

Научно-информационный центр ООО «АБОЛмед»

**ДОКСИЦИКЛИН:
ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ВНУТРИВЕННОЙ ФОРМЫ**

(обзор клинических исследований)

Информационное пособие для практических врачей

2009

**Настоящее информационное пособие составлено
Научно-информационным центром
фармацевтической компании ООО «АБОЛмед»**

© Все права защищены. Никакая часть этого пособия не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения ООО «АБОЛмед»

Доксициклин относится к группе тетрациклинов и обладает бактериостатическим эффектом. По сравнению с антибиотиком той же группы – тетрациклином, он обладает большей биодоступностью, имеет более длительный период полувыведения и более благоприятный профиль нежелательных лекарственных реакций; в частности, при его применении реже отмечаются повреждения зубной эмали. Доксициклин широко применяется при терапии инфекций, вызванных как грамотрицательными, так и грамположительными микроорганизмами. Согласно данным недавно проведенных исследований, он обладает также неантибактериальными эффектами.

В России в 1992 году было проведено многоцентровое рандомизированное клиническое исследование, имевшее целью оценку клинической эффективности парентеральной формы антибиотика при тяжелых гнойно-воспалительных процессах самой различной локализации. По данным В.П. Позд-

няковой с соавт. [1], препарат продемонстрировал высокую эффективность, будучи использованным в виде монотерапии или в комбинациях с антибиотиками других групп, при лечении пневмонии, инфекций кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекций и др. В сравнении с тетрациклином, отмечены лучшая переносимость и более высокая эффективность доксициклина.

Однако в настоящее время общепризнанным является пероральный прием антибиотика. Внутривенная форма показана только в случаях тяжелой инфекции и при невозможности приема препарата per os. Методология большинства исследований, касающихся изучения эффективности доксициклина в лечении инфекций, потребовавших госпитализации, основана на режиме ступенчатой терапии. Только внутривенную терапию, согласно медицинским публикациям, можно оценить по данным case-report, и в большинстве случаев она была эффективной.

ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Благодаря широкому спектру активности, распространяющемуся на внутриклеточные патогены – *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., доксициклин показан для лечения инфекций нижних дыхательных путей, вызванных указанными возбудителями.

Атипичные возбудители имеют существенное значение в этиологии внебольничной пневмонии. По данным эпидемиологических исследований, на их долю приходится от 8 до 30% случаев заболевания [2]. И хотя микоплазменные и вызванные *S.pneumoniae* пневмонии характеризуются нетяжелым течением, у пожилых больных и в сочетании с бактериальной флорой они могут

существенно утяжелять поражение легких. Доксициклин обладает высокой природной активностью в отношении хламидий и микоплазм. Учитывая, что легкие и среднетяжелые формы с успехом поддаются терапии пероральной формой, тяжелая пневмония, как правило, требует парентеральной терапии. Другой внутриклеточный возбудитель, устойчивый к широко применяемым в клинике бета-лактамам и вызывающий тяжелую пневмонию – *Legionella pneumophila*, также высокочувствителен к тетрациклинам.

Одной из первых работ, посвященной использованию парентеральной формы доксициклина для терапии атипичной пневмонии, явилось исследование В. Cabrer с соавт. [4]. У большинства больных, включенных в исследование, выделяли *Mycoplasma pneumoniae*. Сообщается об эффективности 7-14-дневного курса лечения антибиотиком у 30 из 32 больных; неудачи объяснялись тяжелой сопутствующей сердечной патологией и иммунодефицитом.

S. Ewig с соавт. [3] в клинических рекомендациях по лечению пневмоний, вызванных *Legionella* spp., предлагают рассматривать доксициклин (в/в форма) как альтернативный антибиотик для лечения тяжелых больных.

В одном из последних руководств представлены современные положения об возбудителях, диагностике и терапии атипичной пневмонии. Все вероятные возбудители заболевания – *Chlamydia*

psittaci, *Francisella tularensis*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella* spp. – чувствительны к доксициклину. Даются рекомендации о необходимости стартовой терапии доксициклином у больных из эндемичных районов или с наличием факторов риска, а также при клинической верификации патологического процесса. Как альтернатива фторхинолонам и макролидам, в тяжелых случаях показан доксициклин в виде 1-2-кратных инфузий в сутки [5].

G.W. Amsden [6] представляет кумулятивные данные об эффективности доксициклина при легионеллезе (>80% клинической и бактериологической эффективности). По мнению автора, парентеральная форма антибиотика должна применяться для лечения госпитализированных больных; через 4-7 дней в/в курса рекомендуется переход на пероральный прием препарата, а общая продолжительность лечения должна составлять 3 нед.

Чем тяжелее пневмония, тем существует большая вероятность, что в этиологии важная роль, помимо классических бактериальных патогенов, отводится атипичным возбудителям. Поэтому подобные клинические ситуации требуют включения в программы эмпирической терапии доксициклина. По данным M. Fine с соавт. [7], смертность при легионеллезной пневмонии может достигать 14,8%, а использование в схемах лечения макролидов или доксициклина втрое снижает показатель летальности.

В настоящее время экспертными группами доксициклин включен в региональные стандарты и практические рекомендации по лечению внебольничных пневмоний как

альтернативный антибиотик в составе комбинаций антимикробных средств или для монотерапии (после идентификации возбудителя) тяжелых форм заболевания [8].

ИНФЕКЦИИ В ГИНЕКОЛОГИИ

Благодаря высокой активности в отношении атипичных возбудителей, доксициклин рассматривается как антибиотик выбора, входящий в комбинации антимикробных препаратов для лечения воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). В 1989 году CDC публикует одно из первых руководств по лечению ВЗОМТ, где определяет доксициклин в сочетании с цефалоспоридами, активными против гонококков, энтеробактерий и анаэробов (цефокситин или цефотетан) как «золотой стандарт» терапии большинства инфекций в гинекологии [9]. По мнению В. Cunha [10], парентеральная форма доксициклина, цефалоспорин (или азтреонам) в комбинации с метронидазолом – лучший эмпирический выбор для стартовой терапии тяжелых ВЗОМТ в стационаре.

Н. Gjonnaess с соавт. [11] провели клинико-лабораторное исследование, которым доказали высокую эффективность доксициклина (94%) в терапии обострений аднекситов, сальпингитов и других гинекологических инфекций. Результаты изучения фармакокинетики доксициклина в жидкости из малого таза, кистах яичников и аспирата из

фаллопиевых труб продемонстрировали высокие – в несколько десятков и сотен раз превышающие МПК в отношении гонококков и хламидий – концентрации антибиотика, сохраняющиеся в течение 24 часов после введения.

Согласно данным одного двойного слепого рандомизированного клинического исследования, комбинации доксициклин + метронидазол и пefлоксацин + метронидазол демонстрировали сходную клиническую эффективность (90% против 95%, соответственно) в терапии пациенток с различными ВЗОМТ, потребовавшими госпитализации и проведения лечебно-диагностической лапароскопии. Переносимость стартовой парентеральной терапии доксициклином и фторхинолоном были хорошие; после получения клинических данных, свидетельствующих о положительном ответе на лечение, больных переводили на пероральный прием антибиотиков [12]. F. Fischbach с соавт. [13] сравнивали эффективность комбинаций цiproфлоксацина с метронидазолом и цефокситина с доксициклином в лечении острых инфекций малого таза, потребовавших госпитализации. Для стартовой терапии антибиотики вводили внутривенно. Дальнейший анализ показал незначительное

преимущество режима на основе фторхинолона – в этой группе клиническая эффективность составила 97%; в другой группе, где применяли доксициклин с цефокситином, – 87%. Обе комбинации хорошо переносились больными, отмечены минимальное число побочных реакций (3 – в первой и 2 – во второй), потребовавшие отмены антибиотиков. D.L. Hemsell с соавт. [14] провели многоцентровое сравнительное исследование трех стандартных режимов антибиотикотерапии ВЗОМТ в стационаре, рекомендованных CDC. Все три комбинации – цефокситин + доксициклин, клиндамицин + гентамицин и цефотетан + доксициклин – были одинаково эффективны (клиническая эффективность > 90%), хорошо переносились и характеризовались минимальной частотой побочных реакций. Идентичные результаты были получены G. Balbi с соавт. [15] при сравнении эффективности гентамицина + клиндамицина и цефтазидима + доксициклина у 78 госпитализированных женщин с различными острыми гнойно-воспалительными заболеваниями органов малого таза. Отмечено, что среди больных, получавших доксициклин, быстрее нормализовались показатели периферической крови и СОЭ, а всего выздоровление достигнуто в 90% случаев.

В исследовании PEACH, включившем 831 женщину с патологией малого таза, комбинация доксициклин + цефокситин была признана как наиболее эффективная для те-

рапии тяжелых ВЗОМТ в условиях стационара; большинство пациентов, получавших антибиотики парентерально, через 5-10 дней пребывания в стационаре были переведены на прием доксициклина перорально в амбулаторных условиях [16, 17]. Показатели репродуктивной функции после проведенного лечения были удовлетворительными.

По данным C.D. Bevan с соавт. [18], эффективность комбинаций доксициклина с цефокситином или доксициклина с ампициллином/клавуланатом (обе – в режиме ступенчатой терапии) были сравнимы с результатами, полученными в группах больных, получавших азитромицин (в/в, затем per os) в комбинации с метронидазолом – 94,6% против 98,1%. Эрадикация возбудителей, в основном *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Mycoplasma hominis*, также достигалась более чем в 90% случаев.

Еще одна точка приложения доксициклина в гинекологии – периперитонеальная антибиотикопрофилактика. По данным E.T. Houang [19], антибиотик с успехом использовали при гистерэктомии (до операции – 200 мг в/в, затем до 7 сут. – пероральный прием) или искусственном прерывании беременности в различные сроки. По данным британских исследователей, применяя доксициклин в комбинации с метронидазолом (последний – в виде ректальных свечей), удалось наполовину снизить частоту инфекционных осложнений аборт, вызванных хламидиями и анаэробами [20].

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЗООНОЗОВ

Доксициклин считается антибиотиком выбора в терапии пятнистой лихорадки скалистых гор и других риккетсиозов, эрлихиозов и болезни Лайма у детей и взрослых (согласно рекомендациям Американской Академии Педиатрии (AAP) и Центров по контролю и профилактике инфекционных заболеваний (CDC), США) [21, 22]. Он также рекомендуется для лечения детей старшего возраста и взрослых, инфицированных *Bacillus anthracis*.

Высокая активность доксициклина в отношении *B.anthraxis* предполагает его эффективное использование для лечения и профилактики сибирской язвы. Лабораторные исследования доказывают, что многократный пересев *B.anthraxis* (штамм Sterne) на среды с добавлением доксициклина не приводит к повышению МПК для данного возбудителя, следовательно, можно прогнозировать медленный рост устойчивости сибиреязвенной бациллы in-vivo на фоне или после завершения приема антибиотика [23]. По данным T.J. Cieslak с соавт. [24], выживаемость невакцинированных животных, которым проводилась только антибактериальная терапия, оказалась самой высокой в группе, получавшей доксициклин, – 90%.

Препаратом резерва для лечения лиц с ингаляционной формой сибирской язвы, развившейся в результате применения бактериологического оружия, считается доксициклин, вводимый внутривенно в дозе 100 мг каждые 12 ч. По мнению ведущих экспертов, более низкая стоимость тетрациклинов по сравнению с фторхинолонами должна учитываться при выборе оптимального антибиотика, особенно в условиях массового поступления пораженных [25].

Как следует из исследования W.R. Byrne с соавт. [26], antimicrobные препараты, традиционно используемые для лечения чумы (стрептомицин, тетрациклин и хлорамфеникол), продемонстрировали меньшую эффективность, чем доксициклин, что явилось основанием для пересмотра рекомендаций по лечению легочной формы чумы после применения бактериологического оружия (табл. 1).

В острую фазу сапа, инфекционного заболевания, вызванного, *Burkholderia pseudomallei*, предпочтительно проводить парентеральную антибактериальную терапию. Помимо цефтазидима и карбапенемов, альтернативным выбором является доксициклин в комбинации с ко-тримоксазолом и хлорамфениколом [28, 29]. По мнению W. Chaowagul с соавт. и A. Leelarasamee с соавт. [30, 31], данная комбинация показана у больных с непереносимостью бета-лактамов. Результаты рандомизированного клинического

исследования, представленные M. Sookpranee с соавт. [32], демонстрируют сходную эффективность комбинаций цефтазидим + ко-тримоксазол и доксициклин + ко-тримоксазол и левомецетин в лечении больных с тяжелым мелиоидозом (сапом) – через 24 часа

от начала введения антибиотиков в группах сравнения эрадикация возбудителей из крови достигнута в 97% и 96% , соответственно. Авторы рекомендуют использовать внутривенное введение антибиотиков при тяжелом течении заболевания, осложнившимся септицемией.

Таблица 1. Рекомендации по лечению легочной формы чумы в условиях ограниченного поступления пораженных, нуждающихся в антибактериальной терапии [27]

Контингент	Режимы антибактериальной терапии
Взрослые	<i>Препараты выбора</i> Стрептомицин внутримышечно 1 г 2 раза в сутки Гентамицин внутримышечно 5 мг/кг/сут.
	<i>Альтернативные препараты</i> Ципрофлоксацин внутривенно 400 мг 2 раза в сутки Доксициклин внутривенно 100 мг 2 раза в сутки Хлорамфеникол внутривенно 25 мг/кг 4 раза в сутки
Дети	<i>Препараты выбора</i> Стрептомицин внутримышечно 15 мг/кг 2 раза в сутки Гентамицин внутримышечно или внутривенно 2,5 мг/кг 2 раза в сутки
	<i>Альтернативные препараты</i> Ципрофлоксацин внутривенно 15 мг/кг 2 раза в сутки Доксициклин: с массой тела >45 кг – 100 мг 2 раза в сутки с массой тела <45 кг – 2,2 мг/кг 2 раза в сутки

Болезнь Лайма, в раннюю стадию и в стадию генерализации, или органических поражений, успешно лечится пероральными формами доксициклина. Однако некоторые клинические ситуации, такие как тяжелые поражение ЦНС, предполагают начало антибактериальной терапии с внутривенного введения препарата. Как следует из результатов сравнительного исследования R.J.

Dattwyler с соавт. [33], доксициклин демонстрировал сходную с цефтриаксоном эффективность в лечении менингита при лайм-боррелиозе. Преимущество антибиотика заключается в возможности дальнейшего перорального приема, что существенно оптимизирует лечение [34]. Другим показанием для назначения доксициклина является непереносимость цефалоспоринов [35].

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ЭНДОКАРДИТ

P. Moreillon с соавт. [36] представили клинические рекомендации по лечению бактериального эндокардита, вызванного редкими возбудителями (табл. 2).

Первые дни или недели терапии должны проводиться парентеральными формами антибиотиков. После стабилизации состояния пациента его, по возможности, переводят на пероральный прием указанных в таблице препаратов.

Таблица 2. Редкие возбудители эндокардитов и препараты выбора

Возбудители	Лечение
<i>Brucella</i> spp.	Доксициклин + рифампицин или триметоприм/сульфаметоксазол в течение 3 и более месяцев
<i>Coxiella burnetii</i>	Доксициклин + гидроксихлорохин по 200 мг 3 раза в день или доксициклин и хинин в течение 18 и более месяцев
<i>Bartonella</i> spp.	Бета-лактамы или доксициклин + аминогликозид в течение 6 и более недель
<i>Chlamydia</i> spp.	Длительно доксициклин или фторхинолоны
<i>Mycoplasma</i> spp.	Доксициклин или фторхинолоны в течение 12 и более недель

АНТИБИОТИКО-ПРОФИЛАКТИКА В ХИРУРГИИ

Ряд исследований были посвящены изучению эффективности доксициклина в предупреждении послеоперационных инфекций. По данным L. Ivarsson с соавт. [37], среди больных, подвергшихся колоректальным вмешательствам, частота послеоперационных интраабдоминальных и раневых инфекционных осложнений, а также септицемии в группах больных, получавших периоперационно цефокситин (2 г в/в) или доксициклин (200 мг в/в),

достоверно не различалась. Из результатов сравнительного рандомизированного исследования, представленных L. Andaker с соавт. [38], следует, что комбинации фосфомицин + метронидазол или доксициклин + метронидазол демонстрировали высокую эффективность в профилактике ИОХВ в элективной колопроктологии.

Как минимум, в двух исследованиях сравнивалась эффективность короткого (только периоперационного) и длительного курсов антибиотикопрофилактики при проникающих ранениях живота и груди с использованием доксициклина,

который вводили в/в. При этом, в группах сравнения (в зависимости от продолжительности введения антибиотика) не было выявлено различия по частоте и характеру послеоперационных и ассоциированных

с травмой инфекционных осложнений. Примечательно, что среди больных с проникающей травмой груди антибиотики достоверно не снижали (по сравнению с плацебо) процент осложнений [39, 40].

ПРОЧИЕ ИНФЕКЦИИ

Согласно сообщениям и публикациям, доступным в периодической печати, парентеральная форма доксициклина с успехом использовалась для лечения сифилиса у больных с иммунодефицитом [42, 45], эндометрита, вызванного *Vibrio vulnificus* [43], а также некоторых тяжелых

случаев холеры [44, 46] и малярии (в комбинации с хинином) [41], требующих парентеральной терапии.

Доксициклин не кумулирует при многократном введении и не выводится в ходе гемодиализа, поэтому является одним из антимикробных препаратов, рекомендованных к использованию у больных с почечной недостаточностью.

НЕАНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДОКСИЦИКЛИНА

(по Т. Krakauer с соавт., 2003)

Доксициклин широко применяется при терапии инфекций, вызванных как грамотрицательными, так и грамположительными микроорганизмами. Согласно данным недавно проведенных исследований, он обладает также неантибактериальными эффектами.

Известно, что стафилококковые экзотоксины являются мощными активаторами иммунной системы, приводя к массивной выработке провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерлейкин 1 (ИЛ-1), γ -интерферон (γ -ИФН), и хемокинов (хемотаксические белки моноцитов и макрофагов). Вышеу-

помянутые цитокины являются ключевыми медиаторами суперантиген-индуцированного токсического шока, стимулируя иммунный ответ, что приводит к повреждениям тканей организма.

Была показана способность доксициклина подавлять выработку провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1 β , в степени, аналогичной кортикостероидам. Исследование, проведенное Т. Krakauer и соавт. (США), ставило целью определить эффект доксициклина на вызванные стафилококковыми антигенами активацию Т-клеток и продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови человека *in vitro*.

Исследование показало, что доксициклин обладает дозозависимым ингибирующим эффектом на выработку цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6,

ФНО- α и γ -ИФН и хемокинов. Полное подавление продукции хемотактического протеина моноцитов и γ -ИФН наблюдалось при концентрации доксициклина 50 μ M. Воздействие препарата в данной концентрации приводило также к снижению выработки ИЛ-1 β на 15%-22%, ИЛ-6 на 37%-41%, ФНО- α на 21%-25% и макрофагальных хемотаксических белков на 59%-61%.

Таким образом, доксициклин эффективно ингибирует суперантиген-индуцированную выработку цитокинов и хемокинов мононуклеарами периферической крови. Наличие у препарата, наряду с антимикробным, противовоспалительного эффекта может стать дополнительным преимуществом в терапии суперантиген-индуцированного токсического шока [47].

Используемая литература

- Pozdniakova V.P., Lobuseva A.N., Bogomolova N.S., Savitskaia K.I., Dutova E.N., Khlebnikov V.P., Blatun L.A., Stepanova N.A. Therapeutic form of doxycycline hydrochloride for intravenous administration in the treatment of suppurative-septic diseases. *Antibiot Khimioter.* 1992 Aug;37(8):43-6.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М., 2004.
- Ewig S., Tuschy P., Fatkenheuer G. Diagnosis and treatment of legionella pneumonia. *Pneumologie.* 2002 Nov;56(11):695-703.
- Cabrer B., Cano J.F., Vivancos J., Balcells A. The treatment of primary atypical pneumonia with intravenous doxycycline: A report of clinical observations. *Infection.* 1976;4(1 Suppl):53-4.
- Cunha B.A. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clin Microbiol Infect.* 2006 May;12 Suppl 3:12-24.
- Amsden G.W. Treatment of Legionnaires' disease. *Drugs.* 2005;65(5):605-14.
- Fine M., Smith M., Carson C., et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *J Am Med Ass.* 1996, 275: 134-141.
- Roig J., Casal J., Gispert P., Gea E. Antibiotic therapy of community-acquired pneumonia (CAP) caused by atypical agents. *Med Mal Infect.* 2006 Nov-Dec;36(11-12):680-9.
- Pastorek J.G. 2nd. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. *J Reprod Med.* 1990 Mar;35(3 Suppl):329-32.
- Cunha B.A. Treatment of pelvic inflammatory disease. *Clin Pharm.* 1990 Apr;9(4):275-85.
- Gionnaess H., Holten E. Doxycycline in pelvic inflammatory disease. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1978;57(2):137-9.
- Witte E.H., Peters A.A., Smit I.B., van der Linden M.C., Mouton R.P., van der Meer J.W., van Erp E.J. A comparison of pefloxacin/metronidazole and doxycycline/metronidazole in the treatment of laparoscopically confirmed acute pelvic inflammatory disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993 Jul;50(2):153-8.
- Fischbach F., Deckardt R., Graeff H. Ciprofloxacin/metronidazole vs. cefoxitin/doxycycline: comparison of two therapy schedules for treatment of acute pelvic infection. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1994 Jun;54(6):337-40.
- Hemsell D.L., Little B.B., Faro S., Sweet R.L., Ledger W.J., Berkeley A.S., Eschenbach D.A., Wolner-Hanssen P., Pastorek J.G. 2nd. Comparison of three regimens recommended by the Centers for Disease Control and Prevention for the treatment of women hospitalized with acute pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis.* 1994 Oct;19(4):720-7.
- Balbi G., Piscitelli V., Di Grazia F., Martini S., Balbi C., Cardone A. Acute pelvic inflammatory disease: comparison of therapeutic protocols. *Minerva Ginecol.* 1996 Jan-Feb;48(1-2):19-23.
- Ness R.B., Soper D.E., Holley R.L., Peipert J., Randall H., Sweet R.L., Sondheimer S.J., Hendrix S.L., Amortegui A., Trucco G., Songer T., Lave J.R., Hillier S.L., Bass D.C., Kelsey S.F. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May;186(5):929-37.
- Ness R.B., Trautmann G., Richter H.E., Randall H., Peipert J.F., Nelson D.B., Schubeck D., McNeeley S.G., Trout W., Bass D.C., Soper D.E. Effectiveness of treatment strategies of some women with pelvic inflammatory disease: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005 Sep;106(3):573-80.
- Bevan C.D., Ridgway G.L., Rothermel C.D. Efficacy and safety of azithromycin as

- monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *J Int Med Res.* 2003 Jan-Feb;31(1):45-54.
19. Houang E.T. Antibiotic prophylaxis in hysterectomy and induced abortion. A review of the evidence. *Drugs.* 1991 Jan;41(1):19-37.
 20. Penney G.C. Preventing infective sequelae of abortion. *Hum Reprod.* 1997 Nov;12(11 Suppl):107-12.
 21. Buckingham S.C. Tick-borne infections in children: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management strategies. *Paediatr Drugs.* 2005;7(3):163-76.
 22. Bakken J.S., Dumler J.S. Clinical diagnosis and treatment of human granulocytotropic anaplasmosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Oct;1078:236-47.
 23. Choe Choe Ch.H., Bouhaouala S.S., Brook I., et al. In vitro development of resistance to ofloxacin and doxycycline in *Bacillus anthracis* Sterne. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1766.
 24. Cieslak T.J., Eitzen E.M. Clinical and Epidemiological Principles of Anthrax. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 552-5.
 25. Departments of the Army, Navy, and Air Force. NATO Handbook on the Medical Aspects of NBC Defensive Operations. Washington: The Department; 1996.
 26. Byrne W.R., Welkos S.L., Pitt M.L., Kelly J., et al. Antibiotic treatment of experimental pneumonic plague in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 675-81.
 27. Barnes A.M., Quan T.J. Plague. In: Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R., editors. *Infectious diseases.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992: 1285-91.
 28. Samuel M., Ti T.Y.. Interventions for treating melioidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD001263.
 29. Wuthiekanun V., Peacock S.J. Management of melioidosis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006 Jun;4(3):445-55.
 30. Chaowagul W. Recent advances in the treatment of severe melioidosis. *Acta Trop.* 2000 Feb 5;74(2-3):133-7.
 31. Leelarasamee A., Bovornkitti S. Melioidosis: review and update. *Rev Infect Dis.* 1989 May-Jun;11(3):413-25.
 32. Sookpranee M., Boonma P., Susaengrat W., Bhuripanyo K., Punyagupta S. Multicenter prospective randomized trial comparing ceftazidime plus co-trimoxazole with chloramphenicol plus doxycycline and co-trimoxazole for treatment of severe melioidosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992 Jan;36(1):158-62.
 33. Dattwyler R.J., Luft B.J., Kunkel M.J., Finkel M.F., Wormser G.P., Rush T.J., Grunwaldt E., Agger W.A., Franklin M., Oswald D., Cockey L., Maladorno D. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med.* 1997 Jul 31;337(5):289-94.
 34. Halperin J.J. Nervous system Lyme disease. *J Neurol Sci.* 1998 Jan 8;153(2):182-91.
 35. Pfister H.W., Rupprecht T.A. Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. *Int J Med Microbiol.* 2006 May;296 Suppl 40:11-6.
 36. Moreillon P., Que Y.A. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363:139-49.
 37. Ivarsson L., Darle N., Kewenter J.G., Seeberg S., Norrby R. Short-term systemic prophylaxis with cefoxitin and doxycycline in colorectal surgery. A prospective, randomized study. *Am J Surg.* 1982 Aug;144(2):257-61.
 38. Andaker L., Hojer H., Kihlstrom E., Lindhagen J. Stratified duration of prophylactic antimicrobial treatment in emergency abdominal surgery. Metronidazole-fosfomycin vs. metronidazole-gentamicin in 381 patients. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 185-192.
 39. Dellinger E.P., Wertz M.J., Lennard E.S., Oreskovich M.R. Efficacy of short-course antibiotic prophylaxis after penetrating intestinal injury. A prospective randomized trial. *Arch Surg.* 1986 Jan;121(1):23-30.
 40. Mandal A.K., Montano J., Thadepalli H. Prophylactic antibiotics and no antibiotics compared in penetrating chest trauma. *J Trauma.* 1985 Jul;25(7):639-43.
 41. Mordmuller B., Graninger W., Kremsner P.G. Malaria therapy in the era of chloroquine resistance. *Wien Klin Wochenschr.* 1998 May 8;110(9):321-5.
 42. Kofoed K., Gerstoft J., Mathiesen L.R., Benfield T. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. *Sex Transm Dis.* 2006 Mar;33(3):143-8.
 43. Tison D.L., Kelly M.T. *Vibrio vulnificus* endometritis. *J Clin Microbiol.* 1984 Aug;20(2):185-6.
 44. Cunha B.A., Sibley C.M., Ristuccia AM. Doxycycline. *Ther Drug Monit.* 1982;4(2):115-35.
 45. Long C.M., Klausner J.D., Leon S., Jones F.R., Giron M., Cuadros J., Pajuelo J., Caceres C., Coates T.J.; NIMH Collaborative HIV/STD Prevention Trial Group. Syphilis treatment and HIV infection in a population-based study of persons at high risk for sexually transmitted disease/HIV infection in Lima, Peru. *Sex Transm Dis.* 2006 Mar;33(3):151-5.
 46. Bhattacharya S.K. An evaluation of current cholera treatment. *Expert Opin Pharmacother.* 2003 Feb;4(2):141-6.
 47. Krakauer T., Buckley M. Doxycycline is anti-inflammatory and inhibits staphylococcal exotoxin-induced cytokines and chemokines. *Antimicrob Agent Chemother* 2003; 47(11): 3630-3.