

ДОКСИЦИКЛИН

1. Доксциклин.

2. Апо – Докси, Вибрамицин, Довицин, Доксал, Доксидар, Доксилан, Доксциклин, Доксциклин 100 Стада, Доксциклин – Акос, Доксциклина гидрохлорид, Медомицин, Тетрадокс, Этидоксин, Юнидокс солютаб.

3.. Средства для профилактики и лечения инфекций (Антибактериальные средства).

4.. Полусинтетический тетрациклин, бактериостатический антибиотик широкого спектра действия. К нему высокочувствительны грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus spp.* (в т.ч. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), *Streptococcus spp.* (в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Clostridium spp.*, *Listeria spp.*; и грамотрицательные микроорганизмы: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Entamoeba histolytica*, *E.coli*, *Shigella spp.*, *Enterobacter*, *Salmonella spp.*, *Pasteurella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Treponema spp.* (в т.ч. штаммы, устойчивые к другим антибиотикам, например, к современным пенициллинам и цефалоспорином). Наиболее чувствительны *Haemophilus influenzae* (91-96%), риккетсии и некоторые вирусы.

Доксциклин активен в отношении большинства возбудителей инфекционных заболеваний: чумы, туляремии, сибирской язвы, сапа, легионелл, бруцелл, холерного вибриона, риккетсий, хламидий (возбудителей орнитоза, пситтакоза, трахомы, венерической гранулемы). Не действует на большинство штаммов протей, синегнойной палочки; грибы.

В меньшей степени, чем другие антибиотики тетрациклинового ряда, угнетает кишечную флору, отличается от них более полным всасыванием и большей длительностью действия. По степени антибактериальной активности доксциклин превосходит природные тетрациклины. В отличие от тетрациклина и окситетрациклина, обладает более высокой терапевтической эффективностью, проявляющейся при лечении в 10 раз меньшими дозами, и более длительным действием. Существует перекрестная устойчивость к другим тетрациклинам, а также к пенициллинам.

5. Уровень убедительности доказательства А. Эффективность доксциклина подтверждается данными микробиологических исследований, и результатами многолетнего клинического применения. Эффективен при лечении урогенитального хламидиоза, при этом эффективность 7 дневного курса доксциклина сопоставима с эффектом однократного приема азитромицина. Применение доксциклина приводит к значимому снижению заболеваемости малярией по сравнению с плацебо. Доксциклин снижает вероятность заболевания лаймской болезнью при профилактическом применении антибиотика после укуса клеща.

6. Цена за 1 флакон (100 мг, 10 мл) – 36,15 руб.[1]; за 1 таблетку (100 мг) от 0,60 до 0,69 руб.[2].

Наличие на фармацевтическом рынке России доступных по цене «дженериковых» препаратов доксциклина определяет экономическую целесообразность его использования.

7. Проникая внутрь клетки, действует на внутриклеточно расположенных возбудителей, ингибируя синтез протеинов и нарушая связь транспортных аминоксил-РНК с 30S субъединицей рибосомальной мембраны.

Абсорбция - быстрая и высокая (около 100%). Прием пищи не оказывает существенного влияния на степень абсорбции. Имеет высокую степень растворимости в липидах и низкую афинность в отношении связывания Ca^{2+} .

После перорального приема 200 мг максимальная концентрация в крови достигается через 2,5 ч. C_{max} – 2,5 мкг/мл. Через 24 ч после приема концентрация препарата в крови снижается до 1,25 мкг/мл. Связь с белками плазмы - 80-93%.

Хорошо проникает в органы и ткани; через 30-45 мин после приема внутрь обнаруживается в терапевтических концентрациях в печени, почках, легких, селезенке, костях, зубах, предстательной железе, тканях глаза, в плевральной и асцитической жидкостях, желчи, синовиальном экссудате, экссудате гайморовых и лобных пазух, в жидкости десневых борозд. Плохо проникает в ликвор (10-20% от уровня в плазме). Проникает через плацентарный барьер, определяется в материнском молоке. Объем распределения – 0,7 л/кг.

Метаболизируется в печени 30-60%. $T_{1/2}$ - 10-16 ч. При повторных введениях препарат может кумулировать. Накапливается в ретикуло – эндотелиальной системе и костной ткани. В костях и зубах образует нерастворимые комплексы Ca^{2+} .

Выводится с желчью, где обнаруживается в высокой концентрации. Подвергается кишечнo-печеночной рециркуляции, выводится с каловыми массами (20-60%); 40% принятой дозы выделяется почками за 72 ч (из них 20-50% - в неизменном виде), при тяжелой хронической почечной недостаточности - только 1-5%. У больных с нарушением функции почек или азотемией важным путем выведения является желудочно-кишечная секреция.

8. Инфекции, вызываемые чувствительными микроорганизмами: фарингит, пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры; отит, тонзиллит, синусит, цистит, пиелонефрит, простатит, уретрит, уретроцистит; урогенитальный микоплазмоз, эндометрит, эндоцервицит, острый орхипидидимит; гонорея; холецистит, холангит, бактериальная дизентерия, диарея "путешественников"; флегмоны, абсцессы, фурункулез, панариции, инфицированные ожоги, раны, инфекционные заболевания глаз, сифилис, фрамбезия, иерсиниоз, легионеллез, риккетсиоз, хламидиоз различной локализации (в т.ч. простатит и проктит), лихорадка Ку, пятнистая лихорадка скалистых гор, тиф (в т.ч. сыпной и клещевой возвратный), боррелиоз, бактериальная и амебная дизентерия, туляремия, холера, болезнь Лайма (ранняя стадия), актиномикоз, малярия. Применяют в составе комбинированной терапии лептоспироза, трахомы, пситтакоза, орнитоза, гранулоцитарного эрлихиоза; коклюша, бруцеллеза, остеомиелита; сепсиса, инфекционного эндокардита и перитонита.

Профилактика послеоперационных гнойных осложнений; малярии, вызванной *Plasmodium falciparum*, (при кратковременных путешествиях (менее 4 мес) на территории, где распространены штаммы возбудителя малярии, устойчивые к хлорохину или пириметамин-сульфадоксину).

9. Гиперчувствительность, порфирия, тяжелая печеночная недостаточность, лейкопения, беременность (II-III триместр) период лактации, детский возраст (до 8 лет - возможно образование нерастворимых комплексов с Ca^{2+} и отложением их в костном скелете, эмали и дентине зубов); при внутривенном введении - миастения.

10. Микробиологические критерии имеют значение для прогноза клинической эффективности, поэтому перед применением антибиотика определяют чувствительность к нему выделенных возбудителей.

Клинические: ранние (1 – 2 суток) – субъективная оценка больного о результатах лечения, температурная реакция; поздние – подтверждение эрадикации возбудителя, лабораторные и инструментальные подтверждения выздоровления.

11. Внутривенное введение предпочтительно при тяжелых формах гнойно-септических заболеваний, когда необходимо быстро создать высокую концентрацию в крови и в случаях, когда пероральный прием затруднен. Следует переходить на прием препарата внутрь, как только это становится возможным.

Внутривенно капельно, в виде раствора, приготовленного ex tempore. Для этого 0,1 г или 0,2 г растворяют в 5-10 мл воды для инъекций, затем добавляют к 250 или 500 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы. Концентрация доксициклина в растворе для инфузий не должна превышать 1 мг/мл и не менее 0,1 мг/мл. Продолжительность инфузии в зависимости от дозы (0,1 или 0,2 г) - 1-2 ч при скорости введения 60-80 кап/мин. При инфузии растворы следует защищать от света (солнечного и электрического). Продолжительность лечения при внутривенном введении - 3-5 дней, при хорошей переносимости - 7 дней, с последующим переходом (при необходимости) на пероральный прием.

При воспалительных заболеваниях малого таза у женщин в острой стадии - внутривенно 0,1 г каждые 12 ч, обычно в сочетании с цефалоспоридами III поколения; затем продолжают терапию доксициклином внутрь, по 0,1 г 2 раза в день в течение 14 дней.

Внутрь, у взрослых и детей с массой тела более 45 кг средняя суточная доза - 0,2 г в первый день (делится на 2 приема - по 0,1 г 2 раза в сутки), далее по 0,1 г/сут. (за 1-2 приема). При хронических инфекциях мочевыделительной системы - 200 мг/сут. на протяжении всего периода терапии.

При лечении гонореи назначают по одной из следующих схем: острый неосложненный уретрит - курсовая доза 0,5 г (1 прием - 0,3 г, последующие два - по 0,1 г с интервалом 6 ч) или 0,1 г/сут до полного излечения (у женщин) или по 0,1 г 2 раза в день в течение 7 дней (у мужчин); при осложненных формах гонореи курсовая доза - 0,8-0,9 г, которую распределяют на 6-7 приемов (0,3 г - 1 прием, затем с интервалом 6 ч на 5-6 последующих).

При лечении сифилиса - по 0,3 г/сут. в течение не менее 10 дней (внутрь или внутривенно).

При неосложненных инфекциях мочеполового канала, шейки матки и прямой кишки, вызванных *S. trachomatis*, назначают по 0,1 г 2 раза в сутки в течение не менее 7 дней. При инфекции мужских половых органов - по 0,1 г 2 раза в сутки в течение 4 недель.

Лечение малярии, устойчивой к хлорохину - 0,2 г/сут. в течение 7 дней (в сочетании с шизонтоцидными препаратами - хинином); профилактика малярии - 0,1 г 1 раз в сутки за 1-2 дня до поездки, затем ежедневно во время поездки и в течение 4 нед. после возвращения; детям, старше 8 лет - 0,002 г/кг 1 раз в сутки.

Диарея путешественников (профилактика) - 0,2 г в первый день поездки (за 1 прием или по 0,1 г 2 раза в сутки), далее по 0,1 г 1 раз в сутки в течение всего пребывания в регионе (не более 3 недель).

Лечение лептоспироза - 0,1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней; экстренная профилактика лептоспироза - 0,2 г 1 раз в неделю в течение пребывания в неблагополучном районе и 0,2 г в конце поездки.

Профилактика инфекций после медицинского аборта - 0,1 г за 1 ч до аборта и 0,2 г - через 30 мин после.

При угревой сыпи 0,1 г в день, курс - 6-12 недель.

Максимальные суточные дозы для взрослых - до 0,3 г/сут. или до 0,6 г/сут. в течение 5 дней при тяжелых гонококковых инфекциях.

У детей 9-12 лет с массой тела до 45 кг средняя суточная доза - 0,004 г/кг в первый день, далее - по 2 мг/кг в день (в 1-2 приема). При тяжелом течении инфекций назначается каждые 12 ч по 4 мг/кг.

DDD=0,1 г (перорально, парентерально).

12. Возможно усиление типичных для препарата побочных эффектов. Лечение: промывание желудка, введение сорбентов, симптоматическая терапия. Методы диализа неэффективны.

13. Для предотвращения местно-раздражающего действия (эзофагит, гастрит, образование эрозий и язв в желудочно-кишечном тракте) рекомендуется прием в дневные часы с большим количеством жидкости, с пищей.

В связи с возможным развитием фотосенсибилизации необходимо ограничение инсоляции во время лечения и в течение 4-5 дней после отмены препарата.

При длительном использовании необходим периодический контроль функции печени, органов кроветворения. Может маскировать проявления сифилиса, в связи с чем при возможности микст-инфекции необходимо ежемесячное проведение серологических исследований на сифилис на протяжении 4 мес.

Все тетрациклины образуют стойкие комплексы с Ca^{2+} в любой костнообразующей ткани. В связи с этим прием в период развития зубов может стать причиной долговременного окрашивания зубов в желто-серо-коричневый цвет, а также гипоплазии эмали.

Во время инфузии раствор следует защищать от света (солнечного и искусственного), его нельзя вводить одновременно с другими лекарственными средствами.

Возможно ложное повышение уровня катехоламинов в моче при их определении флюоресцентным методом.

При исследовании биоптата щитовидной железы у пациентов, длительно получавших доксициклин, возможно темно-коричневое окрашивание ткани в микропрепаратах без нарушения ее функции.

В эксперименте установлено, что доксициклин может вызвать токсическое действие на развитие плода - задержка развития скелета.

При увеличении дозы выше 4 г и концентрация в крови не возрастает, т.к. фармакокинетика доксициклина не зависит от дозы.

14. При наличии тяжелой печеночной недостаточности требуется снижение суточной дозы доксициклина, поскольку при этом происходит постепенное накопление его в организме (риск гепатотоксического действия).

15. Повышение внутричерепного давления (анорексия, рвота, головная боль, отек диска зрительного нерва), токсическое действие на центральную нервную систему (головокружение, шаткость походки); тошнота, диарея, запор, глоссит, дисфагия, эзофагит (в т.ч. эрозивный), гастрит, изъязвление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки; энтероколит вследствие размножения резистентных штаммов стафилококков; гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, эозинофилия, фотосенсибилизация, суперинфекция; устойчивое изменение цвета зубной эмали, воспаление в аногенитальной зоне промежности, кандидоз (вагинит, глоссит, стоматит, проктит), дисбактериоз; аллергические реакции (макулопапулезная сыпь, кожный зуд, гиперемия кожи, ангионевротический отек, анафилактикоидные реакции, лекарственная красная волчанка).

16. Абсорбцию из желудочно-кишечного тракта снижают антациды, содержащие Al^{3+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , препараты железа, натрия бикарбонат, Mg^{2+} содержащие слабительные, холестирамин и холестипол, поэтому их применение должно быть разделено интервалом в 3 ч.

В связи с подавлением кишечной микрофлоры повышается протромбиновое время, что требует коррекции дозы непрямых антикоагулянтов.

При сочетании с бактерицидными антибиотиками, нарушающими синтез клеточной стенки микроорганизмов (пенициллины, цефалоспорины), эффективность последних снижается.

Снижает надежность контрацепции и повышает частоту кровотечений "прорыва" на фоне приема эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов.

Этанол, барбитураты, рифампицин, карбамазепин, фенитоин и другие стимуляторы микросомального окисления, ускоряя метаболизм доксициклина, снижают его концентрацию в плазме.

Одновременное применение ретинола способствует повышению внутричерепного давления.

17. Не применяется.

18. Пациента информируют о возможных осложнениях, перекрестной аллергии, и уточняют переносимость лекарственных средств. При использовании доксициклина следует строго соблюдать предписанный режим приема препарата. Нельзя без согласования с лечащим врачом использовать другие лекарственные средства (антациды, препараты железа, препараты магния, биологически активные добавки и другие). При использовании гормональных контрацептивов необходимо помнить, что доксициклин может снижать их эффективность, поэтому необходимо использование дополнительных методов контрацепции. При лечении доксициклином нельзя загорать и подвергаться ультрафиолетовому облучению. Для предупреждения поражения слизистых пищевода принимать доксициклин следует стоя, запивая большим количеством жидкости. При беременности и лактации доксициклин использовать не рекомендуется.

19. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Капсулы 50, 100, 200 мг (упаковки контурные ячейковые, флаконы, блистеры); раствор для инъекций (флаконы) 100 мг – 5 мл; таблетки 100, 200 мг; порошок для приготовления инъекционного раствора (флаконы) 100, 200 мг.

Фирмы: Apotex Inc., Канада; Pfizer, Бельгия; KRKA d.d., Словения; ICN Galenika, Югославия; CTS Chemical Industries Ltd, Израиль; Dar al Dawa, Иордания; Lannacher Heilmittel GmbH, Австрия; Polfa, Tarchomin Pharmaceutical Works SA, Польша; Norton Healthcare Ltd, Великобритания; RivoPharm SA, Швейцария; Sanavita Gesundheitsmittel GmbH & Co KG, Германия; Stada Arzneimittel AG, Германия; Борисовский завод медицинских препаратов, Беларусь; Брынцалов А, Россия; Medochmie Ltd, Кипр; Ranbaxy Laboratories Ltd, Индия; Laboratoires Ethypharma, Франция; Yamanouchi Europe B.V., Нидерланды.

21. Список Б. Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.