Gynekology3 (2009).qxd 9/23/09 13:08 Page 16 Ed Macintosh HD:Users:ed:Desktop:Gynekology3(2009):

Пути совершенствования антимикробной терапии уретритов у мужчин

К.Л.Локшин[1], В.В.Рафальский[2], С.В.Королев[2]
[1]Урологическая клиника им. Р.М.Фронштейна, Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова,
[2]ГОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Росздрава

Уретрит – воспалительное заболевание мочеиспускательного канала, которое может иметь как инфекционный, так и неинфекционный характер. Типичными возбудителями уретрита у мужчин являются микроорганизмы, передающиеся половым путем: гонококки, хламидии, микоплазмы, трихомонады и др. Необходимо отметить, что, несмотря на более чем полувековой опыт терапии уретритов антимикробными препаратами, многие аспекты их применения нуждаются в совершенствовании.

В последние годы интенсивно развивающееся направление генодиагностики позволило найти ответы на многие вопросы, связанные с этиологией и лабораторной диагностикой уретритов. Однако существуют объективные трудности в изучении этиологии этого заболевания. На первый план выходят проблемы, обусловленные особенностями внутриклеточных (*C. trachomatis*) и примембранных (*M. genitalium*) возбудителей, – сложные условия культивирования и отсутствие общепризнанных методов определения и критериев интерпретации чувствительности этих микроорганизмов. Необходимо отметить, что международным научным сообществом накоплено ограниченное число качественных клинических исследований, посвященных сравнительному изучению антимикробных препаратов при хламидийном и негонококковом нехламидийном уретрите, что существенно осложняет разработку рекомендаций с позиций доказательной медицины. С появлением новых исследовательских и диагностических возможностей интенсивно идет процесс переосмысления роли отдельных микроорганизмов в развитии уретритов.

Учитывая полиэтиологическую природу уретритов, наиболее рационально рассматривать процесс оптимизации антимикробной терапии раздельно для каждого возбудителя. Это связано с тем, что возбудители уретрита имеют разные биологические свойства, природную чувствительность и приобретенную резистентность к антимикробным препаратам.

Основной проблемой, связанной с антимикробной терапией гонококковых уретритов, является рост антибиотикорезистентности, прежде всего к фторхинолонам. Основной тенденцией, отмечающейся практически во всех регионах мира, является существенный рост устойчивости гонококков к фторхинолонам, которые с начала 1990-х годов по праву занимали место препаратов выбора. По данным ЦНИКВИ Росздрава, в 2006 г. резистентность гонококков к пенициллинам составляла 80–100%, к тетрациклинам – 56–82%, что делает невозможным применение этих препаратов при терапии гонококковой инфекции, в том числе и уретрита. Фторхинолоны, которые в течение последних десятилетий рассматривались в качестве препаратов выбора, также утратили свою актуальность: резистентность к ципрофлоксацину составляет от 40,6% в Северо-Западном до 71,4% в Дальневосточном Федеральном округе. Такой высокий уровень резистентности не позволяет использовать фторхинолоны в качестве препаратов выбора. Высокую активность сохраняют цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефиксим, цефотаксим), спектиномицин. Подобная ситуация имеет место и в других странах. Так, в США доля устойчивых штаммов гонококков за последние 10 лет увеличилась менее чем на 1–14%. Этот факт нашел отражение в поправках к руководству CDC по терапии инфекций передающихся половым путем (ИППП): с 2007 г. фторхинолоны исключены из списка препаратов, применяемых для терапии гонореи [1].

Таким образом, для лечения неосложненной гонореи, в том числе и уретрита у мужчин, рекомендуется использовать цефтриаксон 125–250 мг внутримышечно (в/м) однократно или цефиксима 400 мг внутрь однократно. В качестве альтернативных препаратов рекомендуется использовать спектиномицин 2,0 г или цефотаксим 0,5 г в/м однократно [1]. Необходимо подчеркнуть, что из числа пероральных антибиотиков в настоящее время только цефиксим обладает достаточной активностью в отношении гонококков [2].

Чрезвычайно важным представляется тот факт, что у 30–45% больных гонореей одновременно также выявляются хламидии. Если у больного гонореей после проведения специфических тестов нельзя исключить наличие хламидийной инфекции, то дополнительно показан прием доксициклина 100 мг 2 раза в день в течение 7 дней или азитромицина 1,0 г однократно.

Наиболее частым возбудителем негонококкового уретрита (НГУ) является *Chamydia trachomatis*, которая выделяется у 15–55% больных. *C. trachomatis* – одна из самых распространенных ИПП путем [3–6]. В исследованиях последних лет выявлен рост распространенности урогенитальной инфекции, вызванной *C. trachomatis*, на 5% в год среди молодых, сексуально активных пациентов [3, 4].

Для оптимизации терапии хламидийных инфекций невозможно использовать традиционные микробиологические подходы, основанные на анализе и сравнении данных по антибиотикорезистентности, как это было показано выше в случае гонококкового уретрита. Более того, необходимо подчеркнуть важность проблемы излишнего внимания и существенной переоценки данных по резистентности хламидий к антимикробным препаратам. Можно предположить, что такая ситуация в России сложилась потому, что антибиотикорезистентностью хламидий проще всего объяснить неэффективность антимикробной терапии. В мире собраны доказательства о единичных случаях антибиотикорезистентности хламидий, которые бы сопровождались клинической неэффективностью [7].

Более того, существуют значительные методологические проблемы, связанные с определением чувствительности хламидий к антибиотикам, результаты могут существенно варьировать при использовании разных методов определения чувствительности, например культурального и полимеразной цепной реакции, разных клеточных культур (Mc-Coy и BGMK), культур с разным количеством пересевов, разных объемов инокулюма, способа определения минимальной подавляющей концентрации (МПК). Более того, не разработаны пограничные концентрации для определения резистентных, чувствительных и умеренно резистентных штаммов хламидий, что не позволяет достаточно точно для клинических целей определить, какой штамм является устойчивым. Но главное, не накоплено убедительных данных о клиническом значении снижения чувствительности хламидий к антимикробным препаратам.

Медленное развитие резистентности у хламидий имеет свое объяснение, свя-

Gynekology3 (2009).qxd 9/23/09 13:08 Page 17 Ed Macintosh HD:Users:ed:Desktop:Gynekology3(2009):

Таблица 1. Характеристика исследований, включенных в метаанализ

Исследование	Дизайн	Исследуемая популяция	Распределение пациентов по группам		Количество пациентов, обследованных на 2-й неделе		Количество пациентов, обследованных на 4-й неделе	
			азитромицин	доксициклин	азитромицин	доксициклин	азитромицин	доксициклин
Steingrimsson, 1990 г. [15]	Открытое рандомизированное	Мужчины 17–58 лет	58	61	44	49	НД	НД
Whatley, 1991 г. [16]	Открытое рандомизированное	Мужчины старше 18 лет	19	21	17	18	15	17
Martin, 1992 г. [17]	Открытое рандомизированное	Мужчины и женщины старше 18 лет	237	220	41	37	32	26
Nilsen, 1992 г. [18]	Двойное слепое рандомизированное многоцентровое	Мужчины старше 18 лет	66/64	35/34	НД	НД		
Lister, 1993 г. [19]	Открытое рандомизированное	Мужчины старше 18 лет	72	71	29	22	16	12
Lauharanta, 1993 г. [20]	Открытое рандомизированное	Мужчины 18–60 лет	60	60	26	26	21	24
Steingrimsson, 1994 г. [21]	Рандомизированное, упоминается ослепление третьей стороной, но не описана процедура ослепления	Мужчины 16–48 лет	100	83	79	69	НД	НД
Stamm, 1995 г. [22]	Двойное слепое рандомизированное многоцентровое	Мужчины старше 18 лет	301	151	38	28	30	23

Примечание. НД – нет данных.

занное с тем, что хламидии являются облигатными внутриклеточными возбудителями, которым сложно обмениваться генетическим материалом. Некоторые механизмы резистентности, например эффлюкс, требуют значительного количества энергии, которую хламидии не могут эффективно использовать.

В связи с этим очевидно, что выбор антимикробных препаратов для терапии хламидийного уретрита должен базироваться прежде всего на данных, полученных в качественных клинических исследованиях. В настоящее время в качестве препаратов выбора для терапии НГУ во всех международных и отечественных клинических рекомендациях рассматриваются доксициклин и азитромицин [8–11]. Закономерно, что вопрос сравнительной эффективности и безопасности этих антибиотиков при хламидийном уретрите имеет большой практический интерес.

В опубликованном в 2002 г. американскими исследователями систематическом обзоре и метаанализе, в котором сравнивали эффективность доксициклина и азитромицина при лечении генитальных хламидийных инфекций, достоверных различий между двумя препаратами не выявлено [12]. Необходимо отметить, что данные этого метаанализа послужили основой для разработки большинства существующих рекомендаций по терапии урогенитального хламидиоза [13]. В то же время при более детальном рассмотрении становятся очевидными недостатки упомянутого метаанализа. Во-первых, не является бесспорным объединение результатов исследований, в которых изучали эффективность терапии только у мужчин или только у женщин. Подобный подход еще в большей мере вызывает сомнения, если учесть, что у мужчин основной нозологической формой урогенитального хламидиоза является уретрит, а у женщин – цервицит. Таким образом, авторы объединили в метаанализе по крайней мере два разных заболевания. Во-вторых, можно предположить, что ответ на антимикробную терапию у мужчин и женщин может быть разным. В-третьих, согласно устоявшимся подходам к подготовке метаанализов необходимо периодически проводить их обновление, прежде всего для выявления новых исследований. Эти предпосылки послужили основанием для выполнения метаанализа, лишенного перечисленных недостатков и включающего более гомогенную группу пациентов, – только мужчин с хламидийным уретритом.

Нами выполнен метаанализ проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых сравнивались эффективность и безопасность доксициклина, применяемого в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, и азитромицина, назначаемого однократно в дозе 1,0 г, у мужчин с хламидийным НГУ. Исследование выполняли в соответствии с регулирующими процедурами Cochrane Collaboration [14].

В метаанализ отбирали исследования, в которых оценивалась популяция пациентов, соответствующая следующим критериям: 1) мужчины старше 16 лет; 2) наличие клиники острого уретрита; 3) культуральное подтверждение хламидийной этиологии уретрита; 4) микроскопическое и(или) бактериологическое исключение гонококковой этиологии уретрита; 5) терапия доксициклином 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней в сравнении с азитромицином 1,0 г однократно; 6) использование культурального метода для оценки эффективности терапии.

Найдено 17 публикаций, описывающих потенциально подходящие для метаанализа исследования. После оценки содержания и особенностей дизайна 9 исследований по разным причинам были исключены. Самыми частыми причинами исключения являлись участие в исследованиях как мужчин, так и женщин, в связи с чем возникли сложности в раздельной оценке эффективности терапии (Lasus, 1990; Ossewaarde, 1992; Hammerschlag, 1993; Thorpe, 1996; Rustomjee, 2002), и отсутствие рандомизации (Tan 1999); в ряде случаев найденные публикации не являлись оригинальными исследованиями (Lau 2002, Geisler 2007). Только 8 проспективных рандомизированных исследований полностью соответствовали критериям включения в метаанализ. В табл. 1 представлена краткая характеристика этих исследований. Данные описанных исследований были объединены с помощью процедур метаанализа (табл. 2).

У пациентов, получавших доксициклин, достоверно чаще, чем у пациентов, получающих азитромицин, отмечалась эрадикация *C. trachomatis* на 4-й неделе терапии (100 и 92,5% соответственно). Отношение шансов, рассчитанных по методу Peto для этого показателя, составило 0,15 [CI: 0,04–0,69; p=0,009] (см. рисунок). По другим параметрам эффективности и безопасности, таким как эрадикация возбудителя на 2-й неделе терапии, выздоровление (клиническая эффективность на 2-й неделе), стойкий клинический ответ (эффективность на 4-й неделе), количество нежелательных реакций, статистически достоверных различий не выявлено (см. табл. 2).

Результаты нашего исследования прежде всего обращают внимание на небольшое количество научно обоснованной информации по препаратам первой линии для терапии хламидийного урет-

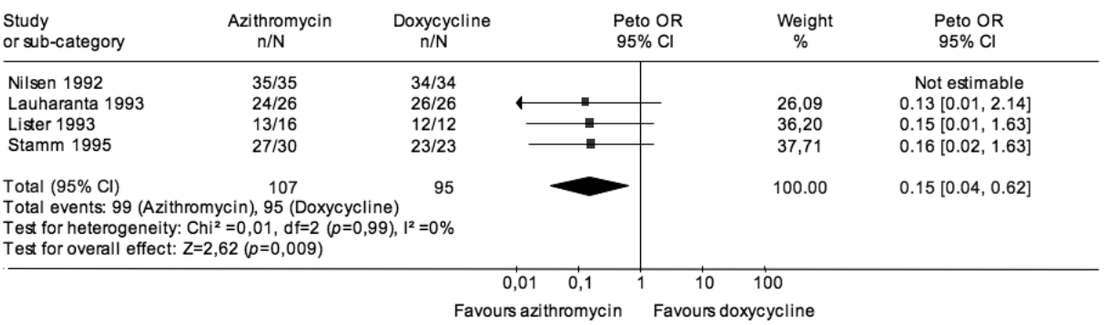
Gynekology3 (2009).qxd 9/23/09 13:08 Page 18 Ed Macintosh HD:Users:ed:Desktop:Gynekology3(2009):

Таблица 2. Результаты метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих эффективность азитромицина (1,0 г однократно) и доксициклина (100 мг в течение 7 дней) у мужчин с хламидийным уретритом

Исход	Количество объединяемых исследований, источник	Азитромицин			Доксициклин			OR	95% CI	Z	*p*
		n	N	%	n	N	%				
Эрадикация, 2-я неделя после начала лечения	5 [16, 18–20, 22]	139	144	96,5	123	126	97,6	0,77	0,00–6,59	0,36	>0,05
Эрадикация, 4-я неделя после начала лечения	4 [18–20, 22]	99	107	92,5	95	95	100	0,15	0,04-0,69	2,62	0,009
Выздоровление, 2-я неделя	3 [18–20]	78	100	78	69	88	78,4	0,94	0,46–1,95	0,15	>0,05
Стойкий клинический ответ, 4-я неделя	4 [18–20, 22]	234	264	88,6	146	166	87,9	1,14	0,62–2,11	0,42	>0,05
Частота нежелательных реакций	5 [17–20, 22]	133	662	20,1	111	532	20,9	0,88	0,66–1,18	0,85	>0,05

Примечание. В квадратных скобках – ссылки на источники публикаций. n – количество пациентов с наличием исхода, N – общее число пациентов в группе, OR – отношение шансов по методу Peto, CI – доверительный интервал, Z – Z-тест Фишера, *p* – вероятность нулевой гипотезы.

Результаты метаанализа исследований, сравнивающих терапию хламидийного уретрита у мужчин азитромицином и доксициклином по параметру «эрадикация *C. trachomatis* к 4-й неделе терапии».
n – количество пациентов в группе с наличием исхода; N – общее число пациентов в группе, OR – отношение шансов, рассчитанное по методу Peto; CI – доверительный интервал; Z – Z- тест Фишера; *p* – вероятность нулевой гипотезы; Chi^2 – критерий χ^2 для оценки гетерогенности; I2 – I статистика Кокрана для оценки гетерогенности.



рита у мужчин. Несмотря на клиническую и социальную значимость этого заболевания, мы сталкиваемся с тем, что исследований приемлемого качества, в которых бы сравнивалась эффективность препаратов первой линии, крайне мало. Анализируя качество исследований при включении их в метаанализ, мы выявили три основные проблемы.

Во-первых, за всю историю изучения антибактериальной терапии урогенитального хламидиоза выполнено относительно небольшое число рандомизированных исследований. В процессе поиска нам удалось выявить всего 8 подобных исследований, соответствующих критериям включения в метаанализ. Причем только 2 из них являются двойными слепыми (Nilsen, 1992; Stamm, 1995).

Во-вторых, в большинство исследований было включено небольшое число пациентов – медиана составляет 136,5 пациента на одно исследование, медиана для группы азитромицина – 69, для группы доксициклина – 67,5. За исключением 2 исследований (Martin, 1992; Stamm, 1995) число включенных пациентов варьировало от 19 до 100 в группе. Несколько больше пациентов было включено в исследования Martin (1992 г.) и Stamm (1995 г.), в которых группы составили от 151 до 301 пациента. Однако, как будет показано далее, преимущества от увеличения выборки в этих исследованиях нивелируются большим уровнем выпадения пациентов во время последующих визитов оценки эффективности и безопасности.

В-третьих, во всех исследованиях отмечался высокий процент выпадения пациентов в промежуток между рандомизацией, когда происходило назначение исследуемых препаратов, и последующими визитами оценки эффективности и безопасности терапии. Доля пациентов, не обследованных на 2-й неделе, составила от 12,6 до 89,5% (в среднем 52,7%) в группе азитромицина и от 18,5 до 85,7% (в среднем 51,5%) в группе доксициклина, т.е. более половины пациентов, включенных в исследование, не оценивались на последующих визитах.

Общее число пациентов, принимавших участие в исследованиях, составило 906 для группы азитромицина и 731 для группы доксициклина, а количество пациентов, пригодных для оценки эффективности (прошедших хотя бы один визит оценки эффективности), гораздо меньше: 309 и 283 человека соответственно. Общее количество пациентов, на результатах которых проводился расчет параметров эффективности, было еще меньше: 283 человека в обеих группах суммарно. Таким образом, мы еще раз столкнулись с парадоксом, когда очень важные для медицины и в клиническом, и в социальном, и в экономическом плане решения принимаются на основании достаточно ограниченных данных.

Предложенный нами подход, основанный на уменьшении гетерогенности метаанализа путем включения исследований, изучающих хламидийный уретрит у мужчин, позволил в итоге достичь более высокой статистической мощности. Мы выявили статистически значимое различие в эффективности азитромицина и доксициклина по одному из ключевых параметров – частоте эрадикации *C. trachomatis* к 4-й неделе терапии.

Появление на рынке новых антибактериальных средств всегда существенно расширяет возможности практической антимикробной терапии. Так произошло при появлении азитромицина на рынке препаратов для терапии хламидиоза. В то же время во многих клинических ситуациях по-прежнему сохраняют свое значение проверенные временем менее дорогие антибактериальные средства. К числу последних относится доксициклин. Последнее утверждение подтверждается результатами нашего исследования, в котором показано, что по частоте эрадикации *C. trachomatis* в отдаленные сроки (4-я неделя) доксициклин имеет преимущества, поэтому при уретритах хламидийной этиологии у мужчин его следует рассматривать как препарат выбора.

Необходимо отметить, что в настоящее время на рынке представлены различные лекарственные формы доксициклина, содержащие разные соли этого антибиотика. Установлено, что на безопасность применения доксициклина влияют два основных фактора – лекарственная форма и особенности его химического строения. Лекарственные формы по степени повышения безопасности можно расположить следующим образом: капсулы – таблетки – растворимые таблетки, а соли

Gynekology3 (2009).qxd 9/23/09 13:08 Page 19 Ed Macintosh HD:Users:ed:Desktop:Gynekology3(2009):

– соответственно гидрохлорид – гиклат – карегинат – моногидрат [23].

Среди разных форм антибиотиков наиболее удобными в применении являются препараты в форме диспергируемых таблеток, изготовленные по технологии Солютаб™, которые позволяют удовлетворить потребности разных категорий пациентов, в том числе тех, кто испытывает затруднения при проглатывании таблеток. Назначение препарата в форме диспергируемых таблеток позволяет пациенту самостоятельно выбрать способ приема – таблетку Солютаб можно проглотить целиком, принять в измельченном виде, запивая водой, или растворить в воде. Кроме того, инновационная технология Солютаб обеспечивает более высокую, чем у капсул, биодоступность доксициклина (95%). В отличие от применявшегося ранее доксициклина гидрохлорида, форма моногидрата (в химической структуре доксициклина хлористоводородную кислоту заменила молекула воды) не вызывает повреждающего воздействия на слизистую оболочку пищевода, уменьшает риск возникновения диспепсических расстройств (тошнота, рвота, горечь во рту, изжога, боль в эпигастрии и т.д.).

Среди других возбудителей НГУ у мужчин в последние годы интенсивно изучаются микоплазмы. Интересно, что мнение разных исследователей относительно микоплазм неоднозначно, некоторые ученые рассматривают микоплазмы как нормальных обитателей дистальных участков репродуктивного тракта, другие расценивают их как облигатных патогенов. В последнее время накоплено достаточно данных для того, чтобы утверждать, что микоплазмы нельзя рассматривать как одну группу возбудителей; вероятно, разные виды микоплазм имеют разное клиническое значение. Так, в настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что *M. genitalium* является одним из ключевых возбудителей нехламидийного НГУ у мужчин, в то время как роль *M. hominis* как этиологического фактора уретрита у мужчин окончательно не ясна.

Однако уже сейчас понятно, что разные виды микоплазм обладают разной чувствительностью к антимикробным препаратам и в будущем, вероятно, выбор препарата будет определяться с учетом этих данных. Уже имеются данные о появлении устойчивых к азитромицину штаммов *M. genitalium* с уровнем резистентности в популяции пациентов, достигающим 28% [24]. Пока идет накопление информации о роли и особенностях (чувствительность к антимикробным препаратам, методы культивирования и т.д.) разных микоплазм в развитии инфекций репродуктивных органов у мужчин, основным критерием для широкого применения антимикробной терапии должны быть результаты клинических исследований.

Возможными путями повышения эффективности антимикробной терапии уретритов, вызванных *M. genitalium*, являются использование более длительных курсов назначения азитромицина, например, назначение в течение 5 дней по схеме 0,5–0,25–0,25– 0,25–0,25; использование макролидов более активных in vitro против *M. genitalium*, например джозамицина 0,5×3 раза в сутки в течение 10 дней, или использование других классов антимикробных препаратов, например фторхинолонов IV поколения, моксифлоксацина 400 мг в течение 10 дней [25].

Заключение

В основе оптимальной терапии уретритов у мужчин лежит рациональная антибиотикотерапия пациентов и их половых партнеров, базирующаяся на сведениях о природной и приобретенной устойчивости возбудителей и данных сравнительных исследований антимикробных препаратов. Уровень резистентности имеет решающее значение при выборе антибиотика для терапии гонококковых уретритов. В связи с широкой распространенностью фторхинолонрезистентных штаммов в качестве препаратов выбора в России рекомендуются цефтриаксон и цефиксим.

При уретритах, вызванных хламидиями, решающее значение имеет анализ данных сравнительных клинических исследований, который позволяет утверждать, что у мужчин с хламидийным уретритом использование доксициклина в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 7 дней достоверно чаще приводит к эрадикации *C. trachomatis* на 4-й неделе терапии, чем применение азитромицина в дозе 1,0 г однократно. Необходимо отметить, что в настоящее время существует ограниченное число качественных рандомизированных исследований, в которых сравнивались эффективность и безопасность антимикробных препаратов при урогенитальном хламидиозе.

Имеются данные о недостаточной эффективности азитромицина при уретритах, вызванных *M. genitalium*. Для оптимизации антимикробной терапии уретритов, вызванных микоплазмами, необходимы дальнейшее накопление и анализ данных по чувствительности in vitro и клинической эффективности разных схем терапии. Предполагается, что повышения эффективности можно достичь при проведении более длительных курсов, использовании in vitro более активных антибиотиков (джозамицин, моксифлоксацин).

Литература

1. Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56 (14): 332–6.

2. Availability of cefixime 400 mg tablets--United States, April 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008; 57 (16): 435.

3. Fine D, Dicker L, Mosure D, Berman S. Increasing chlamydia positivity in women screened in family planning clinics: do we know why? Sex Transm Dis Jan 2008; 35 (1): 47–52.

4. Greene JP, Stafford E. Prevalence of Chlamydia trachomatis among active duty male soldiers reporting to a troop medical clinic for routine health care. South Med J May 2007; 100 (5): 478–81.

5. Franceschi S, Smith JS, van den Brule A et al. Cervical infection with Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in women from ten areas in four continents. A cross-sectional study. Sex Transm Dis 2007; 34 (8): 563–9.

6. Yu MC, Li LH, Tang LH, Chen KT. Genital chlamydial infection among male attendees at a sexually transmitted disease clinic in urban Taiwan. Public Health 2007; 121 (7): 534–9.

7. Somani J, Bhullar VB, Workowski KA et al. Multiple drug-resistant Chlamydia trachomatis associated with clinical treatment failure. J Infect Dis 2000; 181 (4): 1421–7.

8. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006; 55 (RR-11): 1–94.

9. Radcliffe KW. Introduction. European STD guidelines. Int J STD AIDS 2001; 12 (Suppl. 3): 2–3.

10. WHO. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization; 2003.

11. Association for Genitourinary Medicine (AGUM) MSftSoVDM. 2002 national guideline on the management of non-gonococcal urethritis.: London: Association for Genitourinary Medicine (AGUM), Medical Society for the Study of Venereal Disease (MSSVD). 2002.

12. Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. Sex Transm Dis 2002; 29 (9): 497–502.

13. Geisler WM. Management of uncomplicated Chlamydia trachomatis infections in adolescents and adults: evidence reviewed for the 2006 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl. 3): S77–83.

14. Higgins J, Green S, eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2006.

15. Steingrimsson O, Olafsson JH, Thorarinsson H et al. Azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease. J Antimicrob Chemother 1990; 25 (Suppl. A): 109–14.

16. Whatley JD, Thin RN, Mumtaz G, Ridgway GL. Azithromycin vs doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis. Int J STD AIDS 1991; 2 (4): 248–51.

17. Martin DH, Mroczkowski TF, Dalu ZA et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. The Azithromycin for Chlamydial Infections Study Group. N Engl J Med 1992; 327 (13): 921–5.

18. Nilsen A, Halsos A, Johansen A et al. A double blind study of single dose azithromycin and doxycycline in the treatment of chlamydial urethritis in males. Genitourin Med 1992; 68 (5): 325–7.

19. Lister PJ, Balechandran T, Ridgway GL, Robinson AJ. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in men. (Suppl. E) 1993; 31.

20. Lauharanta J, Saarinen K, Mustonen MT, Happonen HP. Single-dose oral azithromycin versus seven-day doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis in males. J Antimicrob Chemother 1993; 31 (Suppl. E): 177–83.

21. Steingrimsson O, Olafsson JH, Thorarinsson H et al. Single dose azithromycin treatment of gonorrhea and infections caused by C. trachomatis and U. urealyticum in men. Sex Transm Dis 1994; 21 (1): 43–6.

22. Stamm WE, Hicks CB, Martin DH et al. Azithromycin for empirical treatment of the non-gonococcal urethritis syndrome in men. A randomized double-blind study. Jama 1995; 274 (7): 545–9.

23. Jaspersen D. Drug Safety 2000; 22 (3): 237–49.

24. Bradshaw CS, Jensen JS, Tabrizi SN et al. Azithromycin failure in Mycoplasma genitalium urethritis. Emerg Infect Dis 2006; 12 (7): 1149–52.

25. Ross JD, Jensen JS. Mycoplasma genitalium as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing, and treatment. Sex Transm Infect 2006; 82 (4): 269–71.