



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2020 г. агентства «Роспечать»:

82125 – для индивидуальных подписчиков;

82126 – для организаций.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2020.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А.
Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном

Антимикробные препараты

- 21 Зырянов С.К., Голуб А.В., Козлов Р.С.
Доксициклин в современной клинической практике
- 30 Багин В.А., Руднов В.А., Астафьева М.Н.
Применение хлоргексидина для профилактики госпитальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии: современное состояние проблемы

Антибиотикорезистентность

- Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Андреев В.А., Беккер Г.Г., Варганова А.Н., Гудкова Л.В., Ершова М.Г., Жолобова А.Ф., Зубарева Н.А., Исакова Л.М., Кириллова Г.Ш., Кречикова О.И., Лазарева А.В., Морозова О.А., Москвитина Е.Н., Наговицина С.Г., Петрова Т.А., Рахманова О.А., Сало Е.А., Чернявская Ю.Л., Яранцева Н.З.
- 40 Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017»
- 47 Резистентность продуцирующих карбапенемазы штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией
- Макаров Д.А., Карабанов С.Ю., Крылова Е.А., Поболелова Ю.И., Иванова О.Е., Гергель М.А., Куликовский А.В., Сухоедова А.В.
- 53 Опыт использования онлайн-платформы AMRcloud для ветеринарного мониторинга антибиотикорезистентности зоонозных бактерий

Опыт работы

- Борисов А.М., Галанкин Т.Л., Божкова С.А., Вербицкая Е.В., Касимова А.Р., Королёва Е.М.
- 60 Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у пациентов с инфекционными осложнениями в клинике травматологии и ортопедии: анализ клинической практики
- Кузнецова М.В., Паршаков А.А., Кузнецова М.П., Афанасьевская Е.В., Гаврилов В.А., Самарцев В.А.
- 67 Влияние хирургического гемостатического препарата «Гемоблок»™ на бактериальную колонизацию *in vitro*
- Лукашик С.П., Карпов И.А., Синявская М.В., Даниленко Н.Г., Анисько Л.А., Давыденко О.Г., Красько О.В.
- 71 Оценка эффективности и безопасности препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, и полиморфизмом UGT1A1*28

Доксициклин в современной клинической практике

Зырянов С.К.^{1,2}, Голуб А.В.³, Козлов Р.С.³

¹ Городская клиническая больница №24, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

³ НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Алексей Викторович Голуб
Эл. почта: golub@antibiotic.ru

Ключевые слова: доксициклин, хламидиоз, акне, розацеа, пародонтит, клещевой боррелиоз.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Обзор клинико-фармакологических характеристик доксициклина продолжает серию публикаций о «классических» антимикробных препаратах, использование которых в повседневной клинической практике приобретает новый смысл в свете стремления ограничить темпы роста резистентности возбудителей инфекций к данному классу лекарственных средств. В настоящее время доксициклин показан при не теряющих значимости и широко распространенных инфекциях, передающихся половым путем, воспалительных заболеваниях органов малого таза, инфекциях нижних дыхательных путей, некоторых инфекциях кожи и пародонтите. Препарат сохраняет актуальность и для решения сложных вопросов профилактики и терапии ряда трансмиссивных заболеваний и особо опасных инфекций, что повышает его ценность и делает стратегически важным продуктом для здравоохранения.

Review

Doxycycline in the current clinical practice

Zyryanov S.K.^{1,2}, Golub A.V.³, Kozlov R.S.³

¹ City Clinical Hospital # 24, Moscow, Russia

² RUDN University, Moscow, Russia

³ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

Alexey V. Golub
E-mail: golub@antibiotic.ru

Key words: doxycycline, Chlamydia, acne, rosacea, periodontitis, borreliosis.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

This paper reviews clinical and pharmacological characteristics of doxycycline which is currently indicated for the treatment of some common sexually transmitted infections, pelvic inflammatory diseases, lower respiratory tract infections, several skin infections and periodontitis. This antimicrobial agent still plays an important role in the prevention and treatment of certain vector-borne and particularly dangerous infections.

Введение

Доксициклин, полученный в 1960-х гг., является полусинтетическим представителем тетрациклинов – одного из самых известных и изученных классов антимикробных препаратов (АМП). Бактериостатическая активность тетрациклинов обусловлена их связыванием с 30S субъединицей рибосом, что приводит к нарушению синтеза белка микробной клеткой.

На фоне роста резистентности возбудителей к доксициклину (из-за его зачастую бесконтрольного применения по самым широким показаниям) препарат стал менее востребованным; кроме того, появились новые АМП других классов, обладавшие фармакодинамическими преимуществами и более высоким профилем безо-

пасности [1]. Сыграла роль и экстраполяция частоты и выраженности возможных нежелательных побочных реакций (НПР) родоначальника класса – тетрациклина – на доксициклин, хотя последний обладает намного лучшими характеристиками безопасности и комплаентности благодаря фармакокинетическим особенностям, позволяющим принимать препарат 1 раз в сутки [2, 3].

Однако в настоящее время из-за проблемы глобального роста резистентности возбудителей ко всем АМП появляется необходимость возврата к использованию некоторых «классических» препаратов с сохраненной активностью. Так, при инфекциях, передающихся половым путем (ИППП), хламидийной и смешанной этиоло-

гии, воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и инфекциях нижних дыхательных путей доксициклин, в том числе и в составе комбинированной терапии, способен успешно решить проблему эрадикации атипичных возбудителей. Для угревой сыпи, розацеа и пародонтита монотерапия доксициклином является эффективной, что показано в ряде качественных клинических исследований. Постоянно растущая, в том числе и в средней полосе России, частота клещевых инфекций (главным образом боррелиоза) заставляет вспомнить о высокой активности препарата в отношении возбудителя данного заболевания, что позволяет использовать доксициклин для профилактики и терапии болезни Лайма. Значительно увеличившиеся в последнее десятилетие миграционные и туристические потоки, а также возможная угроза биотерроризма обуславливают интерес к доксициклину как препарату выбора для терапии и/или профилактики трансмиссивных заболеваний и особо опасных инфекций (ООИ). Далее рассмотрим области применения доксициклина в современной клинической практике.

Инфекции, передающиеся половым путем, и воспалительные заболевания органов малого таза

Урогенитальный хламидиоз (с его различными клиническими проявлениями, включающими уретрит, цервицит, проктит, венерическую гранулему) – самая распространенная ИППП. Клинические проявления в виде слизисто-гнояного отделяемого из уретры, цервикального канала или прямой кишки служат основным объективным клиническим признаком данного заболевания. Ввиду частого наличия сопутствующей гонококковой инфекции эмпирическая терапия должна обязательно быть направлена на обоих возбудителей. Ведущие мировые и национальные руководства по антимикробной химиотерапии предлагают доксициклин в качестве препарата первой линии в комбинации с цефалоспорином (ЦС) III поколения для терапии подобных состояний. В случае диагностированной хламидийной моноинфекции (например, венерической гранулемы) необходимость в комбинации отпадает, и рекомендуемый режим терапии может включать только доксициклин [4–6].

Примечательно, что отдельные проведенные в последнее время исследования и их систематические обзоры не выявили различий в эффективности и безопасности терапии урогенитального хламидиоза доксициклином, макролидами и фторхинолонами (> 95%) [7–10].

ВЗОМТ, с клиническими формами в виде эндометрита, сальпингита, tuboооариального абсцесса и пельвиоперитонита, как классический пример инфекций смешанной этиологии часто являются следствием прогрессивного развития гонореи и урогенитального хламидиоза. Этиологическим отличием выступает лишь возможная роль влагалищной или кишечной микрофлоры, что диктует необходимость включения в схему терапии АМП, активных в отношении таких аэробно-анаэробных ассоциаций. Ряд авторов также особо подчеркивают возможную этиологическую роль и *Mycoplasma genitalium*

[11, 12]. В связи с этим выбор режимов оптимальной антибактериальной терапии (АБТ) представляет определенные сложности и требует четкого понимания необходимой широты ее спектра [13]. Некоторые режимы терапии ВЗОМТ включают доксициклин в комбинации с ингибиторозащищенными пенициллинами (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам) или с ЦС II–IV поколения (цефуроксим, цефокситин, цефотаксим, цефепим) и метронидазолом. Альтернативные режимы включают совместное применение доксициклина с карбапенемами (имипенем, меропенем) или фторхинолонами (ципрофлоксацин) и метронидазолом [4, 6, 14, 15]. Как и при хламидиозе, различные режимы терапии ВЗОМТ, включающие доксициклин или современный макролид, не имеют значимых различий в эффективности [16].

Особой темой является профилактика инфекций при искусственном прерывании беременности. Несмотря на то что в настоящее время частота инфекционных осложнений после хирургических абортов невелика, последствия их развития могут быть крайне тяжелыми. Известно, что сопутствующая урогенитальная инфекция повышает риск таких осложнений в 2 раза [17]. Пероральный прием доксициклина в дозе 200 мг в пределах 12 ч. до аборта существенно снижает риск развития ВЗОМТ как в случае первоначального наличия, так и отсутствия инфекции [18–20].

Инфекционные осложнения самопроизвольных и искусственных абортов этиологически идентичны ВЗОМТ, но с преобладающей ролью аэробно-анаэробных ассоциаций влагалищной/кишечной микрофлоры и высокой вероятностью присутствия возбудителей ИППП (гонококков и/или хламидий). Именно поэтому режимы АБТ данных состояний также включают доксициклин [6, 15].

Инфекции кожи и мягких тканей

Причины развития акне (угревой болезни) до сих пор четко не определены. В патогенезе заболевания важная роль отводится как неинфекционным причинам – себорее, так и инфекционному агенту – бактерии *Propionibacterium acnes*, поэтому в комплексном лечении данного патологического состояния не последняя роль отводится местной и системной АБТ. Для системной терапии при среднетяжелых и тяжелых формах угревой сыпи препаратом выбора является доксициклин. Из-за высокого риска рецидива длительность применения антибиотиков может значительно варьировать, достигая иногда нескольких месяцев.

Так, в недавних исследованиях была продемонстрирована сравнимая эффективность и безопасность режимов системной терапии акне, включавших 3-месячное ежедневное применение доксициклина или азитромицина (прерывистый курс). В одной из работ авторы пришли к интересному заключению, что доксициклин значительно эффективнее азитромицина у пациентов старше 18 лет [21, 22]. Обзоры эффективности и безопасности тетрациклинов при системной терапии угревой сыпи также подтверждают низкую частоту НПР доксициклина по сравнению с тетрациклином и миноциклином (неза-

регистрированный в России препарат тетрациклинового ряда) [23].

Розацеа (розовые угри) – еще одна актуальная проблема дерматологии. Как и в случае с вульгарными угрями, этиопатогенез данного заболевания представляет большую загадку. Неинфекционным причинам воспаления кожи отводится главная роль, тем не менее среди фармакологических средств стойкий терапевтический эффект отмечается только при системном использовании некоторых антибиотиков (тетрациклинов и макролидов), что может быть связано с неантибактериальными эффектами данных классов АМП [24, 25].

Тетрациклины используются для системной терапии розацеа уже более 40 лет. Немаловажным является факт одобрения доксициклина Управлением США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) для лечения этого заболевания [26]. Эффективность препарата подтверждена и экспертами Кокрановского сотрудничества [27]. Длительность терапии доксициклином в дозе от 40 до 100 мг/сут может составлять 3 месяца. Доступные результаты исследований использования доксициклина в сравнении с кларитромицином и азитромицином демонстрируют отсутствие статистически значимой разницы в эффективности и безопасности по окончании двух- и трехмесячных курсов терапии соответственно [28, 29].

Болезнь «кошачьей царапины» и инфекции мягких тканей после укуса кошки вызываются редкими для человека патогенами рода *Bartonella* (*B. henselae*, *B. quintana*) и *Pasteurella multocida*. Эти возбудители характеризуются чувствительностью к немногим классам АМП, среди которых находятся и тетрациклины, поэтому доксициклин является альтернативным препаратом для терапии таких заболеваний [14, 15].

Инфекции пародонта

При пародонтите у взрослых преобладают грамотрицательные анаэробы и спирохеты, среди которых наиболее часто выделяют *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* и *Treponema denticola*. В юношеском возрасте обычными возбудителями являются *A. actinomycetemcomitans* и *Capnocytophaga* spp. [15]. Указанные микроорганизмы отличаются высокой агрессивностью и способностью проникать в окружающие зуб ткани с разрушением коллагеновых волокон, что является основным звеном этиопатогенеза быстро прогрессирующих форм заболевания. Именно поэтому адекватное лечение таких пациентов должно быть комплексным и включать стандартные стоматологические процедуры механической обработки (скейлинг и полирование корней) и системную АБТ.

Использование тетрациклинов с целью терапии пародонтоза имеет фармакодинамические и уникальные фармакокинетические предпосылки [30]. Помимо известной чувствительности возбудителей к тетрациклинам, установлено, что концентрации данного класса АМП в десневой жидкости в разы превосходят сывороточные концентрации, что является предиктором их высокой эффективности. Так, концентрация доксициклина

в десневой жидкости после приема внутрь 200 мг в первый день и по 100 мг/сут в последующие дни достигает в среднем 6 мкг/мл [31].

Систематический анализ исследований эффективности системного назначения антибиотиков при пародонтите показывает, что такая терапия в дополнение к стоматологическим процедурам или без них положительно влияет на течение быстро прогрессирующих, хронических и рецидивирующих форм заболевания [32]. В одном из сравнительных исследований эффективности доксициклина и комбинации амоксициллина с метронидазолом при быстро прогрессирующем пародонтите выявили одинаковое улучшение клинических параметров в обеих группах пациентов и стойкую эрадикацию *A. actinomycetemcomitans* на протяжении 90 дней наблюдения [33].

Инфекции дыхательных путей

С момента открытия и на протяжении десятилетий доксициклин активно использовался для терапии инфекций дыхательных путей (ИДП) [34]. Однако в конце прошлого столетия в связи с глобальной проблемой роста устойчивости пневмококков (основного возбудителя ИДП) к различным классам АМП (в том числе и к тетрациклинам) роль последних подверглась критической переоценке. В настоящее время в России резистентность пневмококков к тетрациклину составляет более 30%, что не позволяет использовать его для терапии инфекций этой этиологии [35]. В то же время при внебольничной пневмонии (ВП), где около половины эпизодов – неустановленной этиологии, *S. pneumoniae* выступает этиологически значимым агентом лишь в ~14% случаев, тогда как около трети вызываются так называемыми атипичными возбудителями, что делает именно их объектом этиотропной терапии [36].

Таким образом, доксициклин в качестве монотерапии может быть назначен пациентам с ВП в случае серьезных подозрений, что данное заболевание вызвано хламидиями или микоплазмами. Неэффективность стартового режима терапии ВП бета-лактамами или ингибиторозащищенными пенициллинами является поводом для пересмотра выбора АМП или добавления в схему лечения активного в отношении атипичных возбудителей препарата, например доксициклина [36].

Трансмиссивные заболевания и особо опасные инфекции

По сообщениям Роспотребнадзора, в последнее время на всей территории России наблюдается повышенная активность клещей, из-за чего участились случаи обращения укушенных за медицинской помощью. Если в Сибири и на Дальнем востоке необходимо сохранять настороженность по причине возможного переноса клещами вируса клещевого энцефалита (вследствие эндемичности территории), то в средней полосе нельзя забывать, что они выступают также переносчиками не столь опасных, но достаточно сложных для диагностики и лечения инфекций [37, 38]. Речь об иксодовом клещевом боррелиозе (болезни Лайма), моноцитарном эрли-

хиозе человека и иксодовом гранулоцитарном анаплазмозе человека. Следует упомянуть, что возбудители этих инфекций, являющиеся облигатными внутриклеточными патогенами, были открыты и описаны немногим более двух десятилетий назад.

Эпидемиологическая ситуация инфицированности клещей возбудителями вышеуказанных заболеваний может отличаться в различных регионах. На территории Московской области, например, патогенными боррелиями заражены около 20% клещей (в некоторых районах – до 45%), эрлихии могут быть обнаружены у 10% особей *Ixodes persulcatus* и анаплазмы – у 6% особей *Ixodes ricinus*. Нередки случаи смешанного инфицирования одной особи различными возбудителями. Ежегодно в Москве и области регистрируется около 500 случаев клещевого боррелиоза [39].

Возбудителем болезни Лайма является *Borrelia burgdorferi* (ее различные геновиды). В остром периоде патогномичным симптомом является кольцевидная мигрирующая эритема, которая может отсутствовать в одной трети случаев. При развитии заболевания и переходе его в хроническую форму возникают поражения суставов, нервной системы (менингит, паралич лицевого нерва), глаз и сердца.

Моноцитарный эрлихиоз человека вызывают бактерии *Ehrlichia chaffeensis* и *Ehrlichia muris*. Как и в случае с боррелиозом, инкубационный период составляет в среднем 2 недели. Заболевание характеризуется острым началом с лихорадкой, миалгией и другими неспецифическими симптомами, нередко развивается безжелтушный гепатит и поражение почек.

Иксодовый гранулоцитарный анаплазмоз человека вызывается бактерией *Anaplasma phagocytophillum* (ранее известная как *Ehrlichia phagocytophilla*). Острое начало (в среднем через 2 недели после укуса) и неспецифические симптомы могут также сопровождаться развитием поражения печени и почек.

В случае обнаружения присосавшегося к телу клеща, его следует аккуратно извлечь по специальной методике, после чего передать в лабораторию Роспотребнадзора (или другую, имеющую необходимые возможности) для определения инфицированности перечисленными возбудителями. При получении положительного результата анализа проводят профилактику различными АМП, включая доксициклин [39, 40].

Патогенные боррелии, эрлихии и анаплазмы чувствительны к доксициклину, который является препаратом первой линии для профилактики и терапии вызываемых ими инфекций. В течение 72 ч. после укуса для эффективного предупреждения болезни Лайма взрослым необходимо однократно принять препарат в дозе 200 мг, детям старше 8 лет – 4 мг/кг (но не больше 200 мг). Несмотря на проведение профилактики, период наблюдения за пациентами на предмет возможного развития заболевания составляет 30 дней [41, 42].

Для лечения ранней локализованной (кольцевидная эритема) или ранней диссеминированной форм (без поражения нервной системы или сердца) болезни Лайма длительность приема доксициклина (200 мг/сут в 2 приема) может составлять от 10 до 21 дней. Дети старше 8 лет могут получать препарат в дозе 4 мг/кг/сут (но не

более 200 мг), разделенной на 2 приема. При развитии симптомов поражения нервной системы доксициклин может приниматься в дозе 200–400 мг/сут в 2 приема в течение 10–28 дней. Для детей старше 8 лет доза составляет 4–8 мг/кг/сут в 2 приема (не более 200 мг на один прием). Пациенты с поражением сердца подлежат госпитализации. Для терапии рекомендуют использовать парентеральный цефтриаксон, однако при разрешении симптомов атриовентрикулярной блокады терапия может продолжаться доксициклином в дозе 200 мг/сут.

При некоторых проявлениях (артрит, хронический атрофический акродерматит) поздней формы болезни Лайма доксициклин пациентом назначается в обычной дозе (по аналогии с терапией ранней формы) в течение 3–4 недель [41].

Пациентам с подозрением на гранулоцитарный анаплазмоз терапия должна быть начата незамедлительно, не дожидаясь положительных результатов серологической диагностики, во избежание развития тяжелых осложнений. Острое начало с необъяснимой лихорадкой, ознобом, тромбоцитопенией и лейкопенией, повышением показателей печеночных ферментов у пациентов с укусом клеща в предшествующие 3 недели является показанием для назначения доксициклина. Обычная доза для взрослых составляет 100 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца. Продолжающаяся более 48 ч. лихорадка на фоне приема доксициклина является признаком, исключающим анаплазмоз и требующим дальнейшего диагностического поиска. Предложенный режим является также адекватным и для терапии боррелиоза в случае наличия конфекции [43]. Доза доксициклина для детей старше 8 лет составляет 4 мг/кг/сут в 2 приема (но не более 100 мг на один прием), однако длительность терапии может составлять только 10 дней [41].

Как и в предыдущем случае, АБТ моноцитарного эрлихиоза должна быть начата при подозрении на заболевание у пациентов с укусом клеща в анамнезе еще до получения результатов серологической диагностики во избежание тяжелых осложнений. Доксициклин является препаратом выбора и назначается в дозе 100 мг 2 р/сут в течение 5–14 дней для взрослых. Для детей старше 8 лет рекомендованная доза составляет 4,4 мг/кг/сут в 2 приема. Отсутствие положительной динамики на фоне приема доксициклина определяет необходимость дальнейшего диагностического поиска [44, 45]. Интересно, что из-за потенциальной опасности эрлихиоза и анаплазмоза для жизни, Комитет по инфекционным заболеваниям Американской академии педиатрии считает возможным назначение доксициклина детям любого возраста, подчеркивая минимальный риск развития окрашивания зубов при приеме коротких курсов препарата [46, 47].

Завозные случаи малярии отмечаются в России ежегодно с относительно высокой частотой. Так, в 2007 г. было зарегистрировано 128 случаев этой инфекции, в структуре которой 36% составила тропическая малярия (в двух случаях закончившаяся летальным исходом). Такая ситуация связана с возросшими туристическими потоками в страны Юго-Восточной Азии (преимущественно в Индию). В связи с этим Роспотребнадзор регулярно ведет профилактическую и разъяснительную

работу как с представителями туриндустрии, так и с лицами, непосредственно выезжающими в страны с тропическим климатом [48].

Различные виды плазмодия (*P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*) вызывают различные нозологические формы малярии, характеризующиеся циклическим рецидивирующим течением со сменой острых лихорадочных и межприступных состояний, гепатоспленомегалией и анемией. Следует отметить, что инфицирование может произойти всего при одном укусе комаром рода *Anopheles*. При определенных обстоятельствах (отсутствие или непереносимость противомаларийных препаратов, устойчивость к ним паразитов) доксициклин может служить препаратом для профилактики и терапии малярии.

Для терапии неосложненной малярии доксициклин используют в дозе 1,5 мг/кг/сут в течение одной недели и только в комбинации с хинином. Индивидуальная профилактика заражения плазмодием проводится доксициклином по схеме 100 мг/сут (1,5 мг/кг/сут для детей старше 8 лет), причем прием препарата необходимо начинать всего за 1 день до прибытия в эндемичный регион, что выгодно отличает данную схему от режима профилактики противомаларийными препаратами. Необходимость приема доксициклина сохраняется на протяжении всего пребывания в неблагополучной местности, а также в течение 4 недель после возвращения [15].

Систематический анализ профилактического применения доксициклина показал его высокую эффективность наравне с противомаларийными препаратами при более низкой или сходной частоте НПР [49]. Установлено, что частота инфицирования лиц, длительно (до 20 недель) пребывающих на эндемичных территориях, при приеме доксициклина составила 2–3%, в то время как при приеме плацебо развитие заболевания отмечено в 35–77% случаев [50, 51].

С конца 1970-х гг. на территории России не было зарегистрировано ни одного случая заболевания чумой. В то же время в сопредельных государствах Азии и Африки случаи инфицирования происходят ежегодно. Кроме того, в природных очагах на территории юга России и кавказских республик циркулирует большое количество штаммов *Yersinia pestis*. Высокая контагиозность и смертность при заболевании чумой обуславливают отношение к чуме как к ООИ, нуждающейся в тщательных и масштабных противозидемических мероприятиях [48]. Помимо естественных путей заражения чумой, в эндемичных районах не следует забывать и о потенциальной возможности использования наиболее вирулентных штаммов возбудителя в качестве биологического оружия и при террористических атаках.

Проведение качественных сравнительных исследований эффективности АМП при ООИ крайне затруднительно по понятным причинам. Тем не менее достаточно высокой клинической эффективностью наряду с аминогликозидами, хлорамфениколом, ко-тримоксазолом и цiproфлоксацином обладают и тетрациклины. Парентеральный или пероральный доксициклин назначают в дозе 200 мг/сут в 2 приема, длительность терапии составляет 10 дней. Для экстренной профилактики контактировавшим лицам пероральные формы докси-

циклина назначают в аналогичном режиме. Для детей старше 8 лет доза для профилактики и лечения составляет 5 мг/кг/сут в 2 приема [15].

Возбудителем сибирской язвы, протекающей при естественном пути заражения (чаще от больного, павшего скота или через инфицированные продукты их переработки) главным образом в виде кожной формы, является *Bacillus anthracis*. Входными воротами для чрезвычайно устойчивых во внешней среде спор в данном случае служат дефекты кожного покрова. Высоколетальные генерализованные формы заболевания – легочная, орофарингеальная, желудочно-кишечная или менингеальная – возникают при использовании возбудителя в качестве биологического оружия или при террористических атаках.

Вегетативные формы возбудителя сибирской язвы чувствительны к таким препаратам, как пенициллин, доксициклин и цiproфлоксацин, именно поэтому они используются для профилактики и лечения заболевания. В тяжелых случаях можно применять комбинации указанных препаратов с рифампицином или ванкомицином. Использование АМП ведет к быстрой эрадикации возбудителя, однако необходимо помнить, что характерные некротические кожные проявления инфекции, являющиеся следствием действия токсина, могут сохраняться в течение нескольких недель, что не должно служить поводом для продления АБТ. Обычная длительность терапии неосложненной кожной формы сибирской язвы составляет 3–7 дней, генерализованных форм – 10–14 дней [52, 53].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует длительную антибиотикопрофилактику сибирской язвы только в единственном случае – для лиц, установлено или с высокой степенью вероятности преднамеренно подвергшихся ингаляционному воздействию высокой концентрации спор возбудителя (т.е. фактически только в случае применения бактериологического оружия или террористической атаки). В таких случаях доксициклин в дозе 100 мг 2 р/сут (для детей старше 8 лет – 2,5 мг/кг 2 р/сут) следует принимать в течение 2 месяцев. Такая длительность профилактического применения АМП обусловлена возможностью сохранения спор возбудителя в тканях легкого. Одновременное начало профилактического приема антибиотиков и вакцинации предполагает сокращение профилактического курса до 6 недель [52]. Некоторые авторы отмечают, что при одинаковой эффективности доксициклина и цiproфлоксацина для профилактики и лечения сибирской язвы при массовом заражении, предпочтение следует отдавать доксициклину из-за его значительно меньшей стоимости [54].

Заключение

Несмотря на то что практика использования доксициклина насчитывает многие десятилетия, препарат продолжает быть востребованным для терапии широкого круга социально значимых и особо опасных инфекционных заболеваний человека и в настоящее время. На фоне отсутствия значимого прогресса в разработке новых АМП, активность препарата в отношении атипичных возбудителей может быть с успехом реализована

в монотерапии и/или комплексной терапии пациентов с ИППП, ВЗОМТ или ИДП. В связи с неуклонно растущей частотой возникновения трансмиссивных инфекций и увеличением потоков миграции, доксициклин приобретает актуальность для лечения и профилактики редких инфекций и ООИ. Последнее особенно важно в свете угрозы использования биологического оружия и террористических атак.

Среди положительных характеристик доксициклина стоит выделить всестороннюю изученность и предсказуемость развития относительно нетяжелых НПР. Необходимо отметить, что более высокой безопасностью обладают современные растворимые лекарственные формы препарата, содержащие доксициклин в форме моногидрата. В отличие от изначально появившейся на фармацевтическом рынке формы доксициклина в виде гидрохлорида, раство-

рение последней не сопровождается образованием соляной кислоты и потенциальным риском повреждения слизистой ЖКТ [55, 56]. Кроме того, сама лекарственная форма в виде диспергируемой таблетки повышает безопасность использования активного вещества, а также снимает вопросы удобства или даже возможности применения препарата у некоторых категорий пациентов (дети или пожилые пациенты с дисфагией) [57, 58].

Таким образом, самый высокий среди тетрациклинов профиль безопасности и наличие растворимых лекарственных форм доксициклина моногидрата с улучшенной фармакокинетикой и переносимостью являются дополнительными преимуществами препарата, а присутствие на рынке и невысокая стоимость качественных дженериков делают его доступным для стран с низким бюджетом здравоохранения.

Литература

- Zhanel G.G., Homenuik K., Nichol K., Noreddin A., Vercaigne L., Embil J., et al. The glycolcycloclines: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs*. 2004;64(1):63-88. DOI: 10.2165/00003495-200464010-00005
- Shapiro L.E., Knowles S.R., Shear N.H. Comparative safety of tetracycline, minocycline and doxycycline. *Arch Dermatol*. 1997;133(10):1224-1230. PMID: 9382560
- Smith K., Leyden J.J. Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clin Ther*. 2005;27(9):1329-1342. DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.09.005
- Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-12):1-110. PMID: 21160459
- Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinjakova L.A. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal clinical guidelines. М.: "Prima-print"; 2017. 72 p. Russian. (Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М.: «Прима-принт»; 2017. 72 с.)
- Nikonov A.P., Ascaturova O.R. Infections in obstetrics and gynecology. A practical guide to the diagnosis and antimicrobial chemotherapy. М.: Borges; 2003. 56 p. Russian. (Никонов А.П., Асатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство по диагностике и антимикробной химиотерапии. М.: Боргес; 2003. 56 с.)
- Horner P. Chlamydia (uncomplicated, genital). *BMJ Clin Evid*. 2010;2010:1607. PMID: 21718568
- Horner P. The case for further treatment studies of uncomplicated genital *Chlamydia trachomatis* infection. *Sex Transm Infect*. 2006;82(4):340-343. DOI: 10.1136/sti.2005.019158
- Tobin J.M., Harindra V., Mani R. Which treatment for genital tract *Chlamydia trachomatis* infection? *Int J STD AIDS*. 2004;15(11):737-739. DOI: 10.1258/0956462042395096
- Lau C.Y., Qureshi A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital Chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis*. 2002;29(9):497-502. DOI: 10.1097/00007435-200209000-00001
- Haggerty C.L., Taylor B.D. *Mycoplasma genitalium*: an emerging cause of pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2011;2011:959816. DOI: 10.1155/2011/959816
- Jaiyeoba O., Lazenby G., Soper D.E. Recommendations and rationale for the treatment of pelvic inflammatory disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(1):61-70. DOI: 10.1586/eri.10.156
- Piyadigamage A., Wilson J. Improvement in the clinical cure rate of outpatient management of pelvic inflammatory disease following a change in therapy. *Sex Transm Infect*. 2005;81(3):233-235. DOI: 10.1136/sti.2004.012377
- Kozlov R.S., Dekhnich A.V. Handbook of antimicrobial chemotherapy. Smolensk: IACMAC, 2010. 416 p. Russian. (Козлов Р.С., Дехнич А.В. Справочник по антимикробной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2010. 416 с.)
- Strachounski L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. A practical guide to anti-infectious chemotherapy. Smolensk: IACMAC; 2007. 464 p. Russian. (Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ; 2007. 464 с.)
- Savaris R.F., Teixeira L.M., Torres T.G., Edelweiss M.I., Moncada J., Schachter J. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;110(1):53-60. DOI: 10.1097/01.AOG.0000268801.90261.27
- Penney G.C., Thomson M., Norman J., McKenzie H., Vale L., Smith R., et al. A randomised comparison of strategies for reducing infective complications of induced abortion. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(6):599-604. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1998.tb10173.x
- Van Eyk N., van Schalkwyk J. Antibiotic prophylaxis in gynaecologic procedures. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(4):382-391. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)35222-7
- Achilles S.L., Reeves M.F. Prevention of infection after induced abortion: release date October 2010: SFP guideline 2010. *Contraception*. 2011;83(4):295-309. DOI: 10.1016/j.contraception.2010.11.006
- Low N., Mueller M., Van Vliet H.A., Kapp N. Perioperative antibiotics to prevent infection after first-trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD005217. DOI: 10.1002/14651858.CD005217.pub2

21. Babaeinejad S., Khodaeiani E., Fouladi R.F. Comparison of therapeutic effects of oral doxycycline and azithromycin in patient with moderate acne vulgaris: What is the role of age? *J Dermatolog Treat.* 2011;22(4):206-210. DOI: 10.3109/09546631003762639
22. Kus S., Yucelten D., Aytug A. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(3):215-220. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2005.01769.x
23. Kircik L.H. Doxycycline and minocycline for the management of acne: a review of efficacy and safety with emphasis on clinical implications. *J Drug Dermatol.* 2010;9(11):1407-1411.
24. Scheinfeld N., Berk T. A review of the diagnosis and treatment of rosacea. *Postgrad Med.* 2010;122(1):139-143. DOI: 10.3810/pgm.2010.01.2107
25. Bikowski J.B. Treatment of rosacea with doxycycline monohydrate. *Cutis.* 2000;66(2):149-152. PMID: 10955198
26. Valentin S., Morales A., Sanchez J.L., Rivera A. Safety and efficacy of doxycycline in the treatment of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2009;2:129-140. DOI: 10.2147/ccid.s4296
27. van Zuuren E.J., Kramer S., Carter B., Graber MA, Fedorowicz Z. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;3:CD003262. DOI: 10.1002/14651858.CD003262.pub4
28. Torresani C., Pavesi A., Manara G.C. Clarithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol.* 1997;36(12):938-946. DOI: 10.1046/j.1365-4362.1997.00301.x
29. Akhyani M., Ehsani A.H., Ghiasi M., Jafari A.K. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of rosacea: a randomized open clinical trial. *Int J Dermatol.* 2008;47(3):284-288. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03445.x
30. Buchmann R., Muller R.F., Van Dyke T.E., Lange D.E. Change of antibiotic susceptibility following periodontal therapy. A pilot study in aggressive periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2003;30(3):222-229. DOI: 10.1034/j.1600-051x.2003.10196.x
31. Bokor-Bratic M., Brkanic T. Clinical use of tetracyclines in the treatment of periodontal diseases. *Med Pregl.* 2000;53(5-6):266-271. PMID: 11089368
32. Haffajee A.D., Socransky S.S., Gunsolley J.C. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003;8(1):115-181. DOI: 10.1902/annals.2003.8.1.115
33. Akincibay H., Orsal S.O., Sengün D., Tözüm T.F. Systemic administration of doxycycline vs. metronidazole plus amoxicillin in the treatment of localized aggressive periodontitis: a clinical and microbiological study. *Quintessence Int.* 2008;39(2):e33-39. PMID: 18567166
34. Pestel M. Doxycycline in the treatment of respiratory tract infections. Results of a pan-European multi-center trial. *Chemotherapy.* 1975;21(Suppl. 1):91-108. DOI: 10.1159/000221895
35. Ivanchik N.V., Chagaryan A.N., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S., Dekhnich A.V., Krechikova O.I., et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study «PEHASus 2014-2017» *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2019;21(3):230-237. Russian. (Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В., Козлов Р.С., Дехнич А.В., Кречикова О.И. и соавт. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «PeFAC 2014-2017». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(3):230-237.) DOI: 10.36488/смаc.2019.3.230-237
36. Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. Community-acquired respiratory tract infections. A guide for doctors. М.: Prem'er MT, Nash Gorod, 2007. 352 p. Russian. (Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. 352 с.)
37. Ekaterinburg Research Institute of Viral Infections of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance. "Tick-borne borreliosis". Available at: www.rospotrebnadzor.ru. Accessed February 2020. Russian. (ФГУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций» Роспотребнадзора. «Клещевой боррелиоз». Доступно по адресу: www.rospotrebnadzor.ru. Ссылка активна на февраль 2020 г.)
38. Letter №01/6862-12-32; 19/06/2012 On cases of tick attack in summer health facilities Available at: www.rospotrebnadzor.ru. Accessed February 2020. Russian. (Письмо №01/6862-12-32 от 19.06.2012 «О случаях нападения клещей в летних оздоровительных учреждениях»). Доступно по адресу: www.rospotrebnadzor.ru. Ссылка активна на февраль 2020 г.)
39. Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance. Tick-borne infections: tick-borne encephalitis, tick-borne borreliosis (Lyme disease), human granulocytic anaplasmosis, human monocytic ehrlichiosis. More on the analysis. Recommendations for preparing for the study. Available at: www.cmd-online.ru. Accessed February 2020. Russian. (ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Клещевые инфекции: клещевой энцефалит, иксодовые клещевые боррелиозы (болезнь Лайма), гранулоцитарный анаплазмоз человека, моноцитарный эрлихиоз человека. Подробнее об анализе. Рекомендации по подготовке к проведению исследования. Доступно по адресу: www.cmd-online.ru. Ссылка активна на февраль 2020 г.)
40. Nonspecific prevention of tick-borne viral encephalitis and tick-borne borreliosis. М.: The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, 2012. Russian. (Неспецифическая профилактика клещевого вирусного энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2012.)
41. Wormser G.P., Dattwyler R.J., Shapiro E.D., Halperin J.J., Steere A.C., Klempner M.S., et al. The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis and babesiosis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006;43(9):1089-1134. DOI: 10.1086/508667
42. Nadelman R.B., Nowakowski J., Fish D., Falco R.C., Freeman K., McKenna D., et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med.* 2001;345(2):79-84. DOI: 10.1056/NEJM200107123450201
43. Müllegger R.R., Glatz M. Skin manifestations of lime borreliosis: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(6):355-368. DOI: 10.2165/0128071-200809060-00002
44. Dumler J.S., Madigan J.E., Pusterla N., Bakken J.S. Ehrlichioses in humans: epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis.* 2007;45(Suppl. 1):S45-51. DOI: 10.1086/518146
45. Thomas R.J., Dumler J.S., Carlyon J.A. Current management of human granulocytic anaplasmosis, human monocytic ehrlichiosis and *Ehrlichia ewingii* ehrlichiosis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7(6):709-722. DOI: 10.1586/eri.09.44.
46. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Ehrlichia infections (human ehrlichioses). In: Pickering L., Baker C., Overturf G., Prober C., Eds. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases.* IL, USA: Elk Grove Village; 2003. p. 266-269.

47. Bakken J.S., Dumler J.S. Ehrlichia and Anaplasma species. In: Yu V., Weber R., Raoult D. editors. Antimicrobial therapy and vaccines. 2nd Ed. New York: Apple Trees Productions, 2002. p. 875-882.
48. Letter №01/4730-8-23, 06.06.2008 "On the situation with especially dangerous infectious diseases." Available at: www.gospotrebnadzor.ru. Accessed February 2020. Russian. (Письмо №01/4730-8-23 от 06.06.2008 «О ситуации с особо опасными инфекционными болезнями». Доступно по адресу: www.gospotrebnadzor.ru. Ссылка активна на февраль 2020 г.)
49. Croft A.M. Malaria: prevention in travellers. *BMJ Clin Evid.* 2007;2007:0903.
50. Ohrt C., Richie T.L., Widjaja H., Shanks G.D., Fitriadi J., Fryauff D.J., et al. Mefloquine compared with doxycycline for the prophylaxis of malaria in Indonesian soldiers. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997;126(12):963-972. DOI: 10.7326/0003-4819-126-12-199706150-00006
51. Taylor W.R., Richie T.L., Fryauff D.J., Picarima H., Ohrt C., Tang D., et al. Malaria prophylaxis using azithromycin: a double-blind, placebo-controlled trial in Irian Jaya, Indonesia. *Clin Infect Dis.* 1999;28(1):74-81. DOI: 10.1086/515071
52. World Health Organization. Anthrax in humans and animals. 4th Ed., 2008. Available at www.who.int/csr/resources/publications/anthrax_webs.pdf. Accessed February 2020.
53. Kayabas U., Karahocagil M.K., Ozkurt Z., Metan G., Parlak E., Bayindir Y., et al. Naturally occurring cutaneous anthrax: antibiotic treatment and outcome. *Chemotherapy.* 2012;58(1):34-43. DOI: 10.1159/000335593
54. Brouillard J.E., Terriff C.M., Tofan A., Garrison M.W. Antibiotic selection and resistance issues with fluoroquinolones and doxycycline against bioterrorism agents. *Pharmacotherapy.* 2006;26(1):3-14. DOI: 10.1592/phco.2006.26.1.3
55. Lanza F.L. Esophageal ulceration produced by doxycycline – review of the literature and comparison of the injury from doxycycline hydrate and hydrochloride with that from doxycycline monohydrate. *Curr Ther Res Clin Exper.* 1988;44(3):475-484.
56. Jaspersen D. Drug-induced oesophageal disorders: pathogenesis, incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 2000;22(3):237-249. DOI: 10.2165/00002018-200022030-00007
57. Practical pharmacy for developing countries. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17536en/s17536en.pdf>. Accessed February 2020.
58. Yang E.J., Kim M.H., Lim J., Paik N. Oropharyngeal dysphagia in a community-based elderly cohort: the Korean longitudinal study on health and aging. *J Korean Med Sci.* 2013;28(10):1534-1539. DOI: 10.3346/jkms.2013.28.10.1534