

Chlamydia trachomatis jest najczęstszym patogenem bakteryjnym, przenoszonym drogą płciową. U mężczyzn wywołuje nierzęczkowe zapalenie cewki moczowej. *Ureaplasma urealyticum* jest drobnoustrojem często izolowanym z dróg moczowo-płciowych u człowieka. Mimo kontrowersji uważa się, że ok. 20% NGU jest związanych z zakażeniem tym drobnoustrojem.

Bakterie te w wysokim stopniu pozostają wrażliwe na nowe makrolidy. Roksytromycyna wykazuje wysoką skuteczność, azytromycyna była dobrze tolerowana.

Ginekologowie są często zobligowani do diagnozowania chorób zakaźnych przenoszonych drogą płciową oraz określenia wpływu tych chorób na wczesną ciążę, także wpływu stosowanego leczenia.

Makrolidy są grupą leków bezpiecznych i skutecznych jako leki przeciwdrobnoustrojowe. Wskazania obejmują wiele zastosowań zarówno profilaktycznych, jak i leczniczych.

Słowa kluczowe: makrolidy, zakażenia dróg moczowo-płciowych, bakterie atypowe, *Chlamydia sp.p.*, *Ureaplasma hominis*.

Makrolidy w leczeniu zakażeń dróg moczowo-płciowych

Macrolides in the treatment of genitourinary system infections

Andrzej Denys

Przydatność antybiotyków w terapii to przede wszystkim ich aktywność przeciw drobnoustrojom chorobotwórczym, przy minimalnej toksyczności dla komórek zakażonego gospodarza.

Wśród antybiotyków najczęściej używanych w praktyce ambulatoryjnej należy wymienić makrolidy, spośród tej grupy antybiotyków roksytromycynę, klarytromycynę i azytromycynę. Decyduje o tym ich szeroki zakres aktywności przeciwbakteryjnej, obejmujący bakterie ważne z punktu widzenia patologii infekcji człowieka, w tym drobnoustroje odpowiedzialne za infekcje w drogach oddechowych oraz w drogach moczowo-płciowych [1–3].

Wzrastającym problemem, także w Polsce, staje się oporność szczepów bakteryjnych na tę grupę antybiotyków [4], dotyczy to szczególnie *Streptococcus pyogenes*.

Oporność dotyczy także bakterii wywołujących choroby zakaźne przenoszone drogą płciową, np. dwoinki rzeżączki [5, 6].

Chlamydia trachomatis należy do bakterii najczęściej przenoszonych na drodze płciowej. U mężczyzn wywołuje często nierzęczkowe zapalenie cewki moczowej (NGU), nierzęczkowe zapalenie cewki moczowej i najądrzy. Drobnoustrój ten jest obecny w cewce moczowej u 30–50% mężczyzn z NGU, w znacznie mniejszym procencie w grupie porównawczej, aktywnych seksualnie mężczyzn [7].

Jeżeli NGU rozwija się po rzeżączce, to znaczny odsetek mężczyzn (50–100%) przechodzi zakażenie tymi bakteriami. Wśród 10–20% przy-

padków mamy do czynienia z zakażeniem mieszanym, chlamydie przeżywają leczenie przeciwrzeżączkowe. U mężczyzn homoseksualnych mamy do czynienia z objawami *proctitis* (izolowano w 4–38% przypadków *C. trachomatis*). Zespół Reitera powstaje u 2% mężczyzn z NGU – występuje *urethritis*, *arthritis* i *conjunctivitis*, szczególnie u mężczyzn posiadających antygen HLA-B27. *Chlamydie* izolowano u 30–50% pacjentów z tymi objawami [7].

Ureaplasma urealyticum jest najczęstszym drobnoustrojem atypowym izolowanym z dróg płciowych. Choć rola tego drobnoustroju jako przyczyna zakażenia jest kontrowersyjna, ostatnie informacje wskazują, że bakteria ta odpowiada za 20% przypadków nierzęczkowego zapalenia cewki moczowej.

Mycoplasma hominis jest drobnoustrojem izolowanym w 20% przypadków NGU, w podobnym odsetku izoluje się ją z dróg płciowych w grupie porównawczej. Brak jest przekonujących dowodów na rolę *M. hominis* jako czynnika etiologicznego w NGU.

C. trachomatis i *U. urealyticum* są w wysokim stopniu wrażliwe na nowe makrolidy (MIC waha się od 0,016 do 0,25 mg/l) [7].

Tetracykliny i erytromycyna są lekami wykorzystywanymi tradycyjnie w leczeniu zakażeń cewki moczowej i odbytnicy, wywołanymi przez *C. trachomatis*. Szczególnie wysokie stężenie erytromycyny w wydzielinie gruczołu krokowego powoduje, że jest antybiotykiem z wyboru w lecze-

Chlamydia trachomatis is the most common bacterial pathogen transmitted sexually. It causes non-gonococcal urethra infections in males. *Ureaplasma urealyticum* is frequently isolated microorganism from genitourinary tract in humans, however, it is thought that about 20% NGU is related to infection with this bacterium.

These bacteria are significantly susceptible to macrolides. Roxithromycin shows high efficacy and azithromycin was well tolerated.

Gynecologists are often obliged to diagnose SDI and their effect on early pregnancy and decide on the treatment.

Macrolides are a group of safe and efficient drugs against microorganism. Indications cover a wide range of prophylaxis and therapy.

Key words: macrolides, genitourinary system infections, atypical bacteria, *Chlamydia* spp., *Ureaplasma hominis*.

niu przewlekłego zapalenia gruczołu krokowego przy podejrzeniu zakażenia *Chlamydia trachomatis*.

W zapaleniu gruczołu krokowego związanego z etiologią rzeżączkową jednorazowe podanie azytromycyny było skuteczne i eliminowało problem compliance u pacjentów [8].

W leczeniu przewlekłego zapalenia gruczołu krokowego wywołanego przez *C. trachomatis*, potwierdzonego badaniami mikrobiologicznymi z zastosowaniem technik genetycznych, zastosowano leczenie azytromycyną – 4,5 g przez 3 tyg. – w 3-dniowych kuracjach w dawce 500 mg raz dziennie, w porównaniu do ciprofloksacyny po 500 mg codziennie przez 21 dni. Badania prowadzono w grupie 89 pacjentów – spostrzegano znamienne lepsze wyniki po podaniu azytromycyny [9].

Przy ocenie skuteczności leczenia innymi makrolidami, erytromycyna jest częstym układem odniesienia.

Większość badań wskazuje na podobną skuteczność krótkiego kursu leczenia makrolidami w eradykacji zakażenia *C. trachomatis* wśród pacjentów z NGU w porównaniu do klasycznego leczenia tetracyklinami. Roksytromycyna jest dobrze tolerowana i skuteczna w leczeniu NGU. Eradykacja *C. trachomatis* następowała w 95% przypadków pacjentów z NGU. Standardowa dawka 150 mg/dobę przez 10 dni była porównywana z doksycykliną 200/dobę. Podwyższenie dawki roksytromycyny do 450 mg/dobę nie przyniosło lepszych rezultatów. Liczba objawów niepożądanych nie była duża, nie spostrzegano odchyień w próbach laboratoryjnych [7].

Klarytromycyna wykazuje wysokie stężenie w tkankach i wysokie stężenie wewnątrzkomórkowe. Badania *in vitro* wskazują na wysoką aktywność tego antybiotyku w zakażeniach patogenami przenoszonymi drogą płciową, takimi jak *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* i *U. urealyticum*.

Badania porównawcze z tetracykliną wykazały na skuteczność obu protokołów postępowania (250 mg klarytromycyny i 100 doksycykliny 2 razy dziennie przez 7 dni). Podobne rezultaty uzyskano po 2–3 tyg., po zakończeniu leczenia – brak reizolacji patogenów [7].

W leczeniu kobiet i mężczyzn z objawami NGU, jedynie zaznaczonymi, należy podkreślić brak zgody na długie przyjmowanie leków w dwóch dawkach dziennie. Dlatego

azytromycyna z jej prostym schematem postępowania leczniczego, właściwościami farmakologicznymi może być w takich przypadkach postępowaniem z wyboru. Antybiotyk ten podany w jednorazowej dawce w leczeniu niepowikłanego NGU u mężczyzn prowadzi do uzyskania eradykacji bakterii.

Ureaplasma urealyticum pozostaje wrażliwa na tetracykliny, oporność dotyczy ok. 10% izolatów. Uzyskano podobne rezultaty dla erytromycyny i roksytromycyny w 21-dniowej kuracji (300 mg roksytromycyny dziennie i 500 erytromycyny) na dobę. Częstość występowania objawów ze strony układu pokarmowego dla erytromycyny określono na 15%.

Leczenie doksycykliną było układem odniesienia dla badań nad efektywnością azytromycyny. Autorzy podkreślają dobrą tolerancję azytromycyny podanej w jednej dawce – 92% pacjentów z rzeżączką i 96% pacjentów z NGU wróciło do zdrowia (ogólnie grupa liczyła 168 pacjentów) [7].

Ginekolożki zgadzają się co do ogromnego zróżnicowania czynników wywołujących zakażenia narządów miednicy małej oraz co do etiologii mieszanych zakażeń – izoluje się zazwyczaj pałeczki okrężnicy oraz bakterie beztlenowe. To zróżnicowanie etiologiczne jest często odpowiedzialne za niepowodzenia lecznicze, związane z niewrażliwością drobnoustrojów na stosowane antybiotyki. Możliwa jest także sytuacja odwrotna, niepowodzenia lecznicze, nawet w przypadkach izolacji bakterii wrażliwych na antybiotyki. Jest to szczególnie widoczne w przypadku istnienia ropnia, gdzie wymagany jest zabieg operacyjny, albo też gdy zakażone tkanki macicy nie mogą być ewakuowane [10].

Diagnostyka i leczenie chorób zakaźnych przenoszonych drogą płciową (STD), szczególnie w odniesieniu do pacjentek ciężarnych, musi uwzględniać aspekty terapeutyczne, tj. wpływ stosowanych leków na organizm [10–12]. Dlatego przegląd makrolidów, ich aktywności wobec wielu drobnoustrojów ważnych w praktyce ginekologiczno-położniczej jest w pełni uzasadniony.

Badania wykazały skuteczność podawania erytromycyny i ceftriaksonu w zapobieganiu powikłaniom związanych z zakażeniami *C. trachomatis* i *N. gonorrhoeae* wśród ciężarnych kobiet. Autorzy wypowiadają się po-

zytywnie co do zapobiegania i leczenia rzeżączki jednorazowym podaniem ceftriaksonu, co do leczenia erytromycyną wskazują na trudności związane z brakiem akceptacji wielokrotnego przyjmowania leku (compliance) [11].

Kontrola obecności i leczenie zakażeń *C. trachomatis* wśród kobiet w ciąży przy pomocy erytromycyny wskazują na korzyści wynikające z takiego postępowania, związane z ograniczeniem ryzyka porodu przedwczesnego, niskiej wagi urodzeniowej płodu oraz powikłań u noworodków [12].

Zmiany fizjologiczne w ciąży wpływają na kinetykę leków oraz zmiany stężenia w plazmie. Zmiany te wpływają na objętość krwi krążącej, podwyższenie przepływu krwi przez nerki i wskaźnika filtracji kłębków nerkowych. Obniżenie poziomu albumin w surowicy może prowadzić bezpośrednio do zmiany wskaźnika wiązania antybiotyków oraz przyspieszenia ich eliminacji z organizmu kobiety. Dodatkowo wnikanie antybiotyku do płodu zmniejsza poziom leku w plazmie. W poważnych zakażeniach winno się monitorować poziom antybiotyku w organizmie kobiety ciężarnej [10].

Stosowanie erytromycyny w ciąży wiąże się z ryzykiem uzyskiwania zmiennych poziomów antybiotyku w surowicy, a co za tym idzie – gorszymi wynikami klinicznymi. Zmniejsza się także tolerancja na erytromycynę, częściej występują objawy niepożądane: nudności i wymioty. Ze względu na niekorzystny wpływ na płód, przeciwwskazane do stosowania są tetracykliny i chloramfenikol.

Wskazaniem do profilaktycznego użycia erytromycyny jest zapobieganie powikłaniom związanym z zapaleniem wsierdza zarówno u kobiet planujących ciążę, jak również w ciąży – alternatywa dla amoksycykliny. *Ureaplasma urealyticum* kolonizujące drogi rodne mogą powodować wystąpienie poronień samoistnych oraz obumarcie płodu. Stosowanie erytromycyny między 2. i 3. mies. ciąży redukuje znacząco ryzyko utraty płodu.

Kolonizacja szyjki macicy przez drobnoustroje u kobiet w ciąży podwyższa ryzyko wystąpienia porodów przedwczesnych. Dzieje się tak na drodze uwalniania fosfolipazy i aktywacji kaskady kwasu arachidonowego. Podwyższa się produkcja prostaglandyn aktywujących czynność macicy. Niektóre bakterie produkują

kolagenazy, proteazy, ułatwiające zakażenia płodu i prowadzące do porodu przedwczesnego.

Stosowanie erytromycyny w 3. trymestrze ciąży wśród kobiet, u których stwierdzono w drogach rodnych obecność *Ureaplasma urealyticum* podwyższało wagę urodzeniową płodu, zmniejszało ryzyko przedwczesnego odejścia wód płodowych oraz ryzyko utraty płodu.

Zakażenia *Chlamydia trachomatis* u kobiet mogą mieć przebieg bezobjawowy. Zakażenie może dotyczyć cewki moczowej, nabłonka gruczołowego oraz nabłonka szyjki macicy, szerzyć się do jamy macicy i na przydatki, do jamy brzusznej i manifestować się jako zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie pęcherzyka żółciowego i zapalenie otrzewnej. Ryzyko wstępującego zakażenia podwyższa histerosalpingografia, zakładanie spirali wewnątrzmacicznej. U ok. 1/3 kobiet zakażonych *C. trachomatis* rozwija się po porodzie zakażenie narządów miednicy małej. Ryzyko zakażenia noworodka wynosi ok. 70% – zapalenie spojówek i zapalenie płuc.

Obok tetracyklin najczęściej używane w leczeniu zakażeń *C. trachomatis* są makrolidy.

Leczenie zakażeń u kobiet we wczesnej ciąży jest nieskuteczne bez leczenia partnera. Stosowanie roksytromycyny 150 mg 2 razy na dobę daje w rezultacie stężenie antybiotyku w śluzówce szyjki macicy przewyższające MIC₉₀ dla *C. trachomatis*, *G. vaginalis*, *U. urealyticum*, ale nie dla *N. gonorrhoeae* i *M. hominis*. Terapia zakażeń *C. trachomatis* pozostaje nieskuteczna, jeżeli równocześnie nie leczy się partnera – mogą występować reinfekcje [13].

Azytromycyna wykazywała podobną skuteczność w leczeniu zakażeń *C. trachomatis* w drogach moczowo-płciowych, jak doksycyklina i erytromycyna. Zakażenie było potwierdzone przez badania wykonywane technikami mikrobiologicznymi. Badania dotyczyły 1536 pacjentek, były prowadzone w Portsmouth [14].

Jednorazowa dawka azytromycyny wobec standardowego leczenia doksycyliną i ciprofloksacyną, jest skuteczna w przypadkach zakażeń *C. trachomatis* [15].

Eradykacja *Chlamydia trachomatis* obecnych w gardle u kobiet z zapaleniem szyjki macicy związanej z tym drobnoustrojem przebiegała

wolniej i wymagała 14-dniowej kuracji klarytromycyną (w wywiadzie seks oralny) [16].

Oferowano kobietom profilaktykę antybiotykową po gwałcie, celem zapobieżenia wystąpienia chorób zakaźnych przenoszonych drogą płciową – propozycje te były akceptowane. Wśród propozycji wymienia się azytromycynę 1 g doustnie, doksycyklinę 100 2-krotnie w ciągu dnia, metronidazol 2 g [17].

Mycoplasma spp. i *Ureaplasma spp.* są często znajdowane w układzie moczowo-płciowym, jego dolnym odcinku. Wiele serotypów posiada ograniczoną patogenność. *Mycoplasma* i *Ureaplasma* nie odgrywają większej roli w zapaleniu pochwy i szyjki macicy. *M. hominis* występują często w przypadkach waginozy bakteryjnej, chociaż nie jest czynnikiem etiologicznym. Znaczenie mają zakażenia *Gardnerella vaginalis* i beztlenowcami. *M. hominis* ma niewielkie znaczenie w patogenezie PID, natomiast *Ureaplasma spp.* odgrywa istotną rolę w etiologii i patogenezie porodów przedwczesnych, przedwczesnego pęknięcia błon płodowych. *M. hominis* może być wiązana z gorączką poporodową i po poronieniach.

W leczeniu zaleca się obok tetracykliny także erytromycynę; roksytromycyna ma działanie podobne.

Erytromycyna posiada wysoką aktywność *in vitro* wobec *G. vaginalis*, jakkolwiek nie jest efektywnym antybiotykiem w leczeniu waginozy, nie wykazuje aktywności wobec drobnoustrojów towarzyszących, ponadto kwaśny odczyn pH pochwy redukuje aktywność erytromycyny. W leczeniu wczesnych postaci kiły zamiast 2–4 mln penicyliny na dobę proponuje się 2 g azytromycyny w postaci jednorazowej dawki doustnej [18].

Antybiotyki makrolidowe posiadają także zastosowanie w leczeniu stanów zapalnych miednicy małej (PID). Ich wysoka skuteczność na zakażenia, ze współdziałaniem etiologicznym drobnoustrojów *Chlamydia spp.* i *Mycoplasma spp.* jest potwierdzona.

Makrolidy są antybiotykami bezpiecznymi o wysokiej skuteczności. Międzynarodowe dane wskazują na możliwość ich użycia w ciąży. Zasadniczymi wskazaniami są zakażenia *C. trachomatis* i *U. urealyticum*. Spiramycyna jest lekiem z wyboru w leczeniu toksoplazmozy w ciąży. Nowe makrolidy pozbawione występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu po-

karmowego stanowią interesującą propozycję terapeutyczną. ■

Piśmiennictwo

1. Denys A. Dlaczego właśnie makrolidy? *Pol Merk Lek* 2001; 10: 396-8.
2. Denys A. Makrolidy w leczeniu zakażeń układu oddechowego. *Med Rodz Pediatr* 2005; 1: 15-8.
3. Denys A. Makrolidy – właściwości i zastosowanie lecznicze. *Przew Lek* 2005; 8: 22-26.
4. Szczypa K, Sadowy E, Izdebski R, et al. A rapid increase in macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* isolated in Poland during 1996-2002. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 828-31.
5. Sosa J, Ramirez-Arcos S, Ruben M, et al. High percentages of resistance to tetracycline and penicillin and reduced susceptibility to azithromycin characterize the majority of strain types of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Cuba, 1995-1998. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 443-8.
6. McLean CA, Wang SA, Hoff G, et al. The emergence of *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to Azithromycin in Kansas City, Missouri, 1999 to 2000. *Sex Transm Dis* 2004; 31: 73-78.
7. Butzler JP, Goossens H, Piot P. Newer macrolides for chlamydial and ureaplasma urethritis in men. In: *Macrolides. Chemistry, pharmacology and clinical uses*. Bryskier AJ, Butzler JP, Neu HC, Tulkens PM (red.). Blackwell, Paris 1993: 559-62.
8. Zhou WQ, Gao JP, Sang H, et al. [Clinical efficacy of treating chronic prostatitis caused by *Neisseria gonorrhoeae* with azithromycin aspartic-acid injection. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2003; 9: 43-44.
9. Skerk V, Schonwald S, Krhen I, et al. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 457-62.
10. De Sutter Ph, Amy JJ. Macrolides in gynecological practice. In: *Macrolides. Chemistry, pharmacology and clinical uses*. Bryskier AJ, Butzler JP, Neu HC, Tulkens PM (red.). Blackwell, Paris 1993: 563-75.
11. Romoren M, Rahman M, Sundby J, et al. Chlamydia and gonorrhoea in pregnancy: effectiveness of diagnosis and treatment in Botswana. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 395-400.
12. Rastogi S, Das B, Salhan S, et al. Effect of treatment for *Chlamydia trachomatis* during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 80: 129-37.
13. Schillinger JA, Kissinger P, Calvet H, et al. Patient-delivered partner treatment with azithromycin to prevent repeated *Chlamydia trachomatis* infection among women: a randomized, controlled trial. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 49-56.
14. Tobin JM, Harindra V, Mani R. Which treatment for genital tract *Chlamydia trachomatis* infection? *Int J Std AIDS* 2004; 15: 737.
15. Rustomjee R, Kharsany AB, Connolly CA, et al. A randomized controlled trial of azithromycin versus doxycycline/ciprofloxacin for the syndromic management of sexually transmitted infections in a resource-poor setting. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 875.
16. Mikamo H, Ninomiya M, Tamaya T. Clinical efficacy of clarithromycin against uterine cervical and pharyngeal *Chlamydia trachomatis* and the sensitivity of polymerase chain reaction to detect *C. trachomatis* at various time points after treatment. *J Infect Chemother* 2003; 9: 282-83.
17. Gibb AM, McManus T, Forster GE. Should we offer antibiotic prophylaxis post sexual assault? *Int J STD AIDS* 2003; 14: 99.
18. Riedner G, Rusizoka M, Todd J, et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1236.

Adres do korespondencji

prof. zw. dr hab. n. med. **Andrzej Denys**
Zakład Mikrobiologii Lekarskiej i Sanitarnej
Katedry Mikrobiologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
pl. J. Hallera 1
90-647 Łódź
tel./faks +48 42 633 84 66
e-mail: denys.achilles.wam.lodz.pl