

ANALIZA EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI ANTIBACTERIAN ÎN FUNCȚIE DE FORMELE CLINICE ALE ARTRITEI REACTIVE

Liliana GROPPA, Natalia BECHEANU,
Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie Nicolae Testemițanu

Summary

Efficiency of antibacterial therapy depending on the clinical form of reactive arthritis

The purpose of the study was the comparative study of the effectiveness of doxycycline, levofloxacin and josamycin in different clinical forms of reactive arthritis.

The frequency of improvement in urogenital reactive arthritis was similar and amounted to 74% in patients receiving doxycycline (200 mg per day – 21 days) in 61% of patients treated with josamycin (300 mg per day – 21 days) and 61% of patients in the group treated with levofloxacin (500 mg per day – 21 days). Patients with mixed form of reactive arthritis showed significant differences between groups in terms of efficiency ($p < 0,01$). The greatest effect was stable in patients treated with doxycycline (70.9%), while levofloxacin and josamycin showed transient efficiency (50.98% and 49.0%, respectively). However, among patients with reactive arthritis intestinal form that received levofloxacin was found steady improvement, observed within 9 months ($p < 0,01$). The effectiveness of doxycycline and josamycin was comparable (80.4% and 70.8% sustained improvement).

Key words: reactive arthritis, antibacterial treatment, clinical forms.

Резюме

Эффективность антибактериальной терапии в зависимости от клинической формы реактивного артрита

Цель исследования заключалась в сравнительном исследовании эффективности доксициклина, левофлоксацина и джозамицина в различных клинических формах реактивного артрита.

Частота улучшений при урогенитальном реактивном артрите была примерно одинаковой и составила 74% в группе пациентов принимающих доксициклин (200 мг в день – 21 день), у 61% больных получавших джозамицин (по 300 мг в день – 21 день) и у 61% пациентов из группы с применением левофлоксацина (500 мг в день – 21 день). Среди пациентов со смешанной формой реактивного артрита были обнаружены значительные различия между группами с точки зрения повышения эффективности ($p < 0,01$). Наибольший стабильный эффект наблюдался в группе пациентов, получавших доксициклин (70,9%), в то время как левофлоксацин и джозамицин продемонстрировали переходную эффективность (50,98% и 49,0% соответственно). Однако, среди больных с реактивным артритом энтероколитической формы, которые получили левофлоксацин, было замечано стабильное улучшение, которое наблюдалось в течении 9 месяцев ($p < 0,01$). Эффективность доксициклина и джозамицина была сопоставима (80,4% и 70,8% стабильного улучшения).

Ключевые слова: реактивный артрит, антибактериальная терапия, клинические формы.

Introducere

Artritele reactive sunt afecțiuni inflamatorii nesupurative ale articulațiilor, care se dezvoltă după (de obicei, nu mai mult de o lună) o infecție intestinală acută sau o infecție urogenitală [6, 10]. Artrita reactivă (AR) se dezvoltă la 2-6% din bolnavii care au suportat o infecție intestinală acută și la 1-3% din cei care au suportat o infecție urinară sau uretrită, condiționată de *Chlamidia trachomatis* [1, 2, 7].

Interesul sporit față de artrita reactivă este determinat nu doar de incidența înaltă, ci și de etiologia determinată a bolii și de oportunitățile de influență asupra evoluției ei prin tratament antibacterian [4, 8, 9]. Așadar, artrita reactivă este asociată infecțiilor gastrointestinale cu speciile *Shigella*, *Salmonella* și *Campylobacter* și altor microorganisme, precum și cu infecțiile urogenitale (în special, cu *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) [2, 3, 5, 10].

Astăzi nu este cert stabilită nici eficacitatea comparativă a diferitelor preparate antibacteriene, nici frecvența și durata remisiunilor atinse [5, 10]. Astfel, este necesară cercetarea în continuare a eficacității tratamentului antibacterian în artrita reactivă. Scopul nostru a fost studierea oportunităților tratamentului antibacterian diferențiat la agenții patogeni în diferite forme clinice ale artritei reactive.

Material și metode

Pentru atingerea obiectivelor studiului, a fost selectat un lot de 161 de pacienți cu diagnosticul cert de artrită reactivă, stabilit în două etape de corespundere a criteriilor. Prima etapă a inclus corespunderea diagnosticului în conformitate cu criteriile de diagnostic după Amor B., Dougados M., Mijiyava M. (1990). A doua etapă de stabilire a diagnosticului a inclus corespunderea în conformitate cu criteriile de diagnostic al artritei reactive după Sieper și Braun (1999).

Având drept scop studierea oportunităților tratamentului în monoterapie și terapie combinată antibacteriană diferențiată la agentul patogen în diferite forme clinice ale artritei reactive, toți pacienții au fost divizați în 3 grupuri. Primul (97 pacienți) a fost constituit din bolnavii cu artrită reactivă forma urogenitală, al 2-lea (31 persoane) – din bolnavii cu artrită reactivă forma enterocolitică și al 3-lea (33 pacienți) a inclus bolnavii cu artrită reactivă forma mixtă. Pacienții au fost divizați în mod randomizat în trei grupuri. Primul grup (55 persoane) a primit doxiciclină 100 mg de 2 ori pe zi în asociere cu antifungice; pacienților incluși în al doilea grup (55) li s-a administrat jozamicină 500 mg de 2 ori pe zi împreună cu antifungice. În al treilea grup au fost incluși 51 de bolnavi, care au primit levofloxacină câte 500 mg o singură dată pe zi împreună cu antifungice.

Rezultate și discuții

Efectul terapiei antibacteriene asupra manifestărilor articulare în artrita reactivă

Efectuând examenul comparativ al gradului de influență a preparatelor antibacteriene studiate asupra severității manifestărilor sindromului articular la pacienții cu artrită reactivă, diferențe statistic semnificative între grupuri au fost depistate la evaluarea mai multor scale cu prezența diferitelor grade relaționale.

Tabelul 1

Dinamica indicilor scalei WOMAC

Grupul	Inițial	3 săptămâni		3 luni		6 luni		12 luni	
			versus inițial		versus 3 săpt.		versus 3 luni		versus 6 luni
Doxiciclină	12,5 ± 0,1	11,9 ± 0,3	p<0,05	10,9 ± 0,6	p<0,05	8,7 ± 0,6	p<0,01	6,9 ± 0,3	p<0,01
Jozamicină	12,6 ± 0,2	10,3 ± 0,4*	p<0,01	9,3 ± 0,6*	p<0,001	8,2 ± 0,2	p<0,05	7,1 ± 0,4	p<0,01
Levofloxacină	12,4 ± 0,3	11,5 ± 0,4	p<0,05	10,4 ± 0,1	p<0,05	8,8 ± 0,9	p<0,01	7,6 ± 0,4	p<0,01

Notă: * p<0,001 – jozamicina vs doxiciclina și levofloxacina.

Astfel, la a treia săptămână și a treia lună de studiu pe scara WOMAC (tabelul 1) s-a manifestat o tendință spre avantajul jozamicinei față de doxiciclină și levofloxacină (p<0,001). La șase luni de cercetare performanțele în toate grupurile de pacienți au fost aproximativ egale, în timp ce în luna a douăsprezecea s-a observat o tendință spre ameliorare în grupul pacienților care administrau doxiciclină comparativ cu celelalte grupuri. Totuși, aceste modificări nu au fost semnificative, comparând grupurile separat, ci doar în dinamica evolutivă în timp pentru 3 săptămâni și 3 luni în favoarea jozamicinei.

Conform scalei *Redoare matinală*, la a treia săptămână și la a treia lună s-a observat tendința statistic semnificativă (p<0,01) de scădere a indicatorilor în toate grupurile de pacienți (tabelul 2). La a șasea lună de tratament a fost evidențiată o mărire statistic semnificativă a indicatorilor în grupul pacienților care foloseau jozamicină (p<0,05), comparativ cu cei care foloseau doxiciclină. Totuși, la a 12-a lună de studiu diferențe semnificative între grupuri nu au fost observate, toate prezentând eficacitatea preparatelor studiate cu semnificație statistică (p<0,05)

Tabelul 2

Dinamica indicilor scalei "Redoare matinală"

Grupul	Inițial, mm	3 săptămâni mm		3 luni mm		6 luni mm		12 luni mm	
			versus inițial		versus 3 săpt.		versus 3 luni		versus 6 luni
Doxiciclină	67,5 ± 0,4	47,2 ± 0,5	p<0,01	37,6 ± 0,6	p<0,01	32,8 ± 0,7	p<0,01	25,7 ± 0,4	p<0,01
Jozamicină	66,3 ± 0,2	41,7 ± 0,6*	p<0,01	31,2 ± 0,1*	p<0,001	36,1 ± 0,7	p<0,05	26,1 ± 0,6	p<0,01
Levofloxacină	67,1 ± 0,4	48,9 ± 0,7	p<0,05	38,4 ± 0,1	p<0,05	34,1 ± 0,5	p<0,01	25,9 ± 0,4	p<0,01

Notă: * p<0,001 – jozamicina vs doxiciclina și levofloxacina.

Trebuie de menționat că pacienții din grupul II (care au folosit jozamicină) la a treia săptămână și la a treia lună au prezentat o scădere semnificativă a valorilor scalei *Redoare matinală* comparativ cu grupul I (care au primit tratament cu doxiciclină) și grupul III (care au luat levofloxacină) (p<0,001). Astfel, pentru grupul general, jozamicina și în cadrul acestei scale are eficacitate sporită din primele perioade de administrare, însă cu oscilarea ulterioară a efectului terapeutic dobândit. Aceasta are loc, posibil, pe fundalul efectului cumulativ toxic asupra macroorganismului cu o perioadă relativă de sindrom miofascial, descris în literatura de specialitate în calitate de reacție adversă relativ frecventă la utilizarea de durată a preparatelor antibacteriene din grupul macrolidelor.

Conform scalei *Dureri articulare*, în a treia săptămână eficacitatea doxiciclinei prelua puțin peste alte medicamente antibacteriene utilizate în studiu; în a treia lună efectele tuturor preparatelor erau echivalente; a șasea lună a fost determinată de tendința de creștere a indicilor în toate grupurile, urmată de declinul lor ulterior (*tabelul 3*). La a douăsprezecea lună de studiu valoarea tuturor preparatelor fiind aproximativ egală, fără deosebiri statistic semnificative. În așa fel, nu au fost identificate diferențe statistic semnificative la administrarea preparatelor antimicrobiene studiate privind efectele asupra sindromului articular în populația generală de pacienți implicați în studiu, indiferent de etiologie și forma de artrita reactivă. În *tabelul 3* sunt redate valorile scăderii durerii articulare în procente comparativ cu valorile inițiale.

Tabelul 3

Dinamica indicilor scalei "Dureri articulare"

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-22,1 ± 0,01	-37,1 ± 0,08	-14,2 ± 0,02	-39,2 ± 0,09
Jozamicină	-19,6 ± 0,09	-36,3 ± 0,07	-15,1 ± 0,09	-40,3 ± 0,08
Levofloxacină	-18,3 ± 0,09	-34,5 ± 0,05	-16,2 ± 0,07	-41,1 ± 0,04

Efectul tratamentului antibacterian asupra manifestărilor focarului infecțios

Înainte de începerea tratamentului antibacterian, toate grupurile au fost comparabile conform indicilor scalei *Disurie–dispepsie*. Pe parcursul studiului, nu au existat diferențe semnificative între grupuri privind gradul de reducere a simptomelor focarului infecțios cronic (*tabelul 4*). În același timp, în toate grupurile și la toate punctele de observare a fost un declin semnificativ față de valorile inițiale ($p < 0,01$). Toate preparatele antibacteriene studiate au avut aceeași eficacitate pozitivă asupra manifestărilor infecției urinare cronice și ale dispepsiei intestinale la pacienții cu artrită reactivă. În *tabelul 4* sunt redate valorile scăderii durerii articulare în procente față de valorile inițiale.

Tabelul 4

Dinamica indicilor scalei "Disurie–dispepsie" în diferite grupuri

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-48,1 ± 0,29	-59,1 ± 0,12	-69,2 ± 0,22	-75,2 ± 0,29
Jozamicină	-49,9 ± 0,11	-63,3 ± 0,27	-68,1 ± 0,27	-76,3 ± 0,18
Levofloxacină	-48,3 ± 0,11	-62,5 ± 0,05	-71,2 ± 0,17	-75,9 ± 0,14

Dinamica parametrilor simptomelor articulare și a manifestărilor infecției locale în artrita reactivă urogenitală

După tratament s-a observat o scădere a indicatorilor pe scara WOMAC față de valorile lor inițiale (*tabelul 5*). În a treia săptămână a studiului am atestat o tendință spre ameliorare statistic semnificativă la pacienții care foloseau doxiciclină și jozamicină, comparativ cu cei care luau levofloxacină ($p < 0,01$).

La a treia, a șasea și a douăsprezecea lună de tratament s-a observat tendința continuă de scădere a indicilor în toate grupurile de pacienți, diferențe statistic semnificative în timp, dar independente de remediu medicamentos antibacterian utilizat.

Tabelul 5

Dinamica indicilor scalei WOMAC la pacienții cu artrită reactivă forma urogenitală

Grupul	Inițial	3 săptămâni		3 luni		6 luni		12 luni	
			versus inițial		versus 3 săpt.		versus 3 luni		versus 6 luni
Doxiciclină	12,1 ± 0,1	10,2 ± 0,3*	$p < 0,01$	9,3 ± 0,1	$p < 0,01$	8,4 ± 0,3	$p < 0,01$	6,9 ± 0,1	$p < 0,01$
Jozamicină	12,2 ± 0,09	10,3 ± 0,1*	$p < 0,01$	9,1 ± 0,2	$p < 0,01$	8,1 ± 0,2	$p < 0,05$	7,0 ± 0,3	$p < 0,01$
Levofloxacină	11,9 ± 0,2	11,3 ± 0,4	$p > 0,05$	9,5 ± 0,1	$p < 0,001$	8,7 ± 0,9	$p < 0,01$	7,5 ± 0,4	$p < 0,01$

Notă: * $p < 0,01$ – doxiciclina și jozamicina vs levofloxacina.

Conform dinamicii scalei *Redoare matinală*, la pacienții tratați cu levofloxacină s-a observat o reducere a indicilor în primele trei săptămâni, comparativ cu restul grupurilor, dar fără semnificație statistic semnificativă (*tabelul 6*). În special la a treia săptămână și mai ales la a treia lună s-a observat micșorarea redorii în toate cele trei grupuri. De asemenea, la a șasea și a douăsprezecea lună în grupul pacienților care foloseau levofloxacină am atestat o scădere mai progresivă a indicilor, dar fără semnificație statistică între grupuri. Astfel, în grupurile care utilizau doxiciclină și jozamicină a fost aceeași tendință, dar nu au fost obținute diferențe statistic semnificative.

Tabelul 6

Dinamica indicilor scalei "Redoare matinală" la pacienții cu artrită reactivă forma urogenitală

Grupul	Inițial, mm	3 săptămâni, mm		3 luni, mm		6 luni, mm		12 luni, mm	
			versus inițial		versus 3 săpt.		versus 3 luni		versus 6 luni
Doxiciclină	65,7 ± 0,4	46,2 ± 0,5	p<0,01	34,5 ± 0,6	p<0,01	30,8 ± 0,7	p<0,01	24,5 ± 0,4	p<0,01
Jozamicină	66,1 ± 0,1	47,2 ± 0,1	p<0,01	30,9 ± 0,1	p<0,01	33,1 ± 0,7	p<0,05	25,4 ± 0,6	p<0,01
Levofloxacină	69,1 ± 0,2	44,9 ± 0,6	p<0,01	35,4 ± 0,1	p<0,01	31,1 ± 0,5	p<0,01	26,0 ± 0,4	p<0,01

La analiza scalei *Dureri articulare* s-a determinat o tendință de scădere a tuturor indicilor (tabelul 7). La a treia săptămână s-a observat un avantaj a doxiciclinei față de jozamicină și levofloxacină, la trei luni scăderea indicilor în toate grupurile a fost aproximativ egală, iar la lunile a șasea și a douăsprezecea a fost observată o scădere semnificativă a indicilor în grupul pacienților care foloseau levofloxacină, comparativ cu cei cărora li se administra jozamicină și doxiciclină. Totuși, o deosebire statistic semnificativă în avantajul unui careva preparat antibacterian nu a fost atestată în vreun grup.

Tabelul 7

Dinamica indicilor scalei "Dureri articulare" la pacienții cu artrită reactivă forma urogenitală

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-22,3 ± 0,01	-36,5 ± 0,07	-14,5 ± 0,02	-39,5 ± 0,09
Jozamicină	-19,8 ± 0,09	-36,1 ± 0,07	-15,3 ± 0,09	-41,4 ± 0,08
Levofloxacină	-18,4 ± 0,09	-35,3 ± 0,03	-17,0 ± 0,07	-44,1 ± 0,04

La analiza scalei *Disurie-dispepsie* la toate vizitele s-a observat o scădere a tuturor indicilor, comparativ cu valorile lor inițiale, dar diferențe statistic semnificative nu au fost evidențiate (tabelul 8, datele fiind prezentate în procentul reducerii de la nivelul inițial). La a treia săptămână și a treia lună de tratament s-a înregistrat o ameliorare în toate grupurile, la fel și în lunile a șasea și a douăsprezecea, însă fără o diferență statistic semnificativă.

Tabelul 8

Dinamica indicilor *Disurie-ispepsie* la pacienții cu artrită reactivă forma urogenitală

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-47,9 ± 0,29	-60,1 ± 0,12	-68,2 ± 0,12	-74,2 ± 0,19
Jozamicină	-48,9 ± 0,11	-64,3 ± 0,17	-70,1 ± 0,17	-77,3 ± 0,11
Levofloxacină	-49,3 ± 0,11	-62,9 ± 0,15	-69,2 ± 0,11	-76,9 ± 0,11

În așa fel, în forma urogenitală a artritei reactive nu a prezentat avantaje nici unul dintre preparatele antibacteriene studiate referitor la influența asupra dinamicii sindromului articular și a manifestărilor focarului de infecție. Toate cele trei medicamente au controlat manifestările la fel de eficient, cu o prioritate nesemnificativă pentru jozamicină și doxiciclină.

Dinamica indicilor sindromului articular și a manifestărilor focarului infecțios în cazul artritei reactive enterocolitice

La analiza scalei *WOMAC* la pacienții cu artrită reactivă enterocolitică, până la trei luni de studiu s-a observat o tendință de scădere a indicatorilor în cele trei grupuri de pacienți. Atrage atenția tendința spre mărirea indicilor la a șasea și a douăsprezecea lună de observație în toate grupurile, în special la sfârșitul primului an de studiu în grupul care a folosit levofloxacină (tabelul 9). Totuși, deosebiri statistic evidente între grupuri nu au fost.

Tabelul 9

Dinamica indicilor scalei *WOMAC* la pacienții cu artrită reactivă enterocolitică

Grupul	Inițial	3 săptămâni		3 luni		6 luni		12 luni	
			versus inițial		versus 3 săpt.		versus 3 luni		versus 6 luni
Doxiciclină	11,9 ± 0,1	10,4 ± 0,3	p<0,01	9,5 ± 0,1	p<0,01	8,3 ± 0,3	p<0,01	6,9 ± 0,1	p<0,01
Jozamicină	11,7 ± 0,09	10,1 ± 0,1	p<0,01	9,3 ± 0,2	p<0,01	8,2 ± 0,2	p<0,05	7,0 ± 0,3	p<0,01
Levofloxacină	11,5 ± 0,2	10,3 ± 0,4	p<0,01	9,4 ± 0,1	p<0,01	7,6 ± 0,9	p<0,01	8,2 ± 0,4	p<0,05

La analiza indicilor scalei *Redoare matinală* se observă o scădere a valorilor la trei săptămâni de observație în toate grupurile, comparativ cu datele inițiale ($p < 0,01$). În grupul cu levofloxacină se observă o creștere semnificativă a indicilor la a șasea și, în special, la a douăsprezecea lună de observație ($p < 0,05$) (tabelul 10). De la a șasea lună și până la sfârșitul studiului vedem o scădere a datelor în grupul pacienților care au folosit doxiciclină și jozamicină, fiind prezentă o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$).

Tabelul 10

Dinamica indicilor scalei "Redoare matinală" la pacienții cu artrită reactivă enterocolitică

Grupul	Inițial, mm	3 săptămâni, mm		3 luni, mm		6 luni, mm		12 luni, mm	
			versus inițial		versus 3 săpt.		versus 3 luni		versus 6 luni
Doxiciclină	64,5 ± 0,4	47,2 ± 0,5	p<0,01	35,5 ± 0,6	p<0,01	31,8 ± 0,7	p<0,01	25,5 ± 0,4	p<0,01
Jozamicină	65,9 ± 0,1	46,2 ± 0,1	p<0,01	34,9 ± 0,1	p<0,01	32,1 ± 0,7	p<0,05	26,4 ± 0,6	p<0,01
Levofloxacină	66,1 ± 0,2	45,9 ± 0,6	p<0,01	33,4 ± 0,1	p<0,01	39,1 ± 0,5*	p<0,05	39,5 ± 0,4*	p<0,05

Notă: * $p < 0,01$ – levofloxacină vs jozamicină și doxiciclină.

La analiza scalei *Dureri articulare*, în grupul pacienților care luau doxiciclină și jozamicină s-a observat o scădere a indicilor comparativ cu valorile inițiale. În grupul bolnavilor tratați cu levofloxacină, la a treia săptămână și a treia lună s-a înregistrat o tendință de scădere a tuturor indicilor, însă la a șasea lună de observație indicii au crescut statistic nesemnificativ ($p > 0,05$), iar la a douăsprezecea lună de tratament din nou au demonstrat o tendință spre scădere, fără diferențe statistic semnificative față de alte grupuri care au folosit doxiciclină și jozamicină ($p > 0,05$) (tabelul 11).

Tabelul 11

Dinamica indicilor scalei "Dureri articulare" la pacienții cu artrită reactivă forma enterocolitică

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-21,3 ± 0,01	-37,1 ± 0,07	-25,5 ± 0,02	-40,5 ± 0,09
Jozamicină	-20,8 ± 0,09	-36,6 ± 0,07	-26,3 ± 0,09	-40,4 ± 0,08
Levofloxacină	-20,4 ± 0,09	-36,3 ± 0,03	-19,9 ± 0,07	-40,1 ± 0,04

La analiza scalei *Disurie-dispepsie* în grupul pacienților care au utilizat doxiciclină și levofloxacină s-a observat o tendință spre scăderea tuturor indicilor, comparativ cu valorile inițiale (tabelul 12). În grupul care a folosit jozamicină până la a șasea lună s-a observat o tendință de scădere a indicilor, iar la a douăsprezecea lună de observație s-a înregistrat o oarecare tendință de creștere nesemnificativă statistic.

Tabelul 12

Dinamica indicilor scalei Disurie-dispepsie la pacienții cu artrită reactivă forma enterocolitică

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-46,4 ± 0,19	-59,6 ± 0,12	-67,2 ± 0,12	-75,6 ± 0,11
Jozamicină	-47,1 ± 0,12	-62,3 ± 0,12	-68,1 ± 0,14	-71,3 ± 0,14
Levofloxacină	-48,3 ± 0,12	-61,9 ± 0,13	-68,2 ± 0,11	-77,1 ± 0,13

În așa fel, influența tratamentului antibacterian în artrita reactivă enterocolitică asupra indicilor sindromului articular și a manifestărilor focarului infecțios nu a fost foarte diferită, indiferent de preparatul administrat, însă trebuie de menționat o activitate mai pronunțată a levofloxacinei în această formă a artritei reactive.

Dinamica indicilor sindromului articular și a manifestărilor focarului infecțios în artrita reactivă forma mixtă

La analiza dinamicii indicilor scalei *WOMAC* la pacienții cu forma mixtă a artritei reactive, la a treia săptămână de observație s-a identificat o diferență semnificativă a levofloxacinei comparativ cu jozamicină ($p < 0,05$). La a douăsprezecea lună de studiu am observat o scădere a indicilor scalei *WOMAC* în toate grupurile, fără diferențe semnificative. La a șasea lună de studiu s-a notat un avantaj marcat al levofloxacinei, comparativ cu jozamicină și doxiciclină ($p < 0,05$). La a douăsprezecea lună de observație s-a obținut o scădere a indicilor în toate grupurile de pacienți, păstrându-se avantajul levofloxacinei și doxiciclinei, comparativ cu jozamicină, fără diferențe semnificative (tabelul 13).

Tabelul 13

Dinamica indicilor scalei WOMAC la pacienții cu artrită reactivă forma mixtă

Grupul	Inițial	3 săptămâni		3 luni		6 luni		12 luni	
			versus inițial		versus 3 săpt.		versus 3 luni		versus 6 luni
Doxiciclină	12,3 ± 0,1	11,3 ± 0,3	p<0,05	10,4 ± 0,1	p<0,05	9,3 ± 0,3	p<0,01	7,2 ± 0,1	p<0,01
Jozamicină	12,6 ± 0,3	11,7 ± 0,1*	p<0,05	10,5 ± 0,2	p<0,05	9,2 ± 0,2	p<0,05	7,4 ± 0,3	p<0,01
Levofloxacină	12,6 ± 0,18	10,4 ± 0,2	p<0,01	9,3 ± 0,1	p<0,01	7,6 ± 0,9	p<0,001	6,8 ± 0,4	p<0,01

Notă: * p<0,05 – jozamicina vs levofloxacina.

La analiza schimbărilor scalei *Redoare matinală*, la a treia săptămână s-a observat un avantaj al jozamicinei față de levofloxacină și doxiciclină (tabelul 14).

Tabelul 14

Dinamica indicilor scalei "Redoare matinală" la pacienții cu artrită reactivă forma mixtă

Grupul	Inițial, mm	3 săptămâni, mm		3 luni, mm		6 luni, mm		12 luni, mm	
			versus inițial		versus 3 săpt.		versus 3 luni		versus 6 luni
Doxiciclină	63,7 ± 0,4	46,1 ± 0,5	p<0,01	37,4 ± 0,6	p<0,01	34,8 ± 0,7	p<0,05	25,5 ± 0,4	p<0,01
Jozamicină	64,1 ± 0,1	41,4 ± 0,1* ¹	p<0,01	44,3 ± 0,1* ²	p>0,05	36,1 ± 0,7	p<0,01	26,4 ± 0,6	p<0,01
Levofloxacină	65,0 ± 0,2	46,4 ± 0,6	p<0,01	38,1 ± 0,1	p<0,01	36,2 ± 0,5	p<0,05	26,5 ± 0,4	p<0,05

Notă: *¹ p<0,001 – jozamicina vs doxiciclina și levofloxacina; *² p<0,01 – jozamicina vs doxiciclina și levofloxacina.

Totuși, la a treia lună de studiu indicii în grupul pacienților care au folosit jozamicină au crescut semnificativ, însă fără a semnala o înrăutățire a stării generale (p>0,05) și echivalându-se la șase luni cu grupurile de comparație. S-a observat o scădere a indicilor în grupurile cu levofloxacină, jozamicină și doxiciclină, comparativ cu valorile inițiale, cu diferențe statistic semnificative.

Analiza dinamicii scalei *Dureri articulare* a evidențiat o tendință spre scădere a tuturor indicilor, cu excepția valorilor lunii a șasea, când s-a observat o creștere statistic semnificativă în grupul pacienților care au luat doxiciclină (p<0,05), dar la a douăsprezecea lună de observație indicii au scăzut, fiind comparabili cu valorile din alte grupuri examinate (tabelul 15). La a douăsprezecea lună de observație s-a atestat avantajul doxiciclinei față de levofloxacină și jozamicină, dar fără diferențe statistic semnificative.

Tabelul 15

Dinamica indicilor scalei "Dureri articulare" la pacienții cu artrită reactivă forma mixtă

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-22,2 ± 0,02	-36,2 ± 0,04	-17,3 ± 0,02*	-48,4 ± 0,09
Jozamicină	-21,4 ± 0,09	-35,1 ± 0,01	-27,1 ± 0,11	-41,1 ± 0,04
Levofloxacină	-19,9 ± 0,12	-34,9 ± 0,03	-24,9 ± 0,07	-40,4 ± 0,01

Notă: *p<0,05 – doxiciclina vs jozamicina și levofloxacina.

La analiza scalei *Disurie-dispepsie*, la a treia săptămână de studiu s-a observat un avantaj al doxiciclinei față de jozamicină (p<0,05) (tabelul 16). La a treia și a șasea lună se vede o scădere a indicilor în toate cele trei grupuri. La a douăsprezecea lună de studiu a fost o tendință spre mărire a indicilor în grupul jozamicinei și levofloxacinei, dar diferențe statistic semnificative nu au fost înregistrate.

Tabelul 16

Dinamica scalei "Disurie-dispepsie" la pacienții cu artrită reactivă forma mixtă

Grupul	3 săptămâni, %	3 luni, %	6 luni, %	12 luni, %
Doxiciclină	-51,1 ± 0,11*	-58,1 ± 0,07	-67,2 ± 0,12	-75,6 ± 0,12
Jozamicină	-46,1 ± 0,14	-61,7 ± 0,09	-68,1 ± 0,14	-70,9 ± 0,11
Levofloxacină	-48,8 ± 0,15	-60,1 ± 0,11	-68,2 ± 0,11	-69,1 ± 0,14

Notă: * p<0,05 – doxiciclina vs jozamicina.

Concluzii

În studiul nostru a fost înregistrată o eficacitate diferită antimicrobiană, în funcție de forma clinică a artritei reactive. La pacienții cu forma urogenitală a bolii, fără semne de enterită, eficiența tratamentului cu jozamicină și doxiciclină nu diferă în mod semnificativ, astfel încât în această formă de artrită reactivă pot fi folosite ambele antibiotice studiate, iar levofloxacină nu demonstrează eficacitate comparabilă. La bolnavii cu formă enterocolitică a artritei reactive utilizarea levofloxacină a fost semnificativ mai eficace, comparativ cu jozamicina și doxiciclina, astfel încât administrarea lor în această formă este rezervată. În forma mixtă a artritei reactive, un efect pozitiv semnificativ a fost obținut în toate grupurile de pacienți, însă eficacitatea doxiciclinei versus levofloxacină și jozamicina a fost mai înaltă, astfel doxiciclina fiind de preferință în această formă clinică.

Bibliografie

1. Braun J., Laitko S., Treharne J. et al., *Chlamydia pneumoniae – a new causative agent of reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis*, in *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, no. 53(2), p. 100-105.
2. Carter J.D. et al., *Combination Antibiotics as a Treatment for Chronic Chlamydia-Induced Reactive Arthritis*. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, Philadelphia PA. (abstract 1152), 2009, p. 259.
3. Carter J.D., Hudson A.P., *Reactive arthritis: clinical aspects and medical management*, in *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 2009, no. 35(1), p. 21-44.
4. De Vos M., Cuvelier C., Mielants H., Veys E., Barbier F., Elewaut A., *Ileocolonoscopy in seronegative spondyloarthritis*, in *Gastroenterology*, 2009, no. 96(2 Pt. 1), p. 339-344.
5. Guideline U.S., *Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: US Preventive Services Task Force recommendation statement*, in *Ann. Intern. Med.*, 2007, no. 147(2), p. 128-134.
6. Inman R.D., *Innate immunity of spondyloarthritis: the role of toll-like receptors*, in *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2009, no. 649, p. 300-309.
7. Petersel D.L., Sigal L.H., *Reactive arthritis*, in *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 2005, no. 19(4), p. 863-883.
8. Putschky N., Pott H.G., Kuipers J.G., Zeidler H., Hammer M., Wollenhaupt J., *Comparing 10-day and 4-month doxycycline courses for treatment of Chlamydia trachomatis-reactive arthritis: a prospective, double-blind trial*, in *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, no. 65(11), p. 1521-1524.
9. Reveille J.D., Arnett F.C., *Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management*, in *Am. J. Med.*, 2005, no. 118(6), p. 592-603.
10. Siala M., Gdoura R., Younes M. et al., *Detection and frequency of Chlamydia trachomatis DNA in synovial samples from Tunisian patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis*, in *Immunol. Med. Microbiol.*, 2009, no. 55(2), p. 178-186.

Prezentat la 23.03.2011

Natalia Becheanu, medic-reumatolog,
Centrul Medical Natisan, Pitești, România,
doctorand, Clinica Medicină Internă nr. 5 Reumatologie și Nefrologie
Tel.: 079542966 (Russu Eugeniu)
e-mail: eugen_russu@yahoo.co.uk