

Enzymoterapie urogenitálních infekcí *Chlamydia trachomatis*

MUDr. Miroslav Förstl¹, Bc. Miroslava Förstlová¹, doc. MUDr. Olga Ryšková, CSc.¹,
MUDr. Ivo Kalousek, Ph.D.², MUDr. Pavel Navrátil, CSc.³

¹Ústav klinické mikrobiologie FN a LF UK Hradec Králové

²Porodnická a gynekologická klinika FN a LF UK Hradec Králové

³Urologická klinika FN a LF UK Hradec Králové

Cílem práce je publikace výsledků efektu samotné antibiotické terapie (ATB) a následně i její kombinace se systémovou enzymoterapií u akutních nekomplikovaných urogenitálních infekcí *Chlamydia trachomatis*. Již dříve jsme publikovali výsledky samotné terapie azitromycinem (AZT: 1 × 500 mg/den po 3 dny) a stejné terapie v kombinaci s Wobenzymem (W: 3 × 5 tbl/den po 14 dní). Nyní předkládáme i výsledky naší druhé studie, kde jsme sledovali prakticky totéž – tedy kombinaci stejné enzymoterapie s jiným ATB, s klaritromycinem (CLR: 2 × d 500 mg tbl. formy bez řízeného uvolňování po 14 dnů). Úspěšnost samostatné terapie CLR (opět dle výsledku kontrolního stěru 4 týdny po skončení ATB terapie; průkaz antigenu imunofluorescenční metodou) byla u mužů (n = 16) naprosto stejná jako s AZT, tedy 62,5 %, ale u kombinované terapie (n = 16) u nich vzrostlo procento úspěšnosti dokonce ze 75 % AZT + W na 87,5 % CLR + W. Oproti tomu úspěšnost terapie žen pouze CLR (n = 16) i CLR + W (n = 16) byla naprosto nulová a tímto problémem je nutné se i nadále zabývat.

Klíčová slova: *Chlamydia trachomatis*, akutní nekomplikované urogenitální infekce, azitromycin, klaritromycin, systémová enzymoterapie, Wobenzym.

Enzyme therapy for urogenital infections with *Chlamydia trachomatis*

The aim of the paper is to publish the results of the effect of antibiotic therapy (ATB) alone as well as of its combination with systemic enzyme therapy in acute uncomplicated urogenital infections with *Chlamydia trachomatis*. We have previously published the results of the treatment with azithromycin alone (AZT: 1 × 500 mg/day for 3 days) and of the same treatment in combination with Wobenzym (W: 3 × 5 tablets/day for 14 days). Now, we present the results of our second study where virtually the same was investigated, i. e. a combination of the same enzyme therapy with another ATB, clarithromycin (CLR: 500 mg tablets without controlled release twice daily for 14 days). The success rate of the treatment with CLR alone (again based on the results of a follow-up smear 4 weeks after cessation of ATB treatment; antigen detection using the immunofluorescence method) in men (n = 16) was identical to that with AZT, namely 62.5%; however, in combined therapy (n = 16), the success rate even increased from 75 % for AZT + W to 87.5 % for CLR + W. By contrast, in women the success rates of treatment with CLR alone (n = 16) and with CLR + W (n = 16) were zero and this issue needs to be addressed further.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, acute uncomplicated urogenital infections, azithromycin, clarithromycin, systemic enzyme therapy, Wobenzym.

Urol. praxi, 2011; 12(3): 180–182

Úvod

Rutinní diagnostice chlamydií se naše laboratoř věnuje dlouhodobě, ale „jen“ diagnostika opravdu nestačí. Časem se projevila naprostá nutnost úzké spolupráce laboratoře s klinickým lékařem – tedy další jasný příklad, proč by výraz „Klinická mikrobiologie“ neměl být jen prázdným pojmem, že pouhý výsledek ani jeho interpretace prostě již dávno nestačí.

Cílem naší letité práce bylo přehledně shrnout problematiku, která dodnes není ani pro odbornou veřejnost specializovaných lékařů zcela jasná a přehledná.

Citace našich i dalších prací v závěru práce nejsou účelové, odkazujeme v nich jen pro jejich snadnou a hlavně okamžitou („www“) dostupnost na základní fakta stran etiologie, patogenese a epidemiologie (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7),

na možnosti a limity detekce (8, 9, 10), terapie (11) a konečně i na výsledky naší první studie stran podpůrné enzymoterapie (12), které jsou pro přehlednost a rychlé porovnání ve stručnosti uvedeny i zde:

STUDIE 1

Charakteristika souboru pacientů

V rámci první pilotní studie byla hodnocena účinnost kombinové terapie azitromycinu (AZT) a enzymatického přípravku Wobenzym (W) u 16 heterosexuálních partnerských párů s nově zjištěnou akutní nekomplikovanou chlamydiovou urogenitální infekcí.

Po záchytu pozitivitu (mikrobiolog) byl(a) pacient(ka) osloven(a) ošetřujícím lékařem (gynekolog nebo urolog) a po jeho souhlasu a vyplnění dotazníku se oba podrobili léčbě.

Pozn:

- Kritéria pro zařazení do studie byla definována tak, aby minimalizovala možnost chronicity onemocnění a hlavně promiskuitu pacientů.
- Zejména stran promiskuity účastníků bylo nemožné mnohé původně plánované pacienty zařadit do studie, dále pak bylo nutné vyřadit během ní (po neúspěšné terapii a následném „přiznání se“) více než polovinu již zařazených párů.

Materiál a metodika detekce

Laboratorní diagnostika *Chlamydia trachomatis* byla stanovena na základě výtěru z močové trubice mužů a z močové trubice i hrdla děložního žen zaschlém na podložním skle s následným přímým průkazem antigenu imunofluorescenční technikou (9).

Terapie

Všichni pacienti byli léčeni AZT v dávkách 1 × 500 mg/den po 3 dny, pro srovnání polovina párů navíc užívala jako podpůrnou léčbu W v dávkách 3 × 5 tbl/den po 14 dní. Po dobu léčby a až do kontrolního výtěru měli zachovávat sexuální abstinenci, v případě, kdy to již nešlo – pouze bariérový styk. Za 4 týdny po ukončení antibiotické terapie byly provedeny u každého pacienta kontrolní výtěry jako kritérium úspěšnosti léčby.

Výsledky (viz tabulka a graf)

Vyhodnocení účinnosti obou terapeutických přístupů prokázalo lepší výsledky u párů s kombinovanou léčbou, i když uvedený rozdíl nebyl statisticky významný (chí kvadrát χ^2 , $p = 0,127$). Celková úspěšnost kombinované léčby (AZT + W) byla 81,3 % (13 negativních pacientů z 16), oproti 56,3 % v případě samotného AZT. Zatímco u mužů byl rozdíl v úspěšnosti léčby obou terapeutických modulů statisticky nevýznamný (62,5 % u AZT vs. 75 % u AZT+W), u žen se blížil statisticky významnému rozdílu (50,0 % u AZT vs. 87,5 % u AZT+W; chí kvadrát, $p = 0,106$).

STUDIE 2

Charakteristika souboru pacientů

I v rámci druhé studie byla hodnocena účinnost kombinované terapie klaritromycin (CLR) a enzymatického přípravku Wobenzym (W), opět u 16 jiných heterosexuálních partnerských párů s nově zjištěnou akutní nekomplikovanou chlamydiovou urogenitální infekcí a za stejných kritérií.

Materiál a metodika detekce

Shodné s výše uvedenou studií 1.

Terapie

Všichni pacienti byli léčeni CLR v dávkách 2 × d 500 mg tbl (formy bez řízeného uvolňování) po 14 dnů, pro srovnání polovina párů navíc užívala jako podpůrnou léčbu W v dávkách 3 × 5 tbl/den po 14 dní. Podmínky sexuálního života viz studie 1. Za 4 týdny po ukončení terapie byly provedeny kontrolní výtěry pro kontrolu úspěšnosti léčby.

Výsledky (viz tabulka a graf)

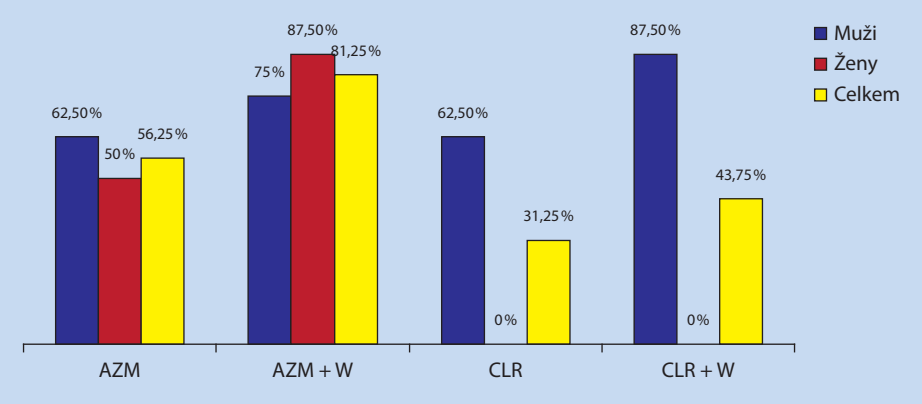
Pozn:

■ U neúspěšně léčených pacientů v obou studiích byli tito následně léčeni a vyléčení dlouhodobou kombinovanou ATB léčbou v některých případech kombinovanou s další osvětou a edukací ... (její výsledky budou prezentovány v dalším sdělení).

Tabulka. Úspěšnost terapie v obou studiích

	Muži (16) (negativní výtěr/z počtu) %	Ženy (16) (negativní výtěr/z počtu) %	Celkem (32) (negativní výtěr/z počtu) %
AZM	5/8 62,5 %	4/8 50 %	9/16 56,25 %
AZM + W	6/8 75 %	7/8 87,5 %	13/16 81,25 %
CLR	5/8 62,5 %	0/8 0 %	5/16 31,25 %
CLR + W	7/8 87,5 %	0/8 0 %	7/16 43,75 %

Graf. Grafické vyjádření úspěšnosti terapie



Diskuze a závěry
ad. STUDIE 1

1. Terapii pouze AZT (tedy „lékem volby“) nelze již, tedy dle našeho soudu a s přihlédnutím k malému souboru pacientů (!), bez výhrad doporučit jako naprosto spolehlivý lék všech akutních urogenitálních chlamydiových infekcí. K diskuzi ponecháváme možnost tzv. akutních forem, které jsou ale v podstatě chronické (nedostatků v diagnostice) plus skrytou promiskuitu pacientů.
2. Kombinovaná terapie AZT + W je pro akutní nekomplikované urogenitální chlamydiózy výrazně účinnější než samotná terapie AZT (i když ani ona není a ani nemůže být ve všech případech 100% zárukou úspěchu).
3. Kontrolní výtěry v dostatečném odstupu minimálně 4 týdny po léčbě jsou naprostou nutností pro hodnocení úspěšnosti terapie, spoléhat pouze na „všemocná“ ATB nebo na ústup příznaků u manifestní formy se prostě nelze!

ad. STUDIE 2

4. Terapie klaritromycinem je rozporuplná. Naše dobré empirické zkušenosti s touto terapií u mužů se potvrdily – úspěšnost tera-

- pie AZT i CLR je u nich naprosto stejná, ale u kombinované terapie vzrostla u CLR + W dokonce ze 75 % na 87,5 %!
5. Oproti tomu výsledky terapie CLR u žen nelze nazvat jinak než naprostým fiaskem, a tím jsou ovšem ovlivněny/zkresleny i výsledky celkové.
 6. Průnik AZT i CLR do buněk by měl být obdobný, ale chemickou strukturu azitromycinu tvoří 15členný laktonový kruh, kdežto klaritromycin má laktonový kruh 14členný – tedy stejně jako erytromycin. Erytromycin i klaritromycin proto mají interakce s léčivými obsahujícími theofylin (součást analgetik) a ergotamin (léky při migréně a poruchách menstruace) a s midazolanem (součást léků při nespavosti). Oproti tomu u azitromycinu tato interakce uváděna není! Existuje tedy předpoklad, že tyto léky užívají především ženy a mohlo by tedy dojít k ovlivnění účinku klaritromycinu (zvyšuje se hladina ergotaminu, který kupříkladu zužuje cévy – co když brzdí diapedézu fagocytů?) ... U pacientek v naší studii jsme bohužel užívání výše uvedených léků (ale ani např. hormonální antikoncepce a dalších) nezjišťovali a zpětné zjištění je prakticky nemožné.
 7. Neúspěch terapie CLR (který je v praxi běžně v této indikaci užíván, ale v literatuře na ni

jednoznačně doporučen není) u žen nedokážeme s naprostou jistotou vysvětlit, bude třeba vzít do úvahy i poměry anatomické a snad také imunologické (!) – hodláme se tomuto problému i nadále věnovat.

Literatura

1. Fajfr M, Förstl M, Štěpánová V, Plíšková L, Fajfr M, Šplího M. Zkušenosti s detekcí chlamydií pomocí metody PCR. Klinická mikrobiologie a infekční lékařství, 2005; 4: 133–137.
2. Marešová V. Infekce močových cest. In: Havlík J, et al. Infekční nemoci. Galén, 2002: 99–103.
3. Mašata J, Řezáčová J, Sodja I. Chlamydia trachomatis – epidemiologická situace. Česká gynekologie, 1998; 63(3): 217–220.

4. Matoušková M, Hanuš M. Chlamydia trachomatis – postrach urologické ambulance? Urol. praxi, 2009; 10(2): 60–64.
5. Medková Z, Kalousek I, Jarčuška P. Chlamydie infekce. Praha: Triton, 2001.
6. Pinkavová I, Koliba P. Infekce Chlamydia trachomatis u dětí a dospívajících. Pediatr. praxi, 2007; 8(4): 205–207.
7. Veselský Z, Förstl M, Macek P. Chlamydie infekce močového traktu. Chlamydia infection in urology. Urol. praxi, 2005; 1: 26–27.
8. Förstl M, Neumann D, Štěpánová V, Mlynář J, Plíšková L, Fajfr M, Šplího M. Chlamydia trachomatis: Aktuální pohled, možnosti a limity přímé diagnostiky. Pediatr. praxi, 2004; 4: 198–202.
9. Förstl M, Štěpánová V, Mlynář J, Plíšková L, Fajfr M, Šplího M. Přímá diagnostika infekcí Chlamydia trachomatis – průkaz antigenu imunofluorescenční metodou. Interní med, 2004; 8: 412–415.
10. Förstl M, Štěpánová V, Buchta V, Kalousek I, Špaček J, Veselský Z, Macek P, Chrzová M. Chlamydie infekce urogeni-

tálního traktu – výsledky přímé diagnostiky Chlamydia trachomatis. Česká gynekologie, 2005; 2: 128–133.

11. Gebouský P, Kapla J, Kosina P. Doporučené postupy pro praktické lékaře. 2002: <http://www.cls.cz/dp/2002/t230.rtf>.
12. Förstl M, Kalousek I, Navrátil P, Štěpánová V, Fajfr M. Zkušenosti s enzymoterapií v rámci komplexní léčby urogenitálních infekcí Chlamydia trachomatis. Urol. praxi, 2006; 5: 243–245.

Článek přijat redakcí: 1. 2. 2011

Článek přijat k publikaci: 29. 3. 2011

MUDr. Miroslav Förstl

Ústav klinické mikrobiologie, FN a LF UK Hradec Králové
Sokolská 583, 500 05 Hradec Králové
forstlm@lfhk.cuni.cz

Komentář k článku dr. Förstla „Enzymoterapie urogenitálních infekcí Chlamydia trachomatis“

Urol. Praxi, 2011; 12(3): 180–182.

Autoři zpracovali studii léčby antibiotiky, kde porovnávali účinnost léčby monoterapie antibiotikem azitromycin (AZT) proti klaritromycinu (CLR) a kombinací antibiotikem AZT a CLR s enzymoterapií – Wobenzymem®. V každé sledované skupině bylo 8 heterosexuálních párů.

Výsledkem byla významně lepší terapeutická úspěšnost AZT proti CLR, který byl v léčbě žen v daném souboru zcela neúspěšný.

Enzymoterapie zvýšila terapeutickou účinnost obou antibiotik, na malých číslech (v každé skupině 8 pacientů) se ale efekt pohyboval těsně na hranici významnosti.

Ve vstupních kritériích studií nejsou uvedeny klinické diagnózy, obecná zmínka o akutní nekomplikované urogenitální infekci je nedostatečná, je třeba specifikovat – akutní uretritis, akutní cervicitis. Ve vstupních kritériích není uvedeno, zda oba členové páru měli symptomatické projevy nebo měl druhý člen páru asymptomatický pozitivní nález. Není rovněž uvedeno, zda byli v rámci párové terapie léčeni i sexuální partneři bez mikrobiologicky prokázaného nálezu.

Podle současných mezinárodních studií a doporučení panelu expertů ve Stockholmu publikovaných v r. 2009 (1) je metodou volby léčby STD, vyvolaných Chlamydia trachomatis azitromycin 1 g v jedné dávce nebo doxycyklin 2x denně 100 mg po dobu 7 dnů. Enzymoterapie nebyla v doporučených hodnoceních podle randomizovaných studií s hladinou významnosti 2–3 uvedena.

Z pohledu klinického urologa je jednoznačně AZT antibiotikem volby, CLR obecně v léčbě negonokokové uretritidy (NGU) a cervicitidy má řadu selhání a nelze jej doporučit v této indikaci jako metodu volby. Autoři upozornili i na řadu farmakologických interakcí, které ovlivňují cílovou dostupnost a účinnost CLR, na které je nutno brát zřetel. V řadě panelů doporučení byl nyní CLR vypuštěn.

Co se týče dávky a doby léčby azitromycinem, panuje mezi českými a zahraničními autory větší variabilita dávkování. Podle mého názoru se varianty dávkovacích schémat azitromycinu snaží čelit promiskuitě a nespolehlivosti léčených subjektů, leč marně. Proto s ohledem na možné bakteriální rezistence doporučuji i na základě vlastních zkušeností rezervovaný přístup k dávkování a s důrazem na režimová opatření.

Využití enzymoterapie je podnětné a zajímavé, jistě si zaslouží v klinice větší využití.

Zcela bazální zůstává dodržení režimových opatření u léčby jakékoli STD, tj. sexuální abstinence a dodržování efektivní bariérové ochrany dostatečně dlouho v léčbě a v prevenci reinfekcí. Toto opatření nenahradí žádná farmakoterapie a autoři upozorňují na četná selhání léčby pro nedodržení režimu.

Literatura

1. Naber KG, Schaeffer AJ, Heyns CHF, Matsumoto T, Shoskes DA, Johansen TEB. Urogenital Infections. European Association of Urology, 2010.

MUDr. Kateřina Bartoníčková

Urologická klinika 2. LF a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha, katerina.bartonickova@fnmotol.cz

Odpověď autora

1. Největší slabinou mikrobiologických žádank o vyšetření zůstává i při opakované edukaci žadatelů (ne)spolehlivost uváděných diagnóz – bylo tomu tak bohužel i zde.
2. Je to pozoruhodné, ale u všech párů, které nám v obou studiích nakonec zůstaly, byl vždy druhý z partnerů bezpříznakový, ale pozitivní.

MUDr. Miroslav Förstl

Ústav klinické mikrobiologie, FN a LF UK Hradec Králové, Sokolská 583, 500 05 Hradec Králové, forstlm@lfhk.cuni.cz