

УДК 615.28. 615.45

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.19>

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ДОКСИЦИКЛІНУ В ПРОБЛЕМАТИЦІ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Токменко Інна Ігорівна,кандидат хімічних наук, доцент,
доцент кафедри фармаціїНаціонального університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
ORCID: 0000-0002-8796-8457**Гетало Ольга Володимирівна,**

кандидат фармацевтичних наук, доцент,

доцент кафедри фармацевтичної технології та біофармації

Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
ORCID: 0000-0003-1768-611X**Салій Олена Олександрівна,**

кандидат фармацевтичних наук, доцент,

доцент кафедри промислової фармації

Київського національного університету технологій та дизайну
ORCID: 0000-0001-7103-2083

Антибіотикорезистентність, тобто стійкість бактерій до певних антибіотиків, стає надзвичайно важливою проблемою сучасності. Оскільки наслідки безвідповідального ставлення до приймання антимікробних препаратів можуть бути непередбачуваними та надзвичайно складними. Водночас створення нових препаратів є трудомістким та дорогорватісним процесом, тому одним із шляхів вирішення цієї проблематики є застосування вже вивчених антибіотиків зі збереженою активністю, що показали свою результативність і не мають поширеної резистентності, одним з представників яких є доксициклін. На сьогодні відповідно до Стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною і профілактичною метою» доксициклін пропонується застосовувати для лікування пацієнтів із неускладненою інфекцією нижніх сечових шляхів, спричиненою MRSA; з інфекційними хворобами кісток та/або суглобів; у разі захворювання дихальних шляхів (у тому числі ЛОР-органів), що спричинене MRSA, легкого або середнього ступеня тяжкості, хоча численні наукові дослідження продемонстрували перспективність цього препарату в лікуванні нових бактеріальних захворювань, а також комбінованому лікуванні COVID-19. Особливо ефективним, як показали дослідження, в лікуванні цього захворювання є комбінація доксицикліну з колхіцином або івермектином. Аналіз асортименту лікарських засобів на основі доксицикліну показав, що на фармацевтичному ринку України такі препарати представлені лише двома лікарськими формами, таблетками та капсулами і лише в одному дозуванні, 100 мг. Водночас, наприклад, у Великій Британії зареєстровані таблетки та капсули доксицикліну в дозуваннях: 20 мг, 40 мг, 50 мг, 100 мг. Крім того, з'ясована наявність доксицикліну в інших лікарських формах, наприклад парантеральних, суспензіях для внутрішнього застосування, сиропах, на фармацевтичних ринках інших країн. Тому важливим є розробка та виробництво на території України препаратів на основі доксицикліну з іншим дозуванням і лікарською формою (аерозолі, гелі-емульсії, трансдермальні пластирі та ін.), оскільки цей препарат належить до засобів широкого спектра дії, який ще не має поширеної резистентності.

Ключові слова: доксицикліну хіклат, антибіотики, антибіотикорезистентність, COVID-19, SARS-CoV-2.

Inna Tokmenko, Olga Getalo, Olena Saliy. Prospects of the use of doxycycline for the antibiotic resistance

Antibiotic resistance, i.e. the resistance of bacteria to certain antibiotics, has become an extremely important problem nowadays. Because the consequences of an irresponsible attitude to taking antimicrobial drugs can be unpredictable and extremely complex. At the same time, the development of new drugs is a time-consuming and expensive process, therefore one of the ways to solve this problem is the use of already studied antibiotics with preserved activity, which have shown their effectiveness and do not have widespread resistance, one of the representatives of which is doxycycline. Currently, according to the Standard of Medical Care "Rational Use of Antibacterial and Antifungal Drugs for Therapeutic and Prophylactic Purposes", doxycycline is recommended for the treatment of patients with uncomplicated lower urinary tract infection caused by MRSA; with infectious diseases of bones and/or joints; in respiratory tract disease (including ENT organs) caused by MRSA with a mild or moderate degree of severity, although numerous scientific studies have demonstrated the promise of this drug in the treatment of new bacterial diseases, as well as in the combined treatment of

COVID-19. Studies have shown that the combination of doxycycline with colchicine or ivermectin is especially effective in the treatment of this disease. Analysis of the assortment of doxycycline-based drugs showed that on the pharmaceutical market of Ukraine, such drugs are represented in only two dosage forms, tablets and capsules, and in only one dosage, 100 mg. At the same time, for example, in Great Britain, doxycycline tablets and capsules are registered in dosages: 20 mg, 40 mg, 50 mg, 100 mg. In addition, the presence of doxycycline in other medicinal forms, such as parenteral, suspensions for internal use, syrups on the pharmaceutical markets of other countries, was found out. Therefore, it is important to develop and manufacture in Ukraine drugs based on doxycycline with a different dosage and dosage form (aerosols, gel-emulsions, transdermal patches, etc.), since this drug is a broad-spectrum drug that does not yet have widespread resistance.

Key words: doxycycline hyclate, antibiotics, antibiotic resistance, COVID-19, SARS-CoV-2.

Вступ. Проблема антибіотикорезистентності з кожним роком стає все гострішою для всього світу, і Україна не є винятком. Статистичні дані, оприлюднені ВООЗ, засвідчують серйозність цієї проблематики, оскільки щороку помирає близько 700 тисяч пацієнтів у світі від резистентних до антибіотиків інфекцій. І якщо не змінити підходи до застосування та відпуску даних лікарських засобів, то, за прогнозами експертів ВООЗ, уже до 2050 року число загиблих пацієнтів через антибіотикорезистентність збільшиться до 10 мільйонів на рік. Основною причиною виникнення такої складної ситуації визначають безконтрольне застосування антибактеріальних препаратів пацієнтами без призначення лікаря [1]. Особливо гостро стала відчутною дана проблематика через нераціональне використання антибіотиків під час пандемії COVID-19. Навіть незважаючи на те, що антибіотики не лікують COVID-19, їх використовували через невизначеність у початковій діагностиці для пацієнтів із респіраторним захворюванням та через занепокоєння, що у хворих з підтвердженим COVID-19 відбудеться приєднання бактеріальної коінфекції або вторинної інфекції [2]. Не враховуючи навіть той факт, що частка пацієнтів із бактеріальною інфекцією серед хворих на COVID-19 поза відділенням інтенсивної терапії становила менше за 10% [3, 4], рівень призначення антибіотиків пацієнтам із діагностованим COVID-19 вражає своєю величиною – за даними, наведеними Б. Ж. Ленгфордом та ін. [5] становив приблизно 75%. Цією науковою групою було проаналізовано 28 досліджень із різних країн, які охопили 35 263 пацієнта, серед яких 30 623 було призначено лікування із застосуванням антимікробних засобів. Відповідно до проведених ними досліджень [5] найпоширенішими класами призначених антибіотиків були (рис. 1) фторхінолони, макроліди, β-лактамі антибіотики з інгібіторами β-лактамази та цефалоспорины, тоді як карбапенеми та тетрацикліни користувалися меншою популярністю. Хоча безпосередньо препарати тетрациклінового ряду, а саме доксициклін, належать до антибіотиків

зі збереженою активністю, що показали свою результативність і не мають поширеної резистентності.

Аналогічна ситуація спостерігалася і на території України. Так, Денис Кирсанов [6] у своїй роботі описав, як вплинула пандемія COVID-19 на фармацевтичний ринок України протягом першого 41 тижня з початку оголошення загальнонаціонального карантину. Як видно з наведеної в роботі динаміки обсягів аптечного продажу лікарських засобів за вказаний період, найбільше споживачі купували саме антибактеріальні засоби системного застосування. На другому місці за попитом виявилися протизапальні та протиревматичні засоби, а трійку лідерів замикають анальгетики. Якщо більш уважніше розглянути дані про антимікробні засоби, які найбільше купували українці, то на першому місці виявився препарат – азитроміцин (який належить до групи макролідів), на другому місці – цефтриаксон (β-лактамний антибіотик) і трійку лідерів замикає левофлоксацин (фторхінолон). Отже, наведені дані для України повністю збігаються зі світовою тенденцією. Тож у сучасну епоху стримування витрат споживачів на лікарські засоби особливо актуальним є перегляд старих недорогих анти-

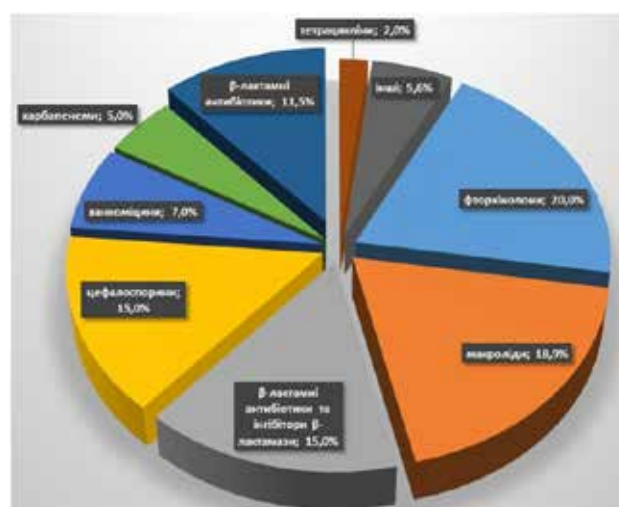


Рис. 1. Призначення антибіотиків пацієнтам з COVID-19

біотиків, щоб заново дослідити їхню роль перед загрозою появи резистентних мікроорганізмів.

Тому **метою цього дослідження** є здійснення аналізу даних про можливості й перспективи застосування доксицикліну у фармації як шляху для подолання проблематики антибіотикорезистентності, а також здійснення порівняльного аналізу асортименту лікарських засобів на основі доксицикліну на фармацевтичному ринку України та Великобританії.

Завдання. Проаналізувати публікації вітчизняних і зарубіжних науковців щодо проведених досліджень лікування хворих на COVID-19 із використанням антибіотиків. З'ясувати вплив на організм доксицикліну як монопрепарату, так і в комбінованій терапії для лікування пацієнтів з COVID-19. Визначити основні лікарські форми й дози доксицикліну в Україні та порівняти із фармацевтичним ринком Великої Британії. Виявити перспективи розробки нових лікарських форм доксицикліну та дозування для застосування на ринку України.

Методи дослідження. Дослідження проводили на основі даних публікацій вітчизняних і зарубіжних вчених, даних державного реєстру лікарських засобів України, The Electronic Medicines Compendium (EMC), наказів МОЗ України, статистичних даних сайту Worldometers щодо стану захворюваності на COVID-19 у світі. У роботі були використані такі методи, як інформаційний пошук, узагальнення, систематизація, порівняльний і контент-аналіз.

Результати дослідження. Доксициклін (альфа-6-дезокситетрациклін), що є напівсинтетичним аналогом окситетрацикліну і належить до групи тетрациклінових антибіотиків, давно використовується в клінічній практиці, починаючи ще з 1967 року. Особливістю цього антимікробного засобу є те, що він має ряд доведених переваг порівняно з іншими тетрацикліновими антибіотиками, а саме можливість до покращеного всмоктування в разі перорального приймання (майже 93%), подовжений період напіввиведення із сироватки крові (20–24 години, що дає змогу збільшити ефективність за мінімальних доз), добру переносимість організмом пацієнта та широкий спектр дії [7] (активність проти дуже широкого спектра грампозитивних, грамнегативних і «атипових» бактерій та проти кількох важливих потенційних бойових біологічних агентів: *Bacillus anthracis* (сибірської виразки), *Yersinia pestis* (чуми), *Francisella tularensis* (туляремії), *Coxiella burnetii* (лихоманки Ку) і *Brucella sp* (бруцельозу) [8]).

Відповідно до Стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною і профілактичною метою» [9], затвердженого МОЗ України наказом № 1513 від 23.08.2023, доксициклін пропонується застосовувати для лікування пацієнтів із неускладненою інфекцією нижніх сечових шляхів, спричиненою MRSA; з інфекційними хворобами кісток та/або суглобів; у разі захворювання дихальних шляхів (у тому числі ЛОР-органів), що спричинене MRSA, легкого або середнього ступеня тяжкості. Водночас наукові дослідження останніх років свідчать про перспективність застосування доксицикліну і в інших випадках: наприклад, під час комбінованої терапії в лікуванні COVID-19, що дає можливість для розширення терапевтичного застосування цього препарату. Так, наприклад, М. Жендро та ін [10] дослідили активність доксицикліну *in vitro* проти клінічно ізольованого штаму SARS-CoV-2 та порівняли її з активністю хлорохіну. За даними, отриманими цими дослідниками, було підтверджено, що доксициклін має високу антивірусну активність проти SARS-CoV-2 в дослідженнях *in vitro* на клітинах Vero E6, інфікованих клінічно ізольованим штамом SARS-CoV-2 (IHUMI-3) із середньою ефективною концентрацією (EC_{50}) $4,5 \pm 2,9$ мкМ. Було показано, що доксициклін взаємодіє як із проникненням SARS-CoV-2, так і в разі реплікації після проникнення вірусу. Крім того, важливою характеристикою доксицикліну є здатність проявляти не тільки протівірусну активність *in vitro* проти SARS-CoV-2, а й проти-запальну дію шляхом зниження експресії різних протизапальних цитокінів.

Завдяки тому, що доксициклін має кілька потенційних механізмів дії, а саме: здатний інгібувати металопротеїнази (MMP-9, яка потрібна для початкового проникнення вірусу всередину), пригнічувати інтерлейкін (IL-6), допомагає транспортувати цинк внутрішньоклітинно (підвищення клітинної концентрації цинку пригнічує реплікацію коронавірусу), пригнічує транскрипційний фактор NF- κ B (знижує ризик проникнення вірусу через пряме пригнічення рецептора клітинної поверхні DPP4 і зменшує гіперактивну відповідь після інфекції), пригнічує експресію CD147/EMMPRIN, він може застосовуватися для лікування або пом'якшення наслідків інфекції COVID-19. З огляду на це Пол А. Сйтс та ін. [11] провели дослідження впливу дії доксицикліну під час лікування чотирьох пацієнтів із діагностованим COVID-19, у яких був високий ризик захво-

рювання легень. Ці пацієнти проходили курс лікування доксицикліном протягом 5–14 днів, причому у їх лікуванні супутньо не застосовувалися будь-які інші антибіотики, противірусні засоби, протималарійні препарати, добавки цинку або інші засоби. У наведених дослідниками звітах показано, що всі пацієнти відчули покращення та/або легкий клінічний перебіг через вживання доксицикліну під час лікування.

Також описані численні дослідження про застосування комбінованої терапії за участю доксицикліну в лікуванні COVID-19. Одним із таких досліджень є робота Аль-Кураїші та ін. [12], які проводили лікування п'яти пацієнтів із гострим ураженням легень унаслідок інфекції COVID-19. Під час лікування пацієнти вживали доксициклін (100 мг/добу) протягом першого тижня лікування та доксициклін (100 мг/добу) плюс колхіцин (1 мг/добу) протягом другого тижня. Під час лікування не застосовувалися жодні інші антибіотики або будь-які препарати, які вважаються корисними в разі пневмонії COVID-19. Після лікування протягом першого тижня в пацієнтів спостерігалися легкі клінічні та лабораторні покращення, але ще була наявна позитивна RT-PCR. Наприкінці другого тижня вже були наявні значні клінічні та лабораторні покращення з негативним RT-PCR.

Існують і інші дослідження, які продемонстрували значний ефект у лікуванні COVID-19 доксицикліном в комбінації, наприклад, з івермектином. Так, Реаз Махмуд та ін. [13] провели рандомізоване сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 400 пацієнтів із легкими та помірними симптомами COVID-19. Усі пацієнти були випадково розподілені на дві групи по 200 осіб. Група лікування отримувала разову дозу івермектину 12 мг і доксицикліну 100 мг двічі на день протягом 5 днів додатково до стандартного лікування. А група плацебо – лише стандартне лікування. Стандартне лікування передбачало призначення парацетамолу, антигістамінних препаратів, засобів, що пригнічують кашель, вітамінів і деяких інших препаратів для лікування супутніх захворювань. Результати дослідження показали, що пацієнти, які отримували лікування івермектином у поєднанні з доксицикліном, одужали раніше, ніж ті, хто отримував плацебо, та мали меншу ймовірність прогресування серйозного перебігу захворювання. Такий самий ефект отримали у своїй роботі науковці на чолі з М. Т. Аламом [14], у дослідженні яких взяли участь 100 пацієнтів із діагностованим COVID-19. Під час свого експерименту вони відзначили, що в разі комбінова-

ного лікування COVID-19 доксицикліном з івермектином симптоми захворювання покращилися вже після 72 годин, а одужання наставало протягом 4–18 днів. У своїй статті П. С. С. Гупта та М. К. Рана переконують, що комбінація препаратів доксицикліну з фамотидином та івермектином є ефективною терапією у лікуванні COVID-19.

У науковій роботі А. Malek та ін. [15] довели перспективність застосування доксицикліну в комбінованій терапії з гідроксихлорохіном або ремдесивіром у лікуванні COVID-19. Дослідники наголошують на унікальності доксицикліну, оскільки він виявляє протизапальну дію разом із противірусною активністю *in vitro* проти кількох РНК-вірусів. Отже, застосування доксицикліну в комбінованій терапії у лікуванні коронавірусної хвороби COVID-19 має ряд переваг, оскільки він забезпечує захист від атипової бактеріальної пневмонії (*Mycoplasma pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*) і допомагає полегшити наслідки перенесеного захворювання для легень пацієнта.

У своїй публікації Л. Наредмакумар та ін. [16] наголошують на позитивному ефекті перепрофілювання існуючих препаратів (доксицикліну) з погляду економічних витрат та часу під час кризових ситуацій, таких як пандемія COVID-19, оскільки побічна й терапевтична дія таких препаратів вже вивчена і потрібно буде менше затрат і часу на клінічні дослідження стосовно використання їх для нових захворювань.

Який же асортимент лікарських засобів на основі доксицикліну пропонує фармацевтичний ринок України? На сьогодні (станом на 1 березня 2024 року) в Державному реєстрі лікарських засобів України [17] (таблиця 1) зареєстровано 5 лікарських засобів, які у своєму складі мають доксициклін. Як видно з даних, наведених у таблиці 1, серед п'яти лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, три виробляються національними виробниками, а два – іноземного виробництва. Також усі лікарські засоби, які зареєстровані в Україні, мають дозування 100 мг.

Після порівняння асортименту українського фармацевтичного ринку з асортиментом у Великій Британії стає зрозумілим, що ринок України досить забезпечений препаратами доксицикліну. Так, за даними Electronic Medicines Compendium (EMC) [18], на фармацевтичному ринку Великої Британії наявні також 5 лікарських засобів на основі доксицикліну (таблиця 2).

Але під час порівняння сегмента препаратів на основі доксицикліну на фармацевтичному ринку України та Великої Британії перше, на

Таблиця 1

Лікарські засоби зареєстровані в Україні на основі доксицикліну [17]

Назва	Лікарська форма	Виробник	Дата реєстрації
Доксициклін-Дарниця	капсули	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	03.01.2018
Доксицикліну гідрохлорид	капсули	ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу», Україна	03.04.2019
Доксициклін	капсули	Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»», Україна	17.12.2019
Доксициклін- Тева	таблетки	«Меркле ГмбХ», Німеччина	28.04.2021
Юнідокс Солютаб	таблетки, що диспергуються	«Астеллас Фарма Юрол Б.В.», Нідерланди	29.07.2022

Таблиця 2

Лікарські засоби, зареєстровані у Великій Британії, на основі доксицикліну [18]

Назва	Лікарська форма	Виробник
Доксициклін 100 мг	капсули	Sovereign Medical
Доксициклін 50 мг	капсули	Sovereign Medical
Efracea 40 мг	тверді капсули з модифікованим вивільненням	Galderma (U.K)
Periostat 20 мг	таблетки вкриті оболонкою	Alliance Pharmaceuticals
Vibramycin-D 100 мг	таблетки, що диспергуються	Pfizer Limited

що звертаєш увагу, це те, що всі препарати, які наявні в Україні, мають дозування 100 мг, тоді як на ринку Великої Британії спостерігається різноманіття, що дає можливість певної гнучкості й модифікації у їх застосуванні.

Іншим недоліком українського сегмента препаратів з доксицикліну є те, що наявні лише препарати у вигляді таблеток і капсул, тоді як у своїй роботі О. Салій та ін. [19] продемонстрували перспективи доксицикліну в розробці нових лікарських форм за допомогою модифікації доксицикліну хіклату. Прикладами таких нових форм виступають аерозолі, імпланти, гелі, ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Так, напри-

клад, гель на основі доксицикліну є надзвичайно ефективним засобом для лікування шкірних інфекцій, а вагінальний шлях введення доксицикліну застосовується для комплексної терапії уrogenітальних інфекцій, препарати доксицикліну у формі мазі мають великий потенціал як лікарські засоби для більш швидшого загоєння ран [20]. Тому саме у вигляді таких нових форм, як продемонстрували дослідники, препарати доксицикліну мають найбільшу ефективність і перспективність.

Також, на жаль, як наведено в таблиці 3, усі українські виробники готових лікарських засобів на основі доксицикліну використовують суб-

Таблиця 3

Субстанції доксицикліну хіклату, зареєстровані в [17]

Назва	Лікарська форма	Виробник	Заявник
Доксицикліну хіклат	порошок (субстанція)	«Янгджоу Ліберті Фармасьютикал Ко», ЛТД, Китай	Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»», Україна
Доксицикліну хіклат	кристалічний порошок (субстанція)	«Кайфенг Фармас'ютикал (Гроул) Ко», ЛТД, Китай	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
Доксицикліну хіклат	кристалічний порошок (субстанція)	«Хебей Донгфенг Фармасьютикал Ко», ЛТД, Китай	ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу», Україна

станцію доксицикліну хіклату не українського виробництва, а китайського. І хоча держава регулює контроль якості даних субстанцій, для економічного розвитку країни є важливим налагодити виробництво такого лікарського засобу, як доксициклін, який, як показано, має широкий спектр дії, включно зі стадією українського виробництва субстанції доксицикліну хіклату.

Висновки:

1. Неконтрольоване використання антибіотиків серед населення та пацієнтів із COVID-19 загрожує сприянню антимікробної резистентності (AMR). Попри те, що антибіотики не лікують COVID-19, їх переважно використовують через невпевненість у першопочатковому діагнозі в пацієнтів із респіраторними захворюваннями та через хвилювання щодо бактеріальної коінфекції або вторинної інфекції у пацієнтів із підтвердженим COVID-19, через що погіршується проблематика антибіотикорезистентності у світі загалом і в Україні зокрема.

2. Доксициклін має добру переносимість і широкий спектр дії. Порівняно з іншими тетрацикліновими антибіотиками для перорального вживання можна зазначити такі переваги, як всмоктування 93% та період напіввиведення 20–24 години. Відповідно до Стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною і профілактичною метою» його радять призначати за наявності інфекцій нижніх сечових шляхів; інфекційних захворювань кісток та/або суглобів; інфекцій дихальних шляхів, спричинених MRSA, легкого або середнього ступеня тяжкості.

3. Науковими дослідженнями показано, що доксициклін проявляє протівірусну активність *in vitro* проти SARS-CoV-2 та протизапальну дію, тому може застосовуватися для лікування або пом'якшення наслідків інфекції COVID-19.

4. Комбінація доксицикліну з івермектином у комбінованому лікуванні COVID-19 покращує симптоми захворювання після 72 годин, одужування пацієнта відбувається в період 4–18 днів. Комбінація препаратів доксицикліну з фамотидином та івермектином є ефективною терапією у лікуванні COVID-19. Також доведено перспективність застосування доксицикліну в комбінованій терапії з гідроксихлорохіном або ремдесивіром у лікуванні COVID-19.

5. Побічна та терапевтична дія доксицикліну вже вивчена, тому затрати на клінічні дослідження для його використання в лікуванні нових захворювань у часовому вимірі будуть значно менші. Цінова політика порівняно з іншими антибіотиками позитивно вплине на доступність препарату для населення країни.

6. На українському ринку препаратів доксициклін представлено тільки двома лікарськими формами: таблетки та капсули. При цьому слід звернути увагу, що препарат є в одному дозуванні – 100 мг. Оскільки доксициклін належить до засобів широкого спектра дії, на який відсутня поширена антибіотикорезистентність, цей препарат має значні перспективи щодо пошуку й розробки інших дозувань і лікарських форм, як-от аерозолі, імпланти, ліофілізат для розчину для ін'єкцій, мазі, гелі-емульсії, дентикапи, букальні плівки, ранові пов'язки, плівки (гідрогелеві, бактеріальні), трансдермальні пластирі й інше.

ЛІТЕРАТУРА

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022. Vol. 399. P. 629–655. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
2. Langford B.J., Soucy J.R., Leung V., So M., Kwan A.T.H., Portnoff J.S., Bertagnolio S., Raybardhan S., Mac Fadden D.R., Daneman N. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2023. V. 29 (3). P. 302–309. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.12.006.
3. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., Mac Fadden D.R., Soucy J.R., Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020. V. 26 (12). P. 1622–1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
4. Langford B.J., So M., Leung V., Raybardhan S., Lo J., Kan T., Leung F., Westwood D., Daneman N., Mac Fadden D.R., Soucy J.R. Predictors and microbiology of respiratory and bloodstream bacterial infection in patients with COVID-19: living rapid review update and meta-regression. *Clin Microbiol Infect*. 2022. V. 28 (4). P. 491–501. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.008.
5. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J.R., Westwood D., Daneman N., Mac Fadden D.R. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021. V. 27 (4). P. 520–531. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
6. Кірсанов Д. Вплив пандемії COVID-19 на фарминок. *Аптека.ua* : вебсайт. 2021. URL: <https://www.apтека.ua/article/615423>.
7. Holmes N.E., Charles P.G.P. Safety and Efficacy Review of Doxycycline. *Clinical Medicine Therapeutics*. 2009. V. 1. P. 471–482. DOI: 10.4137/CMT.S2035.

8. Brouillard J.E., Terriff C.M., Tofen A., Garrison M.W. Antibiotic selection and resistance issues with fluoroquinolones and doxycycline against bioterrorism agents. *Pharmacotherapy*. 2006. V. 26 (1). P. 3–14. DOI: <https://doi.org/10.1592/phco.2006.26.1.3>.
9. Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» : наказ МОЗ України від 23.08.2023 № 1513. URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-23082023--1513-pro-zatverdzhennja-standartu-medichnoi-dopomogi-racionalne-zastosuvannja-antibakterialnih-i-antifungalnih-preparativ-z-likuvalnoju-ta-profilaktichnoju-metuju>.
10. Gendrot M., Andreani J., Jardot P., Hutter S., Delandre O., Boxberger M., Mosnier J., Le Bideau M., Dufloy I., Fonta . et al. In Vitro Antiviral Activity of Doxycycline against SARS-CoV-2. *Molecules*. 2020. V. 25. P. 5064. DOI: 10.3390/molecules25215064.
11. Yates P.A., Newman S.A., Oshry L.J., Glassman R.H., Leone A.M., Reichel E. Doxycycline treatment of high-risk COVID-19-positive patients with comorbid pulmonary disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2020. V. 14. DOI: 10.1177/1753466620951053.
12. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Qusty N., Cruz-Martins N., El-Saber Batiha G. Sequential doxycycline and colchicine combination therapy in Covid-19: The salutary effects. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021. V. 67. P. 102008. DOI: 10.1016/j.pupt.2021.102008.
13. Mahmud R., Rahman Md.M., Alam I. et al. Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. *Journal of International Medical Research*. 2021. V. 49 (5). DOI: 10.1177/03000605211013550.
14. Alam M.T., Murshed R., Bhiuyan E., Saber S., Alam R.F., Robin R.C. A case series of 100 COVID-19 positive patients treated with combination of ivermectin and doxycycline. *J. Bangladesh Coll. Phys. Surg*. 2020. V. 38. P. 10–15. DOI: <https://doi.org/10.3329/jbcps.v38i0.47512>.
15. Malek A.E., Granwehr B.P., Kontoyiannis D.P. Doxycycline as a potential partner of COVID-19 therapies. *ID Cases*. 2020. V. 21. P. e00864. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00864.
16. Narendrakumar L., Joseph I., Thomas S. Potential effectiveness and adverse implications of repurposing doxycycline in COVID-19 treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021. V. 19 (8). P. 1001–1008. DOI: 10.1080/14787210.2021.1865803.
17. Інформаційно-пошукова система «Державного реєстру лікарських засобів України». URL: <http://www.drll.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/index?opendocument>.
18. *The electronic medicines compendium (emc)*. URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=doxycycline>.
19. Салій О. О., Саченко Є. В., Пальчевська Т. А., Страшний В. В. Сучасні шляхи доставки доксицикліну та перспективи застосування у фармації. *Фармацевтична технологія*. 2022. Т. 77, № 4. С. 50–61. DOI: 10.32352/0367-3057.4.22.06.
20. Saliy O., Popova M., Tarasenko H., Getalo O. Development strategy of novel drug formulations for the delivery of doxycycline in the treatment of wounds of various etiologies. *Eur J Pharm Sci*. 2024 V. 195. 106636 DOI: 10.1016/j.ejps.2023.106636.

REFERENCES

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. (2022). 399, 629–655. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
2. Langford B.J., Soucy J.R., Leung V., So M., Kwan A.T.H., Portnoff J.S., Bertagnolio S., Raybardhan S., Mac Fadden D.R., Daneman N. (2023). Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 29 (3), 302–309. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.12.006.
3. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., Mac Fadden D.R., Soucy J.R., Daneman N. (2020). Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.*, 26 (12), 1622–1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
4. Langford B.J., So M., Leung V., Raybardhan S., Lo J., Kan T., Leung F., Westwood D., Daneman N., Mac Fadden D.R., Soucy J.R. (2022). Predictors and microbiology of respiratory and bloodstream bacterial infection in patients with COVID-19: living rapid review update and meta-regression. *Clin Microbiol Infect*, 28 (4), 491–501. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.008.
5. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J.R., Westwood D., Daneman N., Mac Fadden D.R. (2021). Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 27 (4), 520–531. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
6. Kirsanov, D. (2021). Vplyv pandemii COVID-19 na farmrynok [Impact of the COVID-19 pandemic on the farm market]. *Pharmacy.ua*. URL: <https://www.apteka.ua/article/615423>.
7. Holmes N.E., Charles P.G.P. (2009). Safety and Efficacy Review of Doxycycline. *Clinical Medicine Therapeutics*, 1, 471–482. DOI: 10.4137/CMT.S2035.
8. Brouillard J.E., Terriff C.M., Tofen A., Garrison M.W. (2006). Antibiotic selection and resistance issues with fluoroquinolones and doxycycline against bioterrorism agents. *Pharmacotherapy*, 26 (1), 3–14. DOI: <https://doi.org/10.1592/phco.2006.26.1.3>.
9. Про затвердження Стандарту медичної допомоги “Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою” [About the approval of the Medical Care Standard “Rational Use of Antibacterial and Antifungal Drugs for Therapeutic and Prophylactic Purposes”]. Nakaz MOZ Ukrainy 23.08.2023 № 1513. URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-23082023--1513-pro-zatverdzhennja>

standartu-medichnoi-dopomogi-racionalne-zastosuvannja-antibakterialnih-i-antifungalnih-preparativ-z-likuvalnoju-ta-profilaktichnoju-metuju.

10. Gendrot, M., Andreani, J., Jardot, P., Hutter, S., Delandre, O., Boxberger, M., Mosnier, J., Le Bideau, M., Dufloy, I., Fonta, I. et al. (2020). In Vitro Antiviral Activity of Doxycycline against SARS-CoV-2. *Molecules*, 25, 5064. DOI: 10.3390/molecules25215064.

11. Yates, P.A., Newman, S.A., Oshry, L.J., Glassman, R.H., Leone, A.M., Reichel E. (2020). Doxycycline treatment of high-risk COVID-19-positive patients with comorbid pulmonary disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 14. DOI: 10.1177/1753466620951053.

12. Al-Kuraishy, H.M., Al-Gareeb, A.I., Qusty, N., Cruz-Martins, N., El-Saber Batiha G. (2021). Sequential doxycycline and colchicine combination therapy in Covid-19: The salutary effects. *Pulm Pharmacol Ther.*, 67, 102008. DOI: 10.1016/j.pupt.2021.102008.

13. Mahmud, R., Rahman, Md.M., Alam, I., et al. (2021). Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. *Journal of International Medical Research.*, 49 (5). DOI: 10.1177/03000605211013550.

14. Alam, M.T., Murshed, R., Bhiuyan, E., Saber, S., Alam, R.F., Robin, R.C. (2020). A case series of 100 COVID-19 positive patients treated with combination of ivermectin and doxycycline. *J. Bangladesh Coll. Phys. Surg.*, 38, 10–15. DOI: <https://doi.org/10.3329/jbcps.v38i0.47512>.

15. Malek, A.E., Granwehr, B.P., Kontoyiannis, D.P. (2020). Doxycycline as a potential partner of COVID-19 therapies. *ID Cases*, 21, e00864. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00864.

16. Narendrakumar, L., Joseph, I., Thomas, S. (2021). Potential effectiveness and adverse implications of repurposing doxycycline in COVID-19 treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.*, 19 (8), 1001–1008. DOI: 10.1080/14787210.2021.1865803.

17. Informatsiino-poshukova systema “Derzhavnoho reiestru likarskykh zasobiv Ukrainy” [Information and search system of the State Register of Medicinal Products of Ukraine]. Retrieved from: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsitesite.nsf/all/index?opendocument>.

18. *The Electronic Medicines Compendium (EMC)*. URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=doxycycline>.

19. Saliy, O.O., Sachenko, Y.V., Palchevska, T.A., Strashnyi, V.V. (2022). Suchasni shliakhy dostavky doksyticyklinu ta perspektyvy zastosuvannia u farmatsii [Modern ways of doxycycline delivery and prospects of application in pharmacy]. *Pharmaceutical technology*, 77, № 4, 50–61. DOI: 10.32352/0367-3057.4.22.06.

20. Saliy, O., Popova, M., Tarasenko H., Getalo O. (2024). Development strategy of novel drug formulations for the delivery of doxycycline in the treatment of wounds of various etiologies. *Eur J Pharm Sci.*, 195, 106636. DOI: 10.1016/j.ejps.2023.106636.