

Consilium Medicum №04 2012 - Доксциклинассоциированный лекарственный эзофагит: современные фармакологические возможности решения клинической проблемы

Для цитирования/For citation:

Ю.Б.Белоусов1, А.Н.Данилов1, С.К.Зырянов1, С.А.Рачина2 1 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ; 2 НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ. Доксциклинассоциированный лекарственный эзофагит: современные фармакологические возможности решения клинической проблемы. Consilium Medicum. 2012; 4:

[Подписаться на новые номера](#)

Ю.Б.Белоусов1, А.Н.Данилов1, С.К.Зырянов1, С.А.Рачина2 1 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ; 2 НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ

Место доксициклина среди современных антибактериальных средств

Первые тетрациклины были получены еще в середине XX в.: хлортетрацилин (ауреомицин, биомицин) был выделен в 1948 г. из культуральной жидкости *Streptomyces aureofaciens* и в том же году впервые применен клинически для лечения венерической лимфогранулемы [1]; тетрацилин был получен в 1953 г. двумя независимыми группами исследователей в Великобритании [2] (восстановительное дехлорирование ауреомицина) и Франции [3] (выделение из культуральной жидкости). Основной механизм действия тетрациклинов на бактериальную клетку заключается в обратимом связывании молекулы антибиотика с 30S-субъединицей рибосомы, на которой находится аминоацильный центр для прикрепления т-РНК. В результате т-РНК, несущая аминокислоту для синтезируемой полипептидной цепи, не может присоединиться к рибосоме, и синтез белка в клетке блокируется. Поскольку взаимодействие антибиотика с молекулярной мишенью обратимо, тетрациклины в терапевтических концентрациях оказывают бактериостатическое действие. В то же время универсальность мишени обуславливает очень широкий спектр действия этих антибиотиков: тетрациклины активны в отношении не только аэробных микроорганизмов (как грамположительных, так и грамотрицательных), но и ряда анаэробов и даже некоторых простейших [4–6]. Полусинтетический препарат доксициклин к настоящему времени практически полностью вытеснил более старые средства этой группы, поскольку обладает рядом значимых, прежде всего фармакокинетических преимуществ, кратко суммированных в табл. 1. Доксициклин до настоящего времени сохраняет свое ведущее значение в лечении хламидийных инфекций и угревой сыпи и остается препаратом выбора в этиотропной терапии особо опасных инфекций, риккетсиозов и зоонозов (в том числе в лечении и профилактике сибирской язвы) [5]. Кроме того, доксициклин используют для профилактики малярии, лечения болезни Лайма и других спирохетозов [6, 7].

Отдельно следует подчеркнуть способность доксициклина воздействовать на внутриклеточные микроорганизмы (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp., *Legionella* spp., *Plasmodium* spp., семейство Rickettsiaceae, *Francisella tularensis*, *Brucella* spp.), что позволяет добиться лечебного эффекта, когда большинство других антибиотиков не достигают своей цели. Доксициклин широко используется в гинекологической практике для лечения инфекций, передающихся половым путем, и неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Согласно метаанализу клинических исследований за период с 1975 по 2001 год, посвященных эффективности и переносимости лечения урогенитального хламидиоза, доксициклин может считаться препаратом выбора в лечении данного заболевания [8]. Доксициклин остается эффективным средством и в случаях урогенитального уреаплазмоза, тогда как к макролидам и фторхинолонам за последние два десятилетия наблюдается рост устойчивости [9]. Доксициклин входит во все основные схемы антибиотикотерапии ВЗОМТ [5, 12].

В лечении инфекций дыхательной системы доксициклин может эффективно использоваться в случаях «атипичной» этиологии заболевания (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*) [5, 10].

Проникновение препарата практически во все ткани и органы, включая кости, надкостницу, зубы и периодонт, делает доксициклин практически незаменимым антибактериальным средством в травматологии и периодонтологии [11].

Особое место антибиотиков тетрациклинового ряда, в том числе и доксициклин, занимают в офтальмологии. Препараты не только хорошо проникают в ткани глаза и эффективно подавляют рост патогенных микроорганизмов, но и активно проявляют противовоспалительные свойства. Это свойство позволило использовать доксициклин для пропитки текстильных имплантатов из полиэфирного полотна, применяемых при хирургическом лечении отслойки сетчатки [12].

Таблица 1. Сравнительная характеристика антибактериальных препаратов тетрациклинового ряда [5]

МНН	Лекарственная форма	FF, %	ТТ _{1/2} , ч	Режим дозирования	Особенности лекарственного средства
Тетрациклин	Таблетки 0,05, 0,1, 0,25 г Капсулы 0,25 г	75	8	Внутри за 1 ч до еды Взрослые: 0,3–0,5 г каждые 6 ч Дети старше 8 лет: 25–50 мг/кг/сут (но не более 3 г) в 4 приема	Пища в 2 раза снижает биодоступность. Часто отмечаются нежелательные реакции
	Мазь 3% в тубах по 15 г			Местно наносят на пораженные участки кожи 4–6 раз в сут	Применяется при угревой сыпи, розовых угрях и бактериальных инфекциях глаз. Экскреция осуществляется почками. При нарушении функции почек период полувыведения существенно удлиняется
	Глазная мазь 1% в тубах по 3, 7 и 10 г			Закладывают за веко каждые 2–4 ч	
Доксициклин	Капсулы 0,05 и 0,1 г Таблетки 0,1 и 0,2 г Сироп 0,01 г/мл во флаконах по 20 и 60 мл	90–100	16–24	Внутри (независимо от приема пищи) Взрослые: 0,2 г/сут в 1–2 приема. Дети старше 8 лет: 5 мг/кг/сут (но не более 0,2 г) в 1–2 приема	Более активен в отношении пневмококков. Лучше переносятся. Реже вызывает диарею. Меньше взаимодействует с пищей, антацидами и препаратами железа
	Раствор для инъекций 0,1 г/5 мл Порошок для инъекций 0,1 и 0,2 г			Внутривенно капельно (за 1 ч). Взрослые: 0,2 г/сут в 1–2 введения. Дети старше 8 лет: 5 мг/кг/сут в 2 введения	Для профилактики легочной формы сибирской язвы после контакта со спорами может назначаться детям до 8 лет. Двойной путь выведения при нарушении функции почек $t_{1/2}$ не изменяется

Таблица 2. Сравнение обычных и диспергируемых таблетированных лекарственных форм антибиотиков [44]

Обычные таблетки	Диспергируемые таблетки (Солютаб)
Необходимость определенного времени для растворения оболочки. Непрогнозируемое высвобождение на ограниченном участке. Неоднородность высвобождающихся частиц. Варибельность всасывания	Большая зона всасывания, обеспечивающая равномерное нарастание концентрации в крови. Стабильное всасывание
Большая, чем при дисперсии, остаточная концентрация в кишечнике, способствующая неблагоприятному воздействию на микрофлору кишечника	Минимальное воздействие на микрофлору кишечника
Невозможность (или затруднение) проглатывания детьми. Невозможность разработки суспензии для взрослых из-за малой концентрации действующего вещества	Возможность применения у взрослых и детей. Отсутствие необходимости в нескольких лекарственных формах – таблетки можно проглатывать целиком или растворять в воде
Трудности применения у «лежачих» больных – необходимость находиться в вертикальном положении не менее 5–10 мин	Возможность применения «лежачими» больными (отсутствие необходимости принимать вертикальное положение)

В дерматологии доксициклин является препаратом выбора для лечения Acne rosacea и Acne vulgaris, он используется в качестве эталона для сравнения с другими препаратами, применяемыми в терапии данного заболевания [13, 14]

Лекарственный эзофагит

Обратной стороной широкого спектра действия и высокой способности проникать в ткани является большое число серьезных побочных эффектов, присущих группе тетрациклинов в целом [5].

Далеко не все нежелательные явления поддаются прогнозированию и профилактике, однако можно надеяться, что по меньшей мере одно из этих явлений в будущем полностью потеряет свою актуальность. Речь идет об ulcerогенном воздействии тетрациклинов на слизистую оболочку пищевода. По различным данным, от 50 до 70% язв пищевода, вызванных приемом лекарственных препаратов, связаны с приемом доксициклина и других тетрациклинов [15]. По данным S.Bott и R.McCallum, половина всех случаев лекарственного эзофагита обусловлена приемом тетрациклина, доксициклина и клиндамицина [16]. У молодых пациентов лекарственный эзофагит преимущественно связан с приемом антибактериальных препаратов, тогда как среди более старшей возрастной группы преобладают сердечно-сосудистые средства (хинидин, хлорид калия) [17, 18]. Согласно

фармакоэпидемиологическим исследованиям частота развития лекарственного эзофагита невелика и оценивается как 3,9–4,0 случая на 100 тыс. населения в год [19–21]. Тем не менее частота развития лекарственного эзофагита явно недооценивается, поскольку у части пациентов симптомы купируются спонтанно либо врач не устанавливает наличие взаимосвязи между приемом препарата и развитием клинической картины эрозий и язв пищевода.

Патогенез

Повреждение слизистой оболочки пищевода доксициклином возможно только в случае локального повышения концентрации препарата в просвете пищевода (в отличие от нестероидных противовоспалительных средств – НПВС, ульцерогенный эффект которых объясняется не только местным, но и системным действием, а именно: нарушением синтеза гастропротективных простагландинов). Пероральные лекарственные формы доксициклина долгое время были представлены таблетками и капсулами, содержащими доксициклина гидрохлорид, реже гиклат. Капсулы могут высвободить препарат уже в пищеводе, при этом солянокислая соль препарата медленно растворяется с образованием резко кислого раствора (рН 3.0). Особенно опасна ситуация приема капсулы с небольшим количеством воды: при этом желатиновая капсула может прилипнуть к поверхности пищевода. По данным J.Kikendall, капсулы остаются в пищеводе в 3 раза дольше по сравнению с таблетками [19]. Таблетки доксициклина гидрохлорида лучше преодолевают пищевод, но высвобождают препарат несколько медленнее по сравнению с капсулами. В случае приема препарата с недостаточным количеством воды так же, как и в случае с капсулами, пассаж таблетки по пищеводу существенно замедляется вплоть до задержки в пищеводе (особенно в анатомических сужениях), где и происходит постепенное растворение препарата, сопровождающееся локальным повышением кислотности. Кислая среда несвойственна для слизистой оболочки пищевода, резкое локальное закисление среды при растворении препаратов доксициклина гидрохлорида вызывает повреждение слизистой оболочки, выстланной чувствительным неороговевающим плоским многослойным эпителием, вплоть до образования эрозий и в отдельных случаях язвенных дефектов пищевода. Предполагается, что ульцерогенный эффект доксициклина гидрохлорида усиливается за счет его способности (в высоких концентрациях) подавлять митотическую активность клеток. Это приводит к нарушению процесса эпителизации дефектов слизистой оболочки пищевода.

Клиническая картина

В литературе описаны клинические случаи образования множественных язв пищевода на фоне даже непродолжительного лечения доксициклином гидрохлоридом [3]. Язвенные дефекты, обусловленные приемом доксициклина и других лекарств, как правило, располагаются в средней трети пищевода (на уровне пересечения пищевода с дугой аорты) и на уровне нижнего пищеводного сфинктера, то есть в местах анатомических сужений пищевода, где наиболее часто задерживаются инородные тела, включая и пероральные лекарственные формы. Риск нарушения пассажа через пищевод усугубляется у пациентов, имеющих расширенное левое предсердие или аневризму дуги аорты, либо другие причины сдавления пищевода извне [22]. В клинической картине доксициклинассоциированного лекарственного эзофагита преобладают жалобы на одинофагию (боль при глотании), загрудинную боль и дисфагию [23]. Эти 3 симптома составляют патогномичную триаду при лекарственном повреждении пищевода. Гематемезис (рвота кровью), потеря веса и стойкая дисфагия менее типичны и обычно наблюдаются в случае развития стриктуры пищевода. Рвота кровью, кроме того, чаще встречается при приеме НПВС, ее источником обычно является НПВС-ассоциированная язва желудка или двенадцатиперстной кишки.

Дифференциальная диагностика

Окончательный диагноз может быть установлен только при проведении эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта (эзофагогастродуоденоскопия – ЭГДС) [24]. ЭГДС позволяет выявить даже незначительные повреждения слизистой оболочки пищевода и является методом выбора, это исследование должно быть предпочтено рентгеноконтрастной визуализации ввиду более высокой чувствительности по сравнению с последним [19, 25]. Для дифференциальной диагностики при проведении ЭГДС и рентгеноконтрастном исследовании важно учитывать локализацию дефектов слизистой оболочки. Для рефлюкс-эзофагита характерен терминальный эзофагит с образованием эрозий и язв вблизи от пищеводного отверстия диафрагмы, кроме того, в той же области практически всегда обнаруживается грыжа и собственно рефлюкс содержимого желудка в пищевод (при флюороскопии). Лекарственные поражения пищевода обычно вовлекают среднюю треть пищевода. В отличие от НПВС-ассоциированных язв дефекты слизистой оболочки на фоне приема доксициклина более поверхностны и менее склонны к кровотечениям, что обусловлено принципиальными различиями в механизме ульцерогенного эффекта НПВС и тетрациклинов [26].

Вирус простого герпеса (ВПГ) вызывает весьма сходные с лекарственными по глубине и характеру повреждения слизистой оболочки пищевода, что обуславливает наибольшие трудности в дифференциальной диагностике этих повреждений. При рентгеноконтрастном исследовании герпетический и лекарственный эзофагит дифференцировать удается не всегда. В целом для герпетического эзофагита характерна большая по сравнению с лекарственным повреждением протяженность. Гистологическая картина при лекарственном эзофагите неспецифична, слизистая оболочка содержит участки некроза и воспалительной инфильтрации [27]. При иммуногистохимическом или иммунофлюоресцентном исследовании биопсийного материала, полученного

с помощью ЭГДС, возможно выявление ВПГ, однако эти исследования не являются рутинными. Серологическая диагностика малоинформативна вследствие того, что ВПГ-1 и другие вирусы из семейства *Herpesviridae* повсеместно распространены и гуморальный иммунный ответ в виде противовирусных антител класса IgG определяется у большей части популяции, лишь в редко выявляющихся острых случаях в сыворотке определяются антитела класса IgM, имеющие диагностическое значение. Более ценные данные может предоставить ПЦР (полимеразная цепная реакция)-диагностика вируса (в крови и биоптате). Для дифференциальной диагностики с герпетическим эзофагитом особенно важны анамнестические данные. Данное состояние наиболее часто встречается у пациентов с различными иммунодефицитными состояниями: на фоне злокачественных новообразований, ВИЧ-инфекции, после перенесенной лучевой и химиотерапии [28].

Таблица 3. Результаты фармакокинетического исследования лекарственных форм: доксициклина моногидрата «Юнидокс Солютаб®» и доксициклина гидрохлорида (препараты А, В и С)

Показатели	Нормы по ПНО13102/01–120908	«Юнидокс Солютаб®»	А	В	С
Вариабельность массы, %	не более 7,5 для таблеток и 10 для капсул	0,40	2,01	1,37	1,42
Активный компонент, %	90–105	101,40	93,70	96,90	95,70
6-эпидоксидциклин, %	не более 2,0	1,86	0,02	ND	ND
Метациклин, %	не более 2,0	0,02	ND	0,05	ND
Неидентифицированные примеси (каждой в отдельности), %	не более 0,5	0,06	2,44	2,19	1,78
Вода, %	не более 6,0	5,20	5,60	5,30	5,50
Светопоглощающие примеси, %	не более 0,2	0,08	0,11	0,12	0,11
Аэробные бактерии	не более 10 ³ в 1 г	<10 ³	<10 ³	<10 ²	<10 ³
Грибы	не более 10 ² в 1 г	<10 ²	<10 ²	<10 ²	<10 ²
<i>E. coli</i>	отсутствует	отсутствует	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Распадаемость	полная	полная	полная	полная	полная
Диспергируемость	полная (сито 710 мкм)	полная	с капсулами тест не проводится		

Примечание. ND – ниже предела обнаружения.

Иногда герпетический эзофагит протекает как острое заболевание, у здоровых в прочих отношениях пациентов, не имеющих каких-либо иммунологических проблем. В подобных случаях имеется предвещающий развитие внезапной резкой одинофагии типичный гриппоподобный продромальный период, проявляющийся лихорадкой, головными болями, миалгиями и катаральными явлениями [29].

Кандидозный эзофагит часто сопровождается образованием язв пищевода, однако язвы образуются на фоне бляшковидных фокусов воспаления слизистой оболочки, что дает характерную картину «шероховатого» пищевода [30].

В некоторых случаях при болезни Крона в пищеводе образуются небольшие афтозные язвенные дефекты, дифференциальная диагностика облегчается, как правило, длительным наличием болезни Крона в анамнезе и типичным поражением кишечника [31].

При тяжелой лекарственной реакции, синдроме Стивенса–Джонсона, представляющем собой злокачественную экссудативную эритему, может поражаться пищевод с развитием тяжелого эзофагита и кровотечений [32].

Гигантские язвы пищевода могут быть вызваны назогастральной интубацией (пролежень пищевода), эндоскопической склеротерапией, изъязвленной карциномой пищевода, ВИЧ и цитомегаловирус-инфекцией. Увеличение распространенности ВИЧ-инфекции привело к увеличению встречаемости язв пищевода среди молодых пациентов, эти язвы, как правило, ассоциированы с цитомегаловирус-инфекцией, активирующейся на фоне иммунодефицита [33].

У пациентов с выявленной при ЭГДС язвой пищевода обязательно проводится биопсия с последующим гистологическим исследованием для исключения онкологической этиологии язвенного дефекта, чаще встречающейся в старшей возрастной группе.

Лечение и профилактика

Как правило, отмена препарата является вполне достаточной мерой для выздоровления пациента. Разрешение симптомов наступает обычно в течение срока от нескольких дней до 3 нед [27]. По данным публикации M.Al-Mofarreh и соавт., суммирующей информацию о 36 случаях лекарственного эзофагита, индуцированного доксициклином, в Саудовской Аравии медиана купирования симптоматики составила 1,8 дня, у 30 пациентов выздоровление наступило в течение 1 нед [34].

Пациенты должны придерживаться диеты, щадящей пищевод в механическом, термическом и химическом отношениях, избегать употребления алкоголя, citrusовых фруктов и прочих раздражающих продуктов питания [18]. Строгих показаний для назначения

антацидов, ингибиторов протонной помпы, H₂-гистаминоблокаторов или сукральфата в данной клинической ситуации не имеется. Однако контроль секреторной активности париетальных клеток желудочных желез патогенетически оправдан, поскольку снижение кислотности предотвращает дальнейшее раздражение изъязвленной или эрозированной поверхности [35].

В некоторых случаях при стойкой дисфагии требуется парентеральное питание и регидратация. При кровотечении из язвенного дефекта необходимо проведение лечебно-диагностической эндоскопии. Сильное кровотечение, не купирующееся эндоскопически, может потребовать экстренного хирургического вмешательства. Лекарственный эзофагит в редких случаях приводит к развитию стриктуры пищевода. Воспалительные стриктуры могут разрешаться спонтанно, тогда как хронические рубцовые стриктуры дилатируют эндоскопически. В случае полного разрешения симптомов контрольное эндоскопическое исследование не является обязательным [27].

Следует информировать пациента о необходимости приема доксициклина с большим количеством воды: причем, во-первых, несколько глотков следует сделать до приема препарата, а после проглатывания таблетки или капсулы следует запить ее как минимум стаканом (200 мл) воды. Во-вторых, пациент должен принимать препарат стоя или сидя, а также не должен занимать горизонтальное положение в течение 2 ч после приема лекарства. В-третьих, пациент должен сообщить врачу в случае появления изжоги, одиофагии, торакалгии или дисфагии.

Преимущества применения доксициклина моногидрата

В отличие от подвергающейся гидролизу солянокислой соли доксициклина (доксициклина гидрохлорид) практически нейтральное основание доксициклина (доксициклина моногидрат) не повышает кислотность среды при растворении. Исследования, проведенные на животных моделях в 1980-х, полностью подтверждают отсутствие ульцерогенных свойств у доксициклина в основной форме [36]. Фармакокинетика доксициклина в форме гидрохлорида и в форме основания практически не отличается, что показано в нескольких работах [37, 38], поэтому моногидрат может использоваться в том же режиме дозирования, что и гидрохлорид. С другой стороны, растворимость солянокислой соли доксициклина значительно уменьшается в присутствии избыточного количества ионов хлора в воде (например, водопроводная хлорированная вода, кислая среда желудка), тогда как на растворимость моногидрата примеси, содержащиеся в воде, влияния не оказывают [39]. Стабильная растворимость препарата позволяет добиться неизменной биодоступности в различных диапазонах pH, следовательно, при использовании доксициклина моногидрата легче поддерживать постоянную концентрацию препарата в крови вне зависимости от меняющихся внешних факторов. Клинический опыт, накопленный за время применения доксициклина моногидрата, свидетельствует об идентичной с доксициклина гидрохлоридом микробиологической и клинической эффективности препарата в сочетании с более высокой безопасностью [40–43]. Отдельно следует отметить, что лекарственного эзофагита при использовании доксициклина моногидрата зарегистрировано не было [41–43].

Преимущества применения диспергируемой формы Солютаб

- Доксициклин на отечественном рынке доступен в виде капсул и таблеток, а также сиропа, содержащих доксициклина гидрохлорид либо гиклат (сольватированный гидрохлорид). Помимо пероральных форм в продаже имеется порошок и раствор доксициклина гидрохлорида для парентерального введения. Доксициклина моногидрат, обладающий благоприятным профилем безопасности, доступен в виде диспергируемых таблеток (Юнидокс Солютаб 100 мг) – табл. 2. Уникальная инновационная диспергируемая таблетированная форма Солютаб радикально отличается как от готовых суспензий, так и от растворимых «шипучих» таблеток, содержащих цитрат натрия. Препараты Солютаб обладают двухфазным действием, на макро- и микроуровнях. В лекарственных средствах, изготовленных по технологии Солютаб, основное действующее вещество помещается в микрочастицы, содержащие наполнитель, контролирующий высвобождение активных ингредиентов. Сами частицы собраны в привычную таблетку также с помощью наполнителя, контролирующего их дисперсию в водной фазе. Поскольку действующее вещество размещено в микрочастицах (микроуровень), а не представлено в свободном виде, как в обычных таблетках, то степень связанности самих микрочастиц (макроуровень: таблетка или суспензия) не влияет на скорость высвобождения активного вещества, при этом скорость и полнота дисперсии существенно выше по сравнению с традиционными таблетками и капсулами. Следовательно, фармакокинетические показатели (C_{max}, AUC) в случае приема как таблетированной формы Солютаб, так и ее суспензии практически идентичны и превышают показатели прочих пероральных форм. Именно поэтому эффективность препаратов Солютаб одинакова и в виде таблетированных форм, и в виде водной суспензии [44]. Лекарственная форма Солютаб позволяет достичь максимальной биодоступности, то есть препарат всасывается в желудочно-кишечном тракте практически полностью. Близкая к 100% биодоступность означает минимальную остаточную концентрацию препарата в просвете желудочно-кишечного тракта и как результат минимальное воздействие на микрофлору кишечника, снижение вероятности развития диареи и прочих диспепсических явлений. Сочетание высокой эффективности, благоприятного профиля безопасности и возможности принимать препарат как в виде таблеток, так и в виде суспензии с приятными органолептическими свойствами повышает комплаентность (приверженность пациентов лечению). Диспергируемая форма доксициклина моногидрата за счет сочетания нейтральных свойств моногидрата и

благоприятных фармакокинетических показателей формы Солютаб существенно улучшает переносимость лечения и открывает новые возможности для перорального приема доксициклина [45]. Прием Юнидокс Солютаб в виде суспензии полностью исключает саму возможность задержки препарата в пищеводе. Риск развития лекарственного эзофагита при использовании такой формы доксициклина минимален даже у пациентов с дисфагией, у которых прием доксициклина гидрохлорида сопряжен с особенно высокой вероятностью развития язвенного воздействия на слизистую оболочку пищевода.

В сравнительном фармакохимическом исследовании препаратов доксициклина, проведенном в 2009 г. на базе испытательной лаборатории Национального агентства клинической фармакологии и фармации (ООО «НАКФ»), приняли участие 4 лекарственных формы, доступные на рынке РФ, включая Юнидокс Солютаб 100 мг. Остальные 3 формы, в отличие от Юнидокс Солютаб, содержали не моногидрат, а гидрохлорид доксициклина (по 100 мг активного вещества) и были представлены капсулами, а не диспергируемыми таблетками. В ходе исследования изучались следующие параметры лекарственных форм (в скобках указан метод):

- распадаемость (USP);
- подлинность (HPLC);
- определение средней массы таблеток и капсул и ее вариабельности (аналитическое взвешивание);
- количественное содержание активного вещества (HPLC);
- содержание посторонних примесей (HPLC);
- содержание светопоглощающих примесей (спектрофотометрия при длине волны 490 нм) и воды (кулонометрическое титрование по Фишеру);
- микробиологическая чистота (бактериологический метод).

Юнидокс Солютаб, кроме вышеописанных проб, подвергали тесту на диспергируемость, который он успешно выдержал. Результаты проведенных исследований оценивали в соответствии с критериями, принятыми в XI издании Государственной фармакопеи СССР (ГФ XI). По данным критериям все лекарственные формы успешно прошли тест на распадаемость, подлинность, количественное содержание активного вещества и воды, микробиологическую чистоту и наличие светопоглощающих примесей. Тем не менее определенные различия между исследуемыми формами зафиксированы в данных тестах были, что наглядно продемонстрировано в табл. 3.

Весьма существенно, что все 3 препарата доксициклина гидрохлорида не удовлетворяют критериям ГФ XI в отношении нерегламентированных посторонних примесей, тогда как в лекарственной форме Юнидокс Солютаб таковых примесей содержится на два порядка меньше. Данный факт может указывать на наличие в препаратах доксициклина гидрохлорида потенциально небезопасных соединений, в том числе дополнительно увеличивающих вероятность развития лекарственного эзофагита на фоне приема данных препаратов, что требует тщательного изучения.

Можно надеяться на дальнейшее успешное использование доксициклина в клинической практике. Двумя основными условиями для этого являются:

- 1) рациональное назначение антибактериальной терапии на основании рекомендаций и формулярных списков, составленных с учетом данных микробиологических исследований антибиотикорезистентности в каждом конкретном регионе и, по возможности, в каждом конкретном клиническом случае;
- 2) применение новых лекарственных форм, таких как диспергируемые таблетки Юнидокс Солютаб, обладающих высокой эффективностью, благоприятными фармакокинетическими показателями и профилем безопасности.

Индекс лекарственных препаратов:

Доксициклина моногидрат: Юнидокс Солютаб® (Астеллас)

Портал Consilium Medicum:

http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-04-2012/doksitsiklinassotsirovanny_lekarstvenny_ezofagit_sovremennye_farmakologicheskie_vozmozhnosti_resh/?PAGEN_1=4

1. Wright LT, Schreiber H. The Clinical Value of Aureomycin. J Natl Med Assoc 1949; 41 (5): 195–201.
2. Boothe JH, Morton II J, Petisi JP et al. J Am Chem Soc 1953; 75 (18): 4621.
3. Biffi G, Boretti G, Marco A, Pennela P. Metabolic behavior and chlortetracycline production by *Streptomyces aureofaciens* in liquid culture. Appl Microbiol 1954; 2: 288–93.
4. Zakeri B, Wright GD. Chemical biology of tetracycline antibiotics. Biochem Cell Biol 2008; 86: 124–1316.
5. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова. М., 2002.
6. Phimda K. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51 (9): 3259–63.
7. Griffith KS, Lewis LS, Mali S, Parise ME. Treatment of malaria in the United States: a systematic review. JAMA 2007; 297 (20): 2264–77.

8. Chuen-Yen Lau, Azhar K. Qureshi Azithromycin Versus Doxycycline for Genital Chlamydial Infections: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Sexually Transmitted Diseases* 2002; 29: 497–502.
9. Krausse R, Schubert S. In-Vitro Activities of Tetracyclines, Macrolides, Fluoroquinolones and Clindamycin against *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma ssp.* isolated in Germany over 20 years. *Clin Microbiol Infect* 2009 [Epub ahead of print].
10. Kozlov RS. Proceedings of the 43rd ICAAC. Chicago, Illinois, USA, 2003; p. 130 (Abstr. C2–937 с доп.).
11. Segelnick SL, Weinberg MA. Recognizing Doxycycline-Induced Esophageal Ulcers in Dental Practice: A Case Report and Review. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 581–5.
12. Антонова М.Д. Применение текстильных имплантатов из полиэфирного полотна для хирургического лечения отслойки сетчатки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
13. Berman B, Perez OA, Zell D. Update on rosacea and anti-inflammatory-dose doxycycline. *Drugs Today (Barc)* 2007; 43 (1): 27–34.
14. Akhyani M, Ehsani AH, Ghiasi M, Jafari AK. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of rosacea: a randomized open clinical trial. *Int J Dermatol* 2008; 47 (3): 284–8.
15. Carlborg B, Densert O, Lindqvist C. Tetracycline induced esophageal ulcers: a clinical and experimental study. *Laryngoscope* 1983; 93: 184–7.
16. Bott SJ, McCallum RW. Medicine-induced oesophageal injury. Survey of the literature. *Med Toxicol* 1986; 1: 449–57.
17. Kikendall JW. Pill esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 298–305.
18. Boyce HW. Drug-induced esophageal damage: diseases of medical progress. *Gastrointest Endoscopy* 1998; 47: 547–50.
19. Kikendall JW, Friedman AC, Oyewole MA et al. Pill-induced esophageal injury: case reports and review of the medical literature. *Dig Dis Sci* 1983; 28 (2): 174–82.
20. Carlborg B, Densert O. Medikamentella esofagusstrukturer. *Lakartidningen* 1978; 75: 4609–11.
21. Wright V. The oesophagus. Ed. P.Walker, J.Durie, J.Hamilton. *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis and management*. Vol. I. Philadelphia: BC Decker Inc., 1991: p. 375–6.
22. Jaspersen D. Drug-Induced Oesophageal Disorders Pathogenesis, Incidence, Prevention and Management. *Drug Safety* 2000; 22 (3): 237–49.
23. Al Mofarreh MA, Al Mofleh IA. Doxycycline-induced esophageal ulcerations. *Saudi J Gastroenterol* 1998; 4 (1): 20–4.
24. Bott S, Prakash C, McCallum RW. Medication-induced esophageal injury: survey of the literature. *Am J Gastroenterol* 1987; 82 (8): 758–63.
25. Kikendall JW. Pill-induced esophageal injury. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20: 835–46.
26. Akbayir N, Alkim C, Erdem L et al. A case report of doxycycline induced esophageal and gastric ulcer. *Turk J Gastroenterol* 2002; 13 (4): 232–5.
27. Kadayifci A, Gulsen MT, Koruk M, Savas MC. Doxycycline-induced pill esophagitis. *Diseases of the Esophagus* 2004; 17: 168–71.
28. Levine MS. Drug-induced disorders of the esophagus. *Abdom Imaging* 1999; 24: 3–8.
29. Shortsleeve MJ, Levine MS. Herpes oesophagitis in otherwise healthy patients: clinical and radiographic findings. *Radiology* 1992; 182: 859–61.
30. Levine MS, Macones AJ, Laufer I. Candida oesophagitis – accuracy of radiographic diagnosis. *Radiology* 1985; 154: 581–7.
31. Gobel V, Long BW, Richter G. Aphthous ulcers in the oesophagus with Crohn colitis. *AJR* 1981; 137: 872–3.
32. Weerda H, Brand ET. Stevens-Johnson syndrome with oesophagitis. *HNO* 1974; 22: 246–8.
33. Sur S, Levine MS, Kowalski TE et al. Giant ulcers of the oesophagus in patients with human immunodeficiency virus: clinical, radiographic, and pathologic findings. *Radiology* 1995; 194: 447–51.
34. Al-Mofarreh MA, Al-Mofleh IA. Esophageal ulceration complicating doxycycline therapy. *World J Gastroenterol* 2003; 15; 9 (3): 609–11.
35. Morris TJ. Doxycycline-induced esophageal ulceration in the U.S. military service. *Mil Med* 2000; 165 (4): 316–9.
36. Carlborg B, Farmer JC. Esophageal corrosion tests with doxycycline monohydrate tablets. *Curr Thera Res* 1983; 34 (1): 110–6.
37. Malmborg AS. Bioavailability of doxycycline monohydrate. A comparison with equivalent doses of doxycycline hydrochloride. *Chemotherapy* 1984; 30 (2): 76–80.
38. Saano V, Paronen P, Peura P. Bioavailability of doxycycline from dissolved doxycycline hydrochloride tablets – comparison to solid form hydrochloride tablets and dissolved monohydrate tablets. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28 (11): 471–4.
39. Bogardus JB, Blackwood RK. Dissolution rates of doxycycline free base and hydrochloride salts. *J Pharm Sci* 1979; 68 (9): 1183–4.
40. Мавров Г.И. Тетрациклиновые антибиотики в лечении больных с хламидийными инфекциями: как выбрать оптимальный препарат. *Венерология*. 2007; 1: 81–4.
41. Проценко Т.В., Корчак И.В., Проценко О.А., Стинская Я.Б. Юнидокс солютаб в комплексном лечении больных угревой болезнью. *Косметология*. 2005; 2: 51–2.
42. Мавров Г.И., Бондаренко Г.М. Доксидцилина моногидрат в комплексном лечении болезни Рейтера. *Венерология*. 2004; 2: 78–81.
43. Кисина В.И. Применение препарата Юнидокс Солютаб в терапии урогенитального хламидиоза. *Вест. дерматол. и венерол.* 2000; 2: 54–55.
44. Карпов О.И. Клиническая фармакология растворимой формы амоксициллина/клавуланата. *Фарматека*. 2005; 12.

45. Ушкалова Е. Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. Лекарственная форма Солютаб. Врач. 2007; 3: 1–4.