

Р.С. КОЗЛОВ, д.м.н., профессор, А.В. ГОЛУБ, к.м.н.  
Смоленская государственная медицинская академия Минздрава России

# МЕСТО ДОКСИЦИКЛИНА В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Данный обзор продолжает серию публикаций о хорошо известных «классических» антимикробных препаратах, использование которых в клинической практике приобретает новый смысл в свете стремления ограничить глобальный рост резистентности возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотикам. Так, например, доксициклин показан при не теряющих значимости инфекциях, передаваемых половым путем, воспалительных заболеваниях органов малого таза, инфекциях нижних дыхательных путей, некоторых инфекциях кожи, периодонтите. Препарат остается по-прежнему актуальным и для решения сложных вопросов профилактики и терапии ряда зоонозов (в т. ч. особо опасных инфекций) и трансмиссивных заболеваний, что делает его стратегически важным продуктом для здравоохранения.**

*Ключевые слова: доксициклин, воспалительные заболевания органов малого таза, хламидиоз, акне, угревая сыпь, розацеа, периодонтит, зооноз, клещевой боррелиоз, риккетсиоз, чума, сибирская язва, малярия*

**Д**оксициклин, 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.

После накопления богатого клинического опыта зачастую бесконтрольного применения доксициклина по самым широким показаниям препарат потерял былую популярность на фоне роста резистентности возбудителей к нему и появления более молодых представителей АМП других классов, обладающих фармакодинамическими преимуществами на фоне лучшего профиля безопасности [1]. Не последнюю роль сыграла и неоправданная экстраполяция частоты и выраженности возможных нежелательных лекарственных явлений (НЛЯ) прародителя тетрациклина на доксициклин, который де-факто обладает лучшими характеристиками безопасности и комплаентности благодаря фармакокинетическим особенностям, позволяющим принимать препарат однократно в сутки [2, 3].

Однако в настоящее время глобальный рост резистентности возбудителей к широко используемым антибиотикам диктует необходимость возврата к практике использования некоторых классических препаратов с сохраненной активностью по соответствующим показаниям. При бесспорно актуальных сегодня инфекциях, передаваемых половым путем (ИППП), хламидийной и смешанной этиологии, воспалительных заболеваниях органов малого таза (ВЗОМТ) и инфекциях нижних дыхательных путей, доксициклин, в т. ч. и в составе комбинированной терапии, способен вполне успешно решить проблему атипичных возбудителей. Для угревой сыпи, розацеа и периодонтита монотерапия докси-

циклином является весьма эффективной, что показано в ряде качественных клинических исследований. Все возрастающая, в т. ч. и для средней полосы России, частота клещевых инфекций, главным образом боррелиоза, заставляет вспомнить о высокой активности препарата по отношению к возбудителю данного заболевания, что позволяет использовать доксициклин для профилактики и терапии болезни Лайма. Значительно возросшие 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 зоонозов (в т. ч. особо опасных). Далее рассмотрим частные случаи применения доксициклина в клинической практике.

## ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Урогенитальный хламидиоз (с его различными клиническими проявлениями, включающими уретрит, цервицит, проктит, венерическую гранулему) является самой распространенной ИППП. Клинические проявления в виде слизистого отделяемого из уретры, цервикального канала или прямой кишки служат основным объективным клиническим признаком данного заболевания. Ввиду наличия частой гонококковой коинфекции эмпирическая терапия должна быть обязательно направлена на оба возбудителя. Ведущие мировые и национальные руководства по антимикробной химиотерапии предлагают доксициклин в качестве препарата первого ряда 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 исследования, проведенные в последнее время, и их систематические обзоры не выявили различий в одинаково высокой (>95%) эффектив-

ности и безопасности терапии урогенитального хламидиоза доксициклином, макролидами и фторхинолонами при схожих показателях резистентности возбудителя к препаратам [7–10].

ВЗОМТ с клиническими формами в виде эндометрита, сальпингита, tuboовариального абсцесса и пельвиоперитонита как классический пример инфекций смешанной этиологии являются зачастую следствием прогрессивного развития гонореи и урогенитального хламидиоза. Этиологическим отличием является 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 этой связи выбор режимов подходящей антибактериальной терапии (АБТ) представляет определенные сложности и определяет необходимость четкого представления широты спектра АМП [13]. Большинство режимов для терапии ВЗОМТ включают доксициклин в комбинации с ингибиторозащитными пенициллинами (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам, пиперацillin/тазобактам) или с ЦС II–IV (цефуроксим, цефокситин, цефотаксим, цефепим) и метронидазолом. Возможные альтернативные режимы включают совместное применение доксициклина с карбапенемами (имипенем, меропенем) или фторхинолонами (ципрофлоксацин) и метронидазолом [4, 6, 14, 15]. И вновь, по аналогии с хламидиозом, различные режимы терапии ВЗОМТ, включающие доксициклин или современный макролид, не имеют достоверных различий эффективности [16].

Инфекционные осложнения самопроизвольных и искусственных абортов этиологически идентичны ВЗОМТ. Тем не менее главенствующую роль здесь играют аэробно-анаэробные ассоциации влагалищной и кишечной микрофлоры с высокой вероятностью присутствия гонококков и/или хламидий. Именно поэтому режимы их АБТ абсолютно схожи и включают доксициклин [6, 15].

Альтернативные режимы (при непереносимости пенициллина) АБТ первичного и вторичного сифилиса также включают доксициклин. Доксициклин в качестве препарата выбора может быть рекомендован для терапии паховой гранулемы (донованоза), возбудителем которого является *Klebsiella granulomatis* (ранее известная как *Calymmatobacterium granulomatis*) [4, 15].

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 два раза [17]. Пероральный прием доксициклина в дозе 200 мг в двенадцатичасовом интервале до аборта существенно снижает риск развития ВЗОМТ как в случае первоначального наличия, так и отсутствия инфекции [18–20].

## 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*. Именно поэтому в комплексном лечении данного патологического состояния местной и системной АБТ отводится не последняя роль. 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 порой нескольких месяцев.

Высокая клиническая эффективность доксициклина была подтверждена и в недавних сравнительных исследованиях. Так, была продемонстрирована сравнимая эффективность и безопасность режимов системной терапии акне, включавших 3-месячное ежедневное применение доксициклина или азитромицина (прерывистый курс). В одном из исследований авторы пришли к интересному заключению, что доксициклин значительно эффективнее азитромицина у пациентов старше 18 лет [21, 22]. Свежие обзоры эффективности и безопасности тетрациклинов при системной терапии угрей подтверждают также низкую частоту НЛЯ доксициклина по сравнению с тетрациклином и миноциклином (препарат тетрациклинового ряда, незарегистрированный в России) [23].

**■ При бесспорно актуальных сегодня инфекциях, передаваемых половым путем, хламидийной и смешанной этиологии, воспалительных заболеваниях органов малого таза и инфекциях нижних дыхательных путей, доксициклин, в т. ч. и в составе комбинированной терапии, способен вполне успешно решить проблему атипичных возбудителей**

Розацеа (розовые угри) является следующей актуальной проблемой дерматологии. По аналогии с вульгарными угрями этиопатогенез данного заболевания представляет еще большую загадку. Неинфекционным причинам воспаления кожи отводится главная роль, тем не менее среди фармакотерапевтических средств отчетливый положительный и стойкий терапевтический эффект отмечается только при системном использовании некоторых антибиотиков (тетрациклинов, макролидов), что может вполне быть связано и с неантибактериальными эффектами данных классов АМП [24, 25].

Тетрациклины используются для системной терапии розацеа уже более 40 лет. Немаловажным является факт одобрения доксициклина FDA (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США) для лечения этого заболевания [26]. Эффективность препарата подтверждена и экспертами Кохрановского сотрудничества [27]. Длительность терапии доксициклином в дозе от 40 до 100 мг/день может составлять 3 мес. Доступные результаты

исследований использования доксициклина в сравнении с кларитромицином и азитромицином демонстрируют отсутствие достоверной разницы эффективности и безопасности по окончании 2- и 3-месячных 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* соответственно. Данные возбудители характеризуются чувствительностью к немногим классам АМП, среди которых находятся и тетрациклины, вследствие чего доксициклин является альтернативным препаратом для терапии [14, 15].

### ■ ТРАНСМИССИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ЗООНОЗЫ И ОСОБО ОПАСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Практически на всей территории России обитают иксодовые клещи, являющиеся переносчиками возбудителей тяжелых заболеваний человека. По сообщениям Роспотребнадзора, в последнее время наблюдается повышенная активность клещей, из-за чего участились случаи обращения укушенных за медицинской помощью. Если в Сибири и на Дальнем Востоке совершенно необходимо прежде всего сохранять настороженность по причине возможного переноса этими членистоногими вируса клещевого энцефалита вследствие эндемичности района, то в средней полосе нельзя забывать, что клещи являются также переносчиками не столь опасных, но достаточно сложных для диагностики и лечения инфекций [30, 31]. Речь об иксодовом клещевом боррелиозе (болезни Лайма), моноцитарном эрлихиозе человека и иксодовом гранулоцитарном анаплазмозе человека. Для обозначения актуальности проблемы 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, безусловно, 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 [32].

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

Моноцитарный эрлихиоз человека вызывают бактерии *Ehrlichia chaffeensis* и *Ehrlichia muris*. Как и в случае с боррелиозом, инкубационный период составляет в среднем 2 нед.

Заболевание характеризуется острым началом с лихорадкой, миалгией и другими неспецифическими симптомами. Нередки безжелтушный гепатит и поражения почек.

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

Лучшим методом профилактики указанных заболеваний, несомненно, служат меры, направленные на предупреждение укусов клещами. Прежде всего это правила поведения в зоне их возможного обитания, вид одежды, использование репеллентов [33]. В случае обнаружения присосавшегося к телу клеща последнего следует аккуратно извлечь по специальной методике, стараясь не оставить в коже части ротового аппарата клеща и избегая давления на его брюшко. Наилучшим сценарием развития событий является передача извлеченного клеща в лабораторию Роспотребнадзора (или другую, имеющую необходимые возможности) для определения инфицированности возбудителями заболеваний человека. При получении положительного ответа проводят профилактику различными АМП, включая доксициклин [32].

Патогенные боррелии, эрлихии и анаплазмы чувствительны к доксициклину, который является препаратом первого ряда 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 доза составляет 4 мг/кг веса (но не больше 200 мг). Несмотря на факт проведения профилактики, период наблюдения за пациентами на предмет возможного развития заболевания составляет 30 дней [34, 35].

**■ Доксициклин в качестве препарата выбора может быть рекомендован для терапии паховой гранулемы (донованоза), возбудителем которого является *Klebsiella granulomatis* (ранее известная как *Calymatobacterium granulomatis*)**

Для лечения ранней локализованной (кольцевидная эритема) или ранней диссеминированной форм (без нейроборрелиоза или поражения сердца) болезни Лайма период приема доксициклина (200 мг/сут на два приема) может составлять от 10 до 21 дня. Дети старше 8 лет могут получать препарат в дозе 4 мг/кг в сутки (но не более 200 мг), поделенной на два приема. При развитии симптомов поражения нервной системы доксициклин, имеющий хорошую биодоступность, может приниматься в суточной дозе 200–400 мг на два приема в течение 10–28 дней. Для детей старше 8 лет доза рассчитывается исходя из 4–8 мг/кг в сутки, поделенной на два приема (не более 200 мг на один прием). Пациенты с поражением сердца подлежат госпитализации. Для терапии рекомендуют использовать парентеральный цефтриаксон, однако при разрешении симптомов атриовентрикулярного блока терапия вполне может продолжаться доксициклином в дозе 200 мг/сут.



При некоторых проявлениях (артрит, хронический атрофический акродерматит) поздней формы болезни Лайма доксициклин пациентам назначается в обычной дозе (по аналогии с терапией ранней формы) в течение 3–4 нед. [34].

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, повышением показателей печеночных ферментов у пациентов с укусом клеща в предшествующие 3 нед. являются показаниями для назначения доксициклина. Обычная доза для взрослых составляет 100 мг два раза в день в течение 1 мес. Продолжающаяся более 48 ч лихорадка на фоне приема доксициклина является признаком, исключающим анаплазмоз с необходимостью дальнейшего диагностического поиска. Легко заметить, что предложенный режим является также адекватным и для терапии боррелиоза в случае наличия коинфекции [36]. Доза доксициклина для детей старше 8 лет составляет 4 мг/кг в сутки на два приема (но не более 100 мг за один прием), однако длительность терапии может составлять только 10 дней [34].

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 в дозе 100 мг дважды в день на протяжении 5–14 дней для взрослых. Для детей старше 8 лет рекомендованная доза составляет 4,4 мг/кг в сутки, поделенная на два приема. Отсутствие положительной динамики на фоне приема доксициклина определяет необходимость дальнейшего диагностического поиска [37, 38]. 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 окраски зубов вследствие приема коротких курсов препарата [39, 40].

Бруцеллез, вызываемый несколькими видами бруцелл (*Brucella* spp.), является одним из самых распространенных зоонозов и представляет собой проблему для здравоохранения не только развивающихся стран. Ежегодно в мире регистрируется около полумиллиона случаев заболеваний бруцеллезом, достигая частоты 1 на 1 000 в эндемичных районах. АБТ острой и хронической форм заболевания имеет целью не только излечение от инфекции, но и предупреждение рецидивов, а также возможных тяжелых осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой, центральной нервной и репродуктивной систем [41].

Исторически было установлено, что монотерапия бруцеллеза сопровождается недопустимо большим количеством рецидивов, поэтому в настоящее время для успешного лечения предлагают использовать комбинации из 2–3 препаратов. Более того, в недавних мета- и систематическом анализе исследований эффективности различных режимов АБТ бру-

## Юнидокс Солютаб®

доксициклина моногидрат, 100 мг



- Юнидокс Солютаб® обладает высокой активностью в отношении основных возбудителей инфекционных осложнений после аборта<sup>1, 2</sup>
- Юнидокс Солютаб® снижает риск развития серьезных инфекционных осложнений после аборта на 76%<sup>3</sup>
- Юнидокс Солютаб® является препаратом выбора для пероральной антибиотикопрофилактики после аборта<sup>4</sup>



1. Ищенко А. И. и соавт. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2007. №5.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Юнидокс Солютаб® (П №013102/01-120908).
3. Fjerstad M, et al. N Engl J Med. 2009 Jul 9; 361 (2): 145–51.
4. ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» МЗ РФ. Принципы периперационной антибиотикопрофилактики при оперативных вмешательствах от 30 октября 2012 г.

Представительство компании  
«Астеллас Фарма Юроп Б. В.»  
(Нидерланды) г. Москва.  
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16.  
Тел. +7(495) 737-07-55. Факс +7(495) 737-07-53.

astellas  
Свет, ведущий к жизни

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Информация для специалистов здравоохранения

Реклама

Reg. yul. П №013102/01 от 12.09.2008  
RUS/UNI/04/2014/-/Kash/316

целлеза была показана ее существенная разница. В целом режимы терапии, включающие доксициклин и аминогликозид, характеризуются высокой эффективностью. Тройная терапия – доксициклин + рифампицин + аминогликозид (гентамицин или стрептомицин) имеет преимущества по сравнению с режимом доксициклин + стрептомицин в плане риска рецидива (ОР = 2,5; ДИ 95% 1,26–5,0). Терапия в течение 6 и более недель также имеет преимущества по отношению к коротким курсам назначения антибиотиков [42, 43].

Лептоспироз, вызываемый спирохетами рода *Leptospira*, является широко распространенным зоонозом, особенно в странах с развитым животноводством. Однако вспышки данного заболевания, как и спорадические случаи, не всегда являются следствием обязательного прямого контакта с животными в природно-очаговых зонах. Водный путь передачи подразумевает употребление зараженной воды и купание в водоемах, а также форс-мажорные обстоятельства, например наводнения. В России циркулируют 13 серологических групп *Linterrogans*, которые вызывают желтушные и безжелтушные формы заболевания. Доксициклин является препаратом выбора для терапии лептоспироза в дозе 100 мг два раза в день на протяжении 7 дней [15, 44].

Вопрос антибактериальной профилактики лептоспироза остается открытым. Несмотря на то что в одном качественном исследовании была показана эффективность профилактического приема доксицилина в дозе 200 мг один раз в неделю, эксперты Кохрановского сотрудничества при проведении систематического анализа лишь подчеркивают возможную эффективность данного режима для лиц, находящихся в эндемичной области непродолжительное время, нежели для постоянного населения [44, 45].

Риккетсиями вызывается широкий круг потенциально летальных лихорадок и тифов с трансмиссивным (блохи, вши, клещи) механизмом передачи. Общими клиническими проявлениями пятнистой лихорадки Скалистых гор, лихорадки Цуцугамуши, сыпного тифа и других риккетсиозов являются острое начало, лихорадка и разнохарактерная сыпь. Все виды риккетсий высокочувствительны к тетрациклинам, именно поэтому доксициклин является препаратом выбора для терапии в суточной дозе 200 мг на два приема (2,2 мг/кг для детей старше 8 лет) в течение 3–14 дней (или в течение еще 2 дней после нормализации температуры тела) [15, 46].

С конца 1970-х гг. на территории РФ не было зарегистрировано ни одного случая заболевания чумой. В то же время в сопредельных государствах Азиатского региона и в странах Африки случаи инфицирования происходят ежегодно. Кроме того, в природных очагах на территории юга России, кавказских республик циркулирует большое количество штаммов *Yersinia pestis*. Высокая контагиозность и смертность при заболевании чумой обуславливают отношение к чуме как к особо опасной инфекции, нуждающейся, помимо АБТ, в тщательных и масштабных противоэпидемических мероприятиях [47]. Помимо естественных путей заражения чумой в эндемичных районах не следует забывать и о потенциальной возможности использования более вирулентных штаммов

возбудителя в качестве биологического оружия и при террористических атаках.

Проведение качественных сравнительных исследований эффективности АМП при особо опасных инфекциях крайне затруднительно по понятным причинам. Тем не менее хорошей клинической эффективностью наряду с аминогликозидами, хлорамфениколом, триметопримом/сульфаметоксазолом и ципрофлоксацином обладают и тетрациклины. Парентеральный или пероральный доксициклин назначают в дозе 200 мг/сут на два приема, длительность терапии составляет 10 дней. Для экстренной профилактики контактировавшим пероральные формы доксициклина назначают в аналогичном режиме. Для детей старше 8 лет суточная доза для профилактики и лечения составляет 5 мг/кг в 2 приема [15].

**■ Патогенные боррелии, эрлихии и анаплазмы чувствительны к доксициклину, который является препаратом первого ряда для профилактики и терапии вызываемых ими инфекций**

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.

К счастью, вегетативные формы возбудителя чувствительны к таким препаратам, как пенициллин, доксициклин и ципрофлоксацин, именно поэтому они используются для профилактики и лечения заболевания. В тяжелых случаях можно использовать 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 пролонгации АБТ. Обычная длительность терапии неосложненной кожной формы сибирской язвы составляет 3–7 дней, а генерализованных форм – 10–14 дней [48, 49].

Всемирная организация здравоохранения рекомендует длительную антибактериальную профилактику сибирской язвы только в единственном случае – у 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 дважды в

день (для детей старше 8 лет – 2,5 мг/кг дважды в день) следует принимать на протяжении 2 мес. Длительность профилактического применения АМП в течение столь длительного времени определена возможностью сохранения спор возбудителя в тканях легкого. Одновременный старт профилактического приема антибиотиков с вакцинацией предполагает сокращение профилактического курса до 6 нед. [48]. Интересны обоснованные выводы некоторых авторов о том, что при равной эффективности доксициклина и ципрофлоксацина для профилактики и лечения сибирской язвы при массовом заражении предпочтительный выбор доксициклина оправдан его значительно меньшей (в сравнении с ципрофлоксацином) стоимостью [50].

Привозные 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 окончившаяся летальным исходом). Такое положение, несомненно, связано с возросшими туристическими потоками в страны Юго-Восточной Азии (преимущественно Индия и непосредственно штат Гоа). В этой связи Роспотребнадзор регулярно ведет профилактическую и разъяснительную работу как с представителями туристической индустрии, так и с лицами, непосредственно выезжающими в страны с тропическим климатом [47].

Отдельные виды плазмодиев (*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. Примечательно, что инфицирование может произойти всего при одном укусе комаром рода *Anopheles*. При определенных обстоятельствах (отсутствие, непереносимость противомаларийных препаратов или устойчивость к ним паразитов) доксициклин может являться препаратом для профилактики и терапии малярии.

Для терапии неосложненной малярии доксициклин используют в суточной дозе 1,5 мг/кг в течение недели и только в комбинации с хинином. Индивидуальная профилактика заражения плазмодием проводится доксициклином по схеме 100 мг/сут однократно (1,5 мг/кг для детей старше 8 лет), причем прием препарата необходимо начать всего за один день до прибытия в эндемичный район, что выгодно отличает схему от аналогичных для противомаларийных препаратов. Необходимость приема доксициклина сохраняется на протяжении всего пребывания в неблагоприятной местности, а также в течение 4 нед. после возвращения [15].

Систематический анализ профилактического применения доксициклина показал его высокую эффективность наравне с противомаларийными препаратами при меньшей или равной частоте НЛЯ [51]. Установлено, что частота инфицирования лиц, длительно (до 20 нед.) пребывающих на эндемичных территориях, при приеме доксициклина составила 2–3%, в то время как при приеме плацебо возникновение заболевания отмечено в 35–77% случаев [52, 53].

## ИНФЕКЦИИ ПАРОДОНТА

При периодонтите 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 ткани пародонта с разрушением его коллагеновых волокон, что является основным звеном этиопатогенеза быстро прогрессирующих форм периодонтита. Именно поэтому адекватное лечение быстро прогрессирующих форм периодонтита должно быть комплексным, включающим стандартные стоматологические процедуры механической обработки (скейлинг и полирование корней) и системную АБТ.

Использование тетрациклинов с целью терапии периодонтита имеет фармакодинамические и уникальные фармакокинетические предпосылки [54]. Помимо чувствительности пародонтальных патогенов к тетрациклинам, установлено, что концентрации данного класса АМП в кревicularной (десневой) жидкости в разы превосходят сывороточные концентрации, что является предиктором высокой их эффективности. Так, концентрация доксициклина в десневой жидкости после приема 200 мг в первые сутки и по 100 мг в последующие достигает в среднем 6 мкг/мл [55].

Систематический анализ исследований эффективности системного назначения антибиотиков при периодонтите показывает, что такая АБТ в дополнение к стоматологическим процедурам или без них способна положительно повлиять на течение быстро прогрессирующих, хронических и рецидивирующих форм заболевания [56]. В одном из сравнительных исследований эффективности доксициклина и комбинации амоксициллина с метронидазолом при локализованном быстро прогрессирующем периодонтите выявило одинаковое улучшение клинических параметров в обеих группах пациентов и стойкую эрадикацию *A. actinomycetemcomitans* на протяжении 90 дней наблюдения [57].

## ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

С момента открытия и на протяжении десятилетий доксициклин активно использовался для терапии инфекций дыхательных путей (ИДП) [58]. Однако в конце прошлого столетия в связи с глобальной проблемой роста устойчивости пневмококков (основного возбудителя ИДП) к различным классам АМП (в т. ч. и к тетрациклинам) место последних подверглось критической переоценке. В настоящее время резистентность пневмококков в России к тетрациклину составляет более чем 25%, что не позволяет использовать его в качестве препарата выбора и для терапии инфекций этой этиологии [59]. В то же время известно, что в случае с внебольничной пневмонией (ВП), на фоне около половины случаев неустановленной этиологии, *S. pneumoniae* является этиологически значимым агентом лишь в ~14%, тогда как до трети всех случаев вызыва-



ются т. н. атипичными возбудителями, что делает именно их объектом этиотропной терапии [60].

Таким образом, доксициклин в качестве монотерапии может быть назначен пациентам с ВП, если имеются строгие подозрения, что хламидии или микоплазмы вызвали данное заболевание. Неэффективность стартового режима терапии ВП бета-лактамами или ингибиторозащищенными пенициллинами является поводом к пересмотру выбора АМП или добавления в схему лечения активного по отношению к атипичным возбудителям препарата, например доксициклина [60].

**■ Полувековая история доксициклина определяет совокупность его положительных характеристик в плане всесторонней изученности и предсказуемости развития относительно нетяжелых НЛЯ**

**■ ИНФЕКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

Одной из причин водянистой диареи может являться *Vibrio colerae*. Единичные случаи привозной из стран Юго-Восточной Азии, Африки и Латинской Америки холеры периодически регистрируются и в России. Основной метод профилактики этого потенциально летального заболевания заключается в соблюдении в эндемичных районах мер гигиены и правил питания, направленных на прерывание фекально-орального механизма передачи возбудителя [61]. Холерный вибрион остается чувствительным ко многим АМП, в т. ч. и к доксициклину, однократный прием которого в дозе 300 мг ведет к быстрому клиническому и бактериологическому выздоровлению. Следует отметить, что по заключению ВОЗ в 80% случаев холеры необходимым и достаточным для лечения является только адекватная регидратация [62].

Относительно нечасто симптомы инфекционной диареи также может вызвать инфицирование *Yersinia enterocolitica*. Вариант заболевания с возможным поражением лимфатиче-

ских узлов брыжейки (мезаденит) может привести к развитию клинической картины, весьма сходной с острыми хирургическими инфекциями [63]. Легкие и средней степени тяжести случаи абдоминальной формы заболевания имеют склонность к саморазрешению, тем не менее в случае тяжелого состояния пациента и/или развития бактериемии назначение АМП является обязательным. Доксициклин может являться препаратом выбора для терапии в стандартной суточной дозе 200 мг в течение 5 дней [14, 46].

**■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Несмотря на то что практика использования доксициклина для терапии инфекций насчитывает многие десятилетия, препарат продолжает быть востребованным для терапии широкого круга актуальных, социально-значимых и особо опасных заболеваний человека. На фоне отсутствия значимого прогресса в появлении новых АМП активность препарата в отношении атипичных возбудителей может быть с успехом реализована для моно- и/или комплексной терапии ИППП, ВЗОМТ, ИДП. На фоне всевозрастающей частоты возникновения трансмиссивных инфекций и увеличения потоков миграции доксициклин становится востребованным в т. ч. для лечения и профилактики редких, недостаточно изученных, а также особо опасных инфекций. Последнее особенно важно в настоящее время в свете осязаемо возникшей угрозы использования биологического оружия и террористических атак.

Полувековая история доксициклина определяет совокупность его положительных характеристик в плане всесторонней изученности и предсказуемости развития относительно нетяжелых НЛЯ. Лучший среди тетрациклинов профиль безопасности, наличие растворимых лекарственных форм доксициклина моногидрата с улучшенной фармакокинетикой и переносимостью являются дополнительными преимуществами препарата. Невысокая стоимость доксициклина и доступность его качественных генериков на рынке также является благом для стран с постоянным дефицитом бюджета здравоохранения.



**ЛИТЕРАТУРА**

1. Zhanel GG, Homenuik K, Nichol K et al. The glycyclines: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs*, 2004, 64: 63-88.
2. Shapiro LE, Knowles SR, Shear NH. Comparative safety of tetracycline, minocycline and doxycycline. *Arch Dermatol*, 1997, 133: 1224-30.
3. Smith K, Leyden JJ. Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clin Ther*, 2005, 27: 1329-42.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR*, 2010, 59: 110 p.
5. Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE et al. Рекомендации европейской урологической ассоциации по ведению больных с инфекциями почек, мочевыводящих путей и инфекциями мужских половых органов. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Вып. 2. Смоленск: МАКМАХ; 2007. С. 352-565.
6. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство по диагностике и антимикробной химиотерапии. М.: Объединенная редакция «Боргес»; 2003.
7. Horner P. Chlamydia (uncomplicated, genital). *Clin Evid*, 2010, 2010: 1607.
8. Horner P. The case for further treatment studies of uncomplicated genital *Chlamydia trachomatis* infection. *Sex Transm Infect*, 2006, 82: 340-3.
9. Tobin JM, Harindra V, Mani R. Which treatment for genital tract *Chlamydia trachomatis* infection? *Int J STD AIDS*, 2004, 15: 737-9.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.