toți bolnavii cu creșterea nivelului de creatinină în sânge, pe parcurs, modificările patologice au revenit la normal.

Reacțiile adverse care au cauzat întreruperea tratamentului au fost evidențiate la 4 pacienți, supuși terapiei biologice TOC, la 7 bolnavi care erau cu monoterapie MT și la 8 cu MT+SLZ (diferențele sunt semnificative,  $p=0,031$ , metoda dubla Fisher). Acestea au inclus toate RA, excepție făcând ulcerul duodenal și încă 6 cazuri de RA, care nu se includeau în grupul reacțiilor adverse severe, ce s-au urmărit la 2 pacienți cu monoterapie cu MT [(herpes simplex recidivant ( $n=1$ ) și bronșită acută ( $n=1$ )], 4 pacienți care au administrat terapie combinată [erupții alergice la LF ( $n=1$ ), formare de calcul renal ( $n=1$ ), distrofia retinei ( $n=1$ ).

Reacții adverse severe s-au evidențiat la 1 pacient (2%), care a administrat terapie biologică TOC; la 7 (14%) pacienți cu monoterapie MT și la 9 (18%) cu MT+SLZ (diferențele fiind semnificative,  $p=0,046$ , metoda dubla Fisher). În grupul pacienților cu administrarea de terapie biologică TOC a fost relevată distrofia retinei. În grupul pacienților cu administrarea monoterapiei cu MT sau MT+SLZ s-au evidențiat următoarele RA severe: limfom malign,

cancer stomacal și pulmonar, hepatită medicamentoasă, pneumonie, otită purulentă, care a necesitat spitalizarea, herpes zoster și fractura colului femural și tasare de vertebre (*Tabelul 5.1*). Toate RA severe sus menționate, cu excepția: cancerului gastric și pulmonar, fractura de col femural și tasarea de vertebre – s-au considerat a fi cauzate de terapia biologică TOC. Toți pacienții cu RA severe, cu excepția aceluia pacient cu ulcer duodenal, au fost excluși din studiu. Ulcerul duodenal s-a cicatrizat în decurs de 10 zile, timp în care s-a sistat tratamentul, adică 2 săptămâni, cât prevede protocolul de studiu.

Tabelul 5.1. Totalitatea generală a reacțiilor adverse în urma tratamentului administrat la pacienții incluși în studiu (%)

Indicii	MT (n=50)	MT+SLZ (n=50)	TOC (n=50)	P vs TOC
Nr. total al reacțiilor adverse (RA)	65	77	39	<0,001
Nr. bolnavilor cu RA	19 (38%)	24 (48%)	10 (20%)	<0,01
Nr. bolnavilor cu RA din tratamentul cercetat	12 (24%)	16 (32%)	8 (16%)	<0,01
Nr. bolnavilor cu RA severe	7 (14%)	9 (18%)	1 (2%)	<0,01
RA care au necesitat tratament suplimentar	12	16	5	<0,01
Nr. bolnavilor cu tratamentul anulat din cauza RA	9 (18%)	11 (22%)	5 (10%)	<0,01
Nr. bolnavilor la care tratamentul cercetat a fost anulat din cauza RA	7 (14%)	8 (16%)	1 (2%)	<0,01
Nr. bolnavilor la care a fost modificat tratamentul în urma RA	13 (26%)	11 (22%)	5 (10%)	<0,01

Tuberculoză pulmonară infiltrativă al lobului pulmonar superior stâng s-a dezvoltat la o pacientă cu AR seropozitivă (vechimea bolii de 10 luni, st. radiologic II, activitatea gr. III, noduli reumatoizi, IFA III). În timpul examinărilor, până a fi inclusă în tratament, au fost depistate afectări multiple ale articulațiilor, inclusiv radio-carpale bilateral și articulațiile mici ale mâinii și plantelor (NAD 36, NAT 10), prezent nodul subcutanat la nivelul articulației cotului stâng. DAS28 4,7; VSH 32mm/h; FR 1:160; Leucocite  $4,2 \times 10^9/l$ . Inițial nu au fost prezente acuze din partea sistemului respirator și modificări radiologice. În rezultatul randomizării studiului,

pacienta administra terapia cu MT, suplimentar s-a administrat nimesulid (200 mg/zi). Peste 10 luni de la inițierea tratamentului în cadrul examenului planic repetat la radiografia pulmonară s-a depistat tuberculoză infiltrativă al lobului pulmonar superior stâng (mycobacteria tuberculosis în sputa bolnavei nu a fost depistată). În această perioadă de timp pacienta avea evoluție pozitivă în privința AR. Tratamentul ulterior s-a anulat, pacienta a fost internată în clinică specializată, pentru tratamentul specific al tuberculozei.

## **6. ANALIZA TERAPIEI ANTI-IL-6 ȘI DMARD COMBinate ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ**

Artrita reumatoidă se consemnează printre maladiile cele mai enigmatice și cu un redutabil potențial invalidizant. Ca incidență, ea se plasează pe primele poziții în structura totală a maladiilor inflamatorii articulare și se constituie într-o problemă de importantă valență medico-socială nu doar pentru extincția majoră, ci în primul rând prin suferința enormă ce o provoacă celor afectați și prin invalidizarea lor precoce.

Studiul nostru este primul din țară consacrat analizei comparative de eficacitate și toleranței a terapiei biologice prin Tocilizumab și monoterapie cu MT sau tratament combinat MT+SLZ la pacienții cu AR. Pentru terapia de asociere, au fost alese două medicamente cele mai frecvent utilizate în tratamentul de bază al ARCa un tratament comparativ a fost utilizate MT în monoterapie, care este considerat unul dintre cele mai efective remedii anti-reumatice. În scopul de a obține un efect terapeutic maxim, la toți pacienții s-a crescut treptat doza de MT (până la un maxim care se tolera satisfăcător). Până la sfârșitul studiului doza medie de MT în grupurile studiate de pacienți au fost comparabile și au constituit 12,5-15 mg pe săptămână.

Rezultatele noastre au demonstrat că terapia biologică cu TOC este foarte eficientă în tratarea pacienților cu AR activă. O îmbunătățire semnificativă cu privire la criteriile ARA (ACR>50) la finalul studiului a fost observat la majoritatea pacienților care au primit Tocilizumab. Acest lucru este confirmat statistic și clinic prin dinamica pozitivă semnificativă aproape la toți indicatorii utilizați ai eficacității (durere, redoare, numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, activitatea AR, valoarea VSH, indicele funcțional HAQ) În plus, utilizarea terapiei biologice a anulat utilizarea simultană de GCS (de la 5,0 până la 1,0 mg) și la 76% pacienți care au anulat AINS.

Din cei 50 de pacienți randomizați cu terapie biologică TOC au finalizat tratamentul definitiv în cadrul studiului 50 de pacienți, 14 (28%) sunt la tratament continuu. În rezultatul actualului studiu (terminat în decembrie 2015, timpul mediu de administrare 12 luni, minim – 6 luni), la 13 din 14 bolnavi efectul final obținut se menține ferm: 6 bolnavi cu remisiune, 6 bolnavi cu ameliorare, un pacient prezintă ameliorare conform criteriilor ACR.

Remisiunea precoce persistentă obținută medicamentos s-a evidențiat la o pacientă timp de 1,5 ani, la 3 pacienți - timp de 2 ani, la o pacientă – 2,5 ani, la un bolnav – 3,5 ani. La 5 din 6 pacienți ai acestui lot s-a determinat un debut precoce al AR (în medie boala a persistat 0,69 ani). Încă la 6 pacienți pe parcurs a 0,5 – 2 ani de evidență medicală au persistat efectele pozitive obținute, constituind îmbunătățire pentru ACR50, iar la un pacient ACR20 a fost stabil (acest pacient a schimbat ulterior terapia biologică TOC pe LF).

În comparație cu terapia biologică cu TOC în monoterapia cu MT sau combinația MT+SLZ au fost stabilite diferențe semnificative în frecvența de realizare a unei îmbunătățiri semnificative (ACR>50), însă datele sunt mai rezervate în comparație cu terapia biologică (78% pacienți, <0,001). Acest efect clinic după 12 luni de tratament a fost observat numai la aproximativ 42% pacienți tratați în monoterapie cu MT și 64% în tratamentul combinat MT+SLZ (p<0,001). Așadar, din 50 de pacienți randomizați la monoterapie cu MT au finalizat tratamentul definitiv din cadrul studiului 50 de pacienți, iar 12 sunt la tratament continuu cu aceeași doză (la moment deținem informație doar despre acești 12 pacienți). În rezultatul actualului studiu (terminat în decembrie 2015, timpul mediu de administrare - 12 luni, timpul minim – 3 luni, maxim – 4 ani), la 10 din 12 bolnavi, efectul final obținut se menține ferm: un bolnav cu remisiune (timp de 4,5 ani), 4 bolnavi cu ameliorare, un pacient prezintă ameliorare conform criteriilor ACR50 (de la 3 până la 12 luni), iar la 5 bolnavi ACR20 de ameliorare. Efectul obținut către sfârșitul studiului, pe fondalul de monoterapie MT este următorul: s-a micșorat activitatea bolii la doi pacienți (inițial fiind îmbunătățirea stării cu 50%, iar spre sfârșit cu 20% după criteriile ACR, fiind la evidență timp de 6-12 luni).

Remisiunea clinică (DAS<1,6) la 12 luni de studiu la pacienții care au primit tratament biologic prin TOC a fost mai frecventă (la 19 paciente – 38%) decât la pacienții care au primit doar MT (8%) sau MT+SLZ (10%), fiind semnificativ statistic (p<0,01). Criterii mai “stricte” pentru remisiune clinică (ARA,1981) sunt, de asemenea, în concordanță cu un număr mare de pacienți care au primit terapie biologică (16%) decât MT în monoterapie (8%) sau combinația MT+SLZ (10%), iar diferențele și aici au fost semnificative (p<0,05). Astfel, din 50 de pacienți randomizați la tratament combinat cu MT+SLZ au finalizat tratamentul definitiv din cadrul studiului 50 de pacienți, iar 9 sunt la tratament continuu cu aceeași doză (la moment deținem informație doar despre acești 9 pacienți). În rezultatul actualului studiu (terminat în decembrie 2015, timpul mediu de administrare 12 luni, timpul minim – 3 luni, maxim – 2,8 ani), la 6 din 9 bolnavi, efectul final obținut se menține ferm: un bolnav cu remisiune (timp de 2,7 ani) și 5 bolnavi cu ameliorare, doi pacienți prezintă ameliorare conform criteriilor ACR50 (de la 2 până la 14 luni), iar la 3 bolnavi ACR20 de ameliorare. Efectul obținut către sfârșitul studiului, pe fondalul de tratament combinat cu MT+SLZ este: s-a micșorat activitatea bolii la cinci pacienți

(inițial fiind îmbunătățirea stării cu 50%, iar spre sfârșit cu - 20% după criteriile ACR, fiind la evidență timp de 6-12 luni).

Rezultatele acestor comparații statistice ar putea afecta faptul că studiul nostru a inclus relativ puține pacienți. Această limitare a fost din cauza dificultăților la colectarea pacienților (una din condițiile principale pentru includerea în studiul nostru a fost absența în trecut a folosirii adecvate a medicamentelor de bază utilizate în această cercetare, ce este rar întâlnit în practică).

Se pare semnificativ faptul că până la sfârșitul studiului, numărul mediu de articulații tumefiate în ambele grupuri de tratament a fost de 4. Astfel, de un număr relativ mic de articulații, rămase inflamate până la sfârșitul studiului, corespunde analiza eficacității adecvate a terapiei recomandate.

Printre factorii care pot influența la eficacitatea tipurilor comparate a tratamentului nu au fost observate diferențe în frecvența de realizare a criteriilor ACR>50 la pacienții cu vârstă mai tânără și mai avansată (au fost comparați pacienții cu vârsta până la 60 de ani și cei cu vârsta de 60 de ani și peste), la pacienții cu durată inițial mică și mai mare a bolii (durată AR<1 an și durată AR>1 an), la pacienții care au administrat sau nu GCS, precum și la pacienții cu diferite grade de distrucție articulară (KD<50 și KD>50).

În timpul perioadei de studiu, la pacienții din toate grupurile de tratament s-a îmbunătățit statutul funcțional. În același timp, în grupul cu terapie biologică TOC, indicele mediu HAQ a scăzut de la 1,5 până la 0, pe când în grupul cu monoterapie MT sau combinația MT+SLZ – de la 2,0 și 2,5 până la 1,0 puncte ( $p<0,005$ ). Numărul pacienților cu dereglarea stării funcționale minimă (HAQ 0-1,0), medie (HAQ 1,1-2,0) și exprimată (HAQ 2,1-3,0) la sfârșitul studiului în ambele grupuri a fost aproximativ similară.

Utilizarea tuturor tipurilor de terapie a redus doza medie zilnică a GCS de la 5,0 până la 2,5 mg, paralel s-a anulat AINS la 76% pacienți tratați cu terapie biologică și numai la aproximativ 50% tratați cu monoterapie MT sau combinație MT+SLZ (cu diferență semnificativă,  $p<0,05$ ). Astfel, au fost observate diferențe intergrupale în reducerea sindromului inflamator de către terapia biologică.

În acest studiu a fost efectuată analiza comparativă a progresiei semnelor radiologice de distrugere articulară la pacienți cu AR, tratați cu diferite terapii, care a demonstrat diferențe semnificative în efectul tratamentului asupra progresiei radiologice de distrugere articulară (metoda de evaluare Sharp/van Heijde) spre 12 luni. În ambele grupuri cu MT în timpul perioadei de studiu conținutul mediu de eroziune a scăzut cu 1 punct, pe când în grupul cu terapie biologică cu 2 puncte. La 47,0% pacienți tratați cu terapie biologică și la 33,3% pacienți tratați cu monoterapie MT sau combinație MT+SLZ ( $p<0,05$ ), nu a fost observată progresie de artrită erozivă.

Astfel, utilizarea tratamentului biologic prin agentul anti-IL-6 Tocilizumab poate fi recomandată pentru pacienții cu activitatea înaltă AR ca terapie de “primă linie”, ca o alternativă la monoterapia MT sau a terapiei combinate MT+SLZ, cu monitorizarea adecvată a tratamentului.

## **CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI**

### **Concluzii**

1. Administrarea tratamentului biologic prin agentul anti-IL-6 Tocilizumab a fost însoțită clinic de o evidentă dinamică pozitivă a tuturor simptomelor AR, activității bolii (scorul DAS28) și stării funcționale a bolnavilor (scorul HAQ).
2. Administrarea terapiei biologice prin TOC s-a caracterizat printr-o stabilitate semnificativă a efectului clinic (ACR>50): în perioada de 12 luni s-a menținut la 37 (94,87%) bolnavi, iar la cei care au primit monoterapie cu MT - doar la 21 din 36 (58,33%) bolnavi și cu tratament combinat MT+SLZ – la 26 din 32 (81,25%) ( $p<0,001$ ).
3. Terapia biologică cu TOC a demonstrat o mai mare eficacitate pentru restabilirea calității vieții decât monoterapia cu MT sau cea combinată MT+SLZ – indicele mediu HAQ a scăzut de la 1,5 până la 0, iar în grupul cu monoterapie MT sau cea combinată MT+SLZ – de la 2,0 și 2,5 până la 1 și 1,5 puncte ( $p<0,01$ ).
4. Reducerea scorurilor radiologice de afectare articulară a fost mai semnificativă pentru grupul cu terapie biologică cu TOC (KD redus la 68,8% pacienți), comparativ cu monoterapia MT (KD redus la 46,15% pacienți,  $p<0,01$ ) și terapia combinată MT+SLZ (KD redus la 45,45% pacienți).
5. Tratamentul biologic cu TOC a fost suportat mai bine decât monoterapia cu MT sau cea combinată MT+SLZ. Frecvența reacțiilor adverse care au necesitat întreruperea tratamentului a fost neînsemnată la bolnavii tratați cu TOC (4%) și cu o rată semnificativ mai mare în grupul cu monoterapie MT (14%) și MT+SLZ (16%) ( $p<0,05$ ).
6. Problema soluționată în teză a demonstrat că studiul randomizat, efectuat timp de 12 luni cu terapie biologică prin agent anti-IL-6 Tocilizumab a fost înalt efectiv la bolnavii cu AR de activitate înaltă. O ameliorare însemnată după criteriile Colegiului American al Reumatologilor (ACR>50) s-a obținut la 39 din 50 bolnavi (78%), inclusiv la 19 bolnavi (38%) s-a dezvoltat remisiunea clinică.



## RECOMANDĂRI PRACTICE

1. La bolnavii cu AR activă, administrarea tratamentului biologic prin TOC poate fi recomandată în calitate de primă linie.
2. Starea bolnavilor care administrează terapie biologică, cât și cea combinată MT+SLZ (rata efectului și suportării tratamentului) trebuie controlată o dată la 3 luni, iar indicii de laborator (hemoleucograma, analiza indicilor biochimici ai funcției ficatului și rinichilor) – lunar.
3. În cazul dezvoltării reacțiilor adverse (independent de reacțiile alergice), se recomandă temporar de micșorat doza MT (2,5-5 mg pe săptămână) sau întreruperea lui timp de 2 săptămâni, dar fără abandonarea tratamentului cu SLZ. În cazul reînțeleperii administrării MT se recomandă administrarea unei doze cu 2,5 mg mai mică decât cea precedentă, dar nu mai mică de 10 mg pe săptămână.
4. Drept criterii pentru administrarea terapiei biologice (agent anti-IL-6 Tocilizumab) sunt considerate: activitatea înaltă a procesului inflamator; implicarea altor organe și sisteme (manifestări extraarticulare); lipsa răspunsului la tratamentul cu MT monoterapie sau combinație MT+SLZ.

## BIBLIOGRAFIE

1. Groppa L., et al. Artrita reumatoidă la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2009.
2. Vremiș L. Artrita reumatoidă la bărbați. Teza de doctor în medicină. Chișinău, 2007.
3. Bykerk V., et al. Tocilizumab treatment in patient with rheumatoid arthritis and inadequate response to DMARDs and/or the inhibitors: act-sure final results. In: Ann Rheum Dis. 2011, vol. 70, Suppl. 3, p. 622.
4. Choy E. H., et al. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. In: Rheumatology (Oxford). 2005, vol. 44(11), p. 1414-1421.
5. Donahue K. E., et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. In: Ann Intern Med. 2008, vol. 148(2), p. 124-134.
6. Dougados M., et al. Tocilizumab plus methotrexate does not have superior clinical efficacy to tocilizumab alone in RA patient with inadequate response to methotrexate: 24 week results of the ACT-RAY. In: Ann Rheum Dis. 2011, vol.70, Suppl. 3, p. 73.
7. Felson D. T., et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. In: Arthritis Rheum. 2011, vol. 63(3), p. 573-586.
8. Fleischmann R., et al. Tocilizumab inhibits radiographic progression, improves physical function and gains efficacy over time: LITHE 2 year. In: Ann Rheum Dis. 2010, vol.69, Suppl. 3, p. 384.
9. Gaujoux-Viala C., 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, vol.69(6), p. 1004-1009.
10. Genovese M. C., 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, vol.58(10), p. 2968-2980.
11. Goekoop-Ruiterman Y. P., et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. In: *Ann Intern Med.* 2007, vol.146(6), p. 406-415.
  12. Goekoop-Ruiterman, Y. P., 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, vol. 52(11), p. 3381-3390.
  13. Goodson N. J., et al. Rheumatoid factor, smoking, and disease severity: associations with mortality in rheumatoid arthritis. In: *J Rheumatol.* 2008, vol.35(6) p.945-949.
  14. Grigor C., et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. In: *Lancet.* 2004, vol.364(9430), p. 263-269.
  15. Haagsma C. J., et al. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. In: *Br J Rheumatol.* 1997, vol. 36(10), p. 1082-1088.
  16. Hoekstra M., et al. Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: a pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis. In: *J Rheumatol.* 2006, vol. 33(3), p. 481-485.
  17. Graeme Jones and Elena Panova. New insights and long-term safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. In: *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018; vol. 10(10): 195–199.
  18. Sanmartí R, et al. Tocilizumab in the treatment of adult rheumatoid arthritis. In: *Immunotherapy.* 2018 vol.1;10(6):447-464.
  19. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid . *Drugs.* 2017 Nov;77(17):1865-1879.
  20. Groppa L., et al. *Reumatologie și Nefrologie.* Chișinău, Tipografia Centrală, 2018, 544 p.
  21. Andrea R-R., et.al A Review of Recent Advances Using Tocilizumab in the Treatment of Rheumatic Disease. *Rheumatology and Therapy,* 2018 Jun; 5(1): 21–42.
  22. Leake I.. Tocilizumab or TNF inhibitors in RA? In: *Nature Reviews Rheumatology,* 2018, nr. 14, p. 384.

## LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

### 1. Articole în reviste științifice

1.1. în reviste din străinătate recunoscute

1.1.1. MOGÎLDEA, C., BUJOR, O., ș. a. Influența afectivității asupra comportamentului pacienților cu artrita reumatoidă. În: *Buletinul Asociației Balint*. București, România, 2017, vol. XX, nr. 77, pp. 8-14. ISSN 1454-6051

1.2. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:

- categoria B

1.2.1. BUJOR, O., GROPPA, L. Aprecierea impactului asupra calității vieții al monoterapiei cu metotrexat comparativ cu combinația metotrexat și sulfasalzină și tratamentul biologic anti-IL6 la bolnavii cu artrita reumatoidă. În: *Moldovan Journal of Health Sciences*. Chișinău, vol.17, 3/2018, pp. 31-43. ISSN 2345-1467.

1.2.2. BUJOR, O. Eficiența radiologica a terapiei biologice prin agentul anti IL-6 Tocilizumab, comparativ cu monoterapia Metotrexat și combinația Metotrexat+Sulfasalazina la bolnavii cu artrită reumatoidă. Al III-lea Congres Național al medicilor interniști din Republica Moldova cu participare internațională. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2017, 3(73), pp. 74-76. ISSN 1729-8687.

1.2.3. BUJOR, O. Eficiența comparativa a tratamentului biologic cu Tocilizumab la bolnavii cu artrită reumatoidă. Al III-lea Congres Național al medicilor interniști din Republica Moldova cu participare internațională. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2017, 3(73), pp. 76-78. ISSN 1729-8687.

1.2.4. GROPPA, L., BUJOR, O. Tripla terapie cu metotrexat, leflunomid și sulfasaliză la pacienții cu artrită reumatoidă. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017, 3(55), pp. 86-92. ISSN 1857-0011

1.2.5. GROPPA, L., BUJOR, O. Aprecierea impactului asupra calității vieții al triplei terapii combinate cu metotrexat, leflunomid și sulfasalazină la bolnavii cu artrită reumatoidă. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017, 3 (55), pp. 97-101. ISSN 1857-0011

### 2. Teze în culegeri științifice

2.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

2.1.1. BUJOR, O. Eficacitatea clinică a terapiei biologice cu tocilizumab în comparație cu terapiile cu metotrexat și metotrexat și sulfasalazină în artrita reumatoidă. Al XXV-lea Congres Național de reumatologie, 11-13 octombrie 2018. În: *Romanian Journal of Rheumatology*. Poiana Brașov, România, 2018, vol. XXVII, Supplement, p. 52. ISSN 1843-0791

2.1.2. BUJOR, O. Influența tratamentului biologic prin tocilizumab asupra indicilor radiologici de distrucție articulară. Al XXV-lea Congres Național de reumatologie. În: *Romanian Journal of Rheumatology*. Poiana Brașov, România, 2018, vol. XXVII, Supplement, p. 51. ISSN 1843-0791

2.1.3. NISTOR, A., BUJOR, O. Debut atipic al poliartritei reumatoidale. Al XXIV-lea Congres Național de reumatologie, 4-7 octombrie 2017. În: *Romanian Journal of Rheumatology*. București, România, 2017, vol. XXVI, Suppl., 2017, pp. 68-69. ISSN 1843-0791

2.1.4. БУЖОР, О., ГРОППА, Л. Сравнительная характеристика эффективности сочетанной базисной терапии и биологических агентов в лечении ревматоидного артрита.

Тезисы VII съезда ревматологов России, 26-28 апреля 2017. В: *Научно-практическая ревматология*. Москва, Россия, 2017, 55 (2, прил.1), с. 23. ISSN 1995-4484.

2.1.5. BUJOR, O. et al. Efficacy of intrarticular infiltration of hyaluronic acid in patients with secondary osteoarthritis induced by rheumatoid arthritis and influence of this treatment on quality of life of patients. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 14-17 April 2016. In: *Osteoporosis International with other metabolic bone diseases*. Malaga, Spain, 2016, vol. 27, Suppl. 1, p. 960. ISSN 1433-2965

2.1.6. ГРОППА, Л., БУЖОР О. и др. Оценка эффективности внутрисуставных инфильтраций с гиалуроновой кислотой у пациентов с вторичным гонартрозом на фоне ревматоидного артрита и влияние данного лечения на качество жизни больных. III Евразийский Конгресс ревматологов, 26-27 мая 2016. В: *Аналитико-Информационный Бюллетень*. Минск, Республика Беларусь, 2016. Приложение, с. 106-107. ISSN 2219-6587.

2.1.7. GROPPA, L., BUJOR O. ș.a. Afectările oculare în cadrul artritei reumatoide. Al XXIII-lea Congres Național de reumatologie, 13-15 octombrie 2016. În: *Romanian Journal of Rheumatology*. București, România, 2016, vol. XXV, Suppl., p. 90-91. ISSN 1843-0791

2.1.8. GROPPA, L., BUJOR, O., USATÎI, R. ș.a. Aprecierea influenței tratamentului de fond asupra calității vieții pacienților cu artrită reumatoidă. Al XXII-lea Congres Național de reumatologie, 23-26 septembrie 2015, București. În: *Romanian Journal of Rheumatology*, 2015, vol. XXIV, Suppl. 2, p. 82. ISSN 1843-0791

2.1.9. GROPPA, L., BUJOR, O. ș.a. Registrul pacienților cu boli reumatice- noi perspective în managementul maladiilor reumatice în Republica Moldova. În: *Medicina Internă. Rezumate Congres Național de Medicina Internă*. Călimănești-Căciulata, România, 2013, vol. X, p. 117-118. ISSN 1220-5818

2.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

2.2.1. MOGÎLDEA, C., BUJOR, O. et al. Estimation of the influence on the behaviour of complex emotional experience of patients with rheumatic diseases. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. Chișinău, 2013, vol. 48, 3-Suppl., p. 113. ISSN 0041-6940 (SCOPUS).

2.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

2.3.1. GROPPA, L., NISTOR, A., USATÎI, R., BUJOR, O. Tratamentul afectărilor oculare în artrită reumatoidă. Al III-lea Congres Național al medicilor interniști din Republica Moldova cu participare internațională. 24-25 octombrie 2017. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2017, 3(73), pp. 134-135. ISSN 1729-8687.

2.3.2. GROPPA, L., BUJOR, O. ș. a. Influența tratamentului de fond combinat asupra statusului fizic al bolnavilor cu artrita reumatoidă. Conferința Națională în Medicină Internă în Republica Moldova cu participare internațională. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2011, 2(2), p. 39. ISSN 1729-8687.

## ADNOTARE

**Oxana Bujor. "Tratamentul de fond, calitatea vieții și prognosticul în artrita reumatoidă"**

**Teză de doctor în medicină. Chișinău, 2019.**

Lucrarea conține 139 pagini text de bază, fiind constituită din introducere, șase capitole, bibliografie (175 surse), 6 anexe, 18 tabele, 11 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 18 lucrări științifice, dintre care 6 articole.

**Cuvinte-cheie:** artrita reumatoidă, tratamentul biologic, agenții anti-IL-6, calitatea vieții.

**Domeniul de studiu:** reumatologie.

**Scopul studiului:** evaluarea eficienței și tolerabilității terapiei biologice cu tocilizumab, monoterapiei metotrexat și tratamentului combinat metotrexat și sulfasalazină, la bolnavii cu artrită reumatoidă și aprecierea impactului asupra calității vieții.

**Obiectivele studiului:** studierea eficacității și tolerabilității diferitor terapii de fond (biologică și standartă) în artrită reumatoidă, cât și impactul lor asupra calității vieții pacienților.

**Noutatea și originalitatea.** Pentru prima dată în Republica Moldova au fost efectuate studii adoptate pentru evaluarea (în aspect comparativ) a eficacității și tolerabilității terapiei biologice prin agent anti-IL-6 (tocilizumab), cu monoterapie metotrexat și combinație metotrexat și sulfasalazină la bolnavii cu artrită reumatoidă.

**Problema științifică** soluționată în teză constă în evaluarea eficacității și tolerabilității tratamentului biologic și combinat în cadrul artritei reumatoide.

**Semnificația teoretică** a lucrării a constat în relevarea eficacității și tolerabilității terapiei biologice și combinate în artrita reumatoidă.

**Valoarea aplicativă.** Este apreciată eficiența înaltă și stabilă a aplicării terapiei biologice prin tocilizumab la bolnavii cu artrită reumatoidă. A fost determinată tolerabilitatea satisfăcătoare a tocilizumabului la bolnavii cu artrită reumatoidă, ceea ce permite utilizarea lui în tratament de "prima linie" al artritei reumatoide. Aplicarea în comun a preparatelor metotrexat și sulfasalazină, la fel poate fi recomandată pentru tratamentul bolnavilor cu artrită reumatoidă activă în calitate de "prima linie" de terapie, cu condiția monitorizării adecvate a tratamentului.

**Rezultatele studiului au fost implementate** în secția artrologie a IMSP SCR, și expuse în cursurile pentru perfecționarea continuă a medicilor la disciplina reumatologie și nefrologie a Departamentului Medicină internă a IP USMF "Nicolae Testemițanu".

## АННОТАЦИЯ

**Оксана Бужор. «Базисное лечение, качество жизни и прогноз при ревматоидном артрите»**

**Докторская Диссертация. Кишинэу 2019**

Работа содержит 139 страниц основного текста, с последующим содержанием - введение, 6 глав, библиография, 6 приложений, 18 таблиц, 11 рисунка. Полученные результаты опубликованы в 18 научных работ, 6 из них статьи.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, биологическое лечение, агенты анти IL - 6, качество жизни.

**Область исследования:** ревматология

**Цель исследования:** оценка эффективности и переносимости лечения с тоцилизумабом (ТОЦ), монотерапией метотрексатом (МТ) и комбинированное лечение метотрексат и сульфасалазин (ССЗ) у больных с ревматоидным артритом (РА) и оценка влияния на качество жизни.

**Объектив исследования:** изучение эффективности и переносимости разных базисных препаратов (биологических и стандартных) при РА, а также их влияние на качество жизни.

**Новшество и оригинальность.** Впервые в Республике Молдова были проведены исследования для сравнительной оценки эффективности и переносимости биологического лечения анти IL -6 агентом (ТОЦ), с монотерапией МТ и комбинированным лечением МТ и ССЗ у больных с РА.

**Научная проблема** которая была решена в диссертации состоит в оценки эффективности и переносимости биологического и комбинированного лечения РА.

**Теоретическая значимость** работы состояла в выявлении эффективности и переносимости биологического и комбинированного лечения РА.

**Практическая значимость.** Оценено высокое и стабильное эффективность биологического лечения ТОЦ у больных с РА. Была определена удовлетворительное переносимость ТОЦ у больных с РА, что позволяет его использование как терапия «первой линии» РА. Совместное назначение МТ и ССЗ также может быть рекомендована для лечения больных с активным РА как терапия первой линии с условием адекватного наблюдения.

Результаты исследования были внедрены в отделение артрологии, Республиканской клинической больницы и изложены в курсах повышения квалификации врачей по дисциплине ревматологии и нефрологии Департамента внутренней медицины ГМ У «Николая Тестемицану».

## ANNOTATION

**Oxana Bujor. “DMARD therapy, health quality and prognosis in rheumatoid arthritis”**

**Doctor thesis in medicine, Chişinău, 2019.**

The paper is exposed on 139 page of basic text, contain introduction, 6 chapters, bibliographies (175 sources), 6 annexes, 18 tables, 11 figures. The obtained resultants was published in 18 scientific work, among that 6 articles.

**Key words:** rheumatoid arthritis, biologic treatment, anti IL 6 agents, quality of life.

**Filed of study:** rheumatology.

**The aim of study:** To asses efficiency and tolerability of biologic treatment with tocilizumab, monoteray with metotrexate and combined treatment metorexate and sulfasalazine in patient with rheumatoid arthritis (RA), and asses the impact on life quality.

**Study objectives:** to study efficiency and tolerability of different DMARD therapies (biological and standard) in RA, and their influences on life quality of patients.

**The novelty and originality:** first time in Republic of Moldova was done a study for assessment (in comparison) of efficacy and tolerability of biologic treatment with anti IL6 agent (tocilizumab), with metotrexate monoterapy an combination of metotrexat and sulfasalazin in patient with rheumatoid arthritis.

**Scientific problem** solved in paper consist in assessment of efficacy an tolerability of biological and combined treatment in rheumatoid arthritis.

**Theoretical importance** of paper consisted in revealing of efficacy and tolerability of biological and combined treatment in rheumatoid arthritis.

**Applied value.** Is appreciated a high and stable efficacy o biologic treatment with tocilizumab in patient with rheumatoid arthritis. Was determined satisfying tolerability of tocilizumab in patient with rheumatoid arthritis, that permitted use of this therapy as “first line” therapy of rheumatoid arthritis. Use a combination of metotrexate and sulfasalazine, the same can be recommended as “first line treatment”, with a adequate monitoring of treatment.

**Result of the study was implemented** in arthrology department on Republican Clinical Hospital “Timofei Mosneaga”, the same in course of continuing medical education of physicians in rheumatology and nephrology, Department of Internal medicine of State Medical University of Medicine and pharmacy ”Nicolae Testemiţanu”.

## LISTA ABREVIERILOR

**ACR** – Colegiul American al Reumatologilor (American College of Rheumatology)  
**AINS** – antiinflamatoare nesteroidiene  
**ALAT** – alanin-aminotransferaza  
**ASAT** – aspartat-aminotransferaza  
**AR** – artrita reumatoidă  
**CF** – clasa funcțională  
**DAS** – scorul activității bolii (Disease Activity Score)  
**DMARD** – antireumatice de fond (Disease Modifying Antirheumatic Drug)  
**ECG** – electrocardiograma  
**FEGDS** – fibroesofagogastroduodenoscopia  
**FR** – factorul reumatoid  
**GCS** – glucocorticosteroizi  
**HAQ** - chestionarul calității vieții (Health Assessment Questionnaire)  
**IFA** – insuficiența funcțională articulară  
**IFD** – interfalangiană distală  
**IFP** – interfalangiană proximală  
**IL** – interleukina  
**KD** – coeficientul de distrucție articulară  
**LF** – leflunomida  
**MCF** – metacarpofalangiană  
**MT** – metotrexatul  
**n** - numărul  
**NAD** – numărul articulațiilor dureroase  
**NAT** – numărul articulațiilor tumefiate  
**PCR** – proteina C reactivă  
**PDGF** - factorul de creștere plachetară  
**SLZ** – sulfasalazina  
**SVA** – scala vizuală analogică  
**TBC** – tuberculoza  
**TNF $\alpha$**  – factorul necrozei tumorale  $\alpha$   
**TOC** – tocilizumab  
**USG** – ultrasonografia  
**vs** – versus  
**VSH** – viteza de sedimentare a hematiilor



**BUJOR OXANA**

**TRATAMENTUL DE FOND, CALITATEA VIETII ȘI  
PROGNOSTICUL ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ  
321.04. –REUMATOLOGIE**

Autoreferatul tezei de doctor în medicină

---

Aprobat spre tipar: 17 august 2019  
Hârtie ofset. Tipar ofset  
Coli de tipar. 2

Formatul hârtiei 60x84 1/16  
Tiraj 60 ex.  
Comanda nr.500250

---

VARO-PRINT SRL str. V. Alecsandri 72