

ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา Azithromycin และ Doxycycline ที่ให้ร่วมกับยา Ceftriaxone
ในการรักษาโรคหนองในแท้และหนองในเทียม : การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ
Comparison of the Effectiveness between Ceftriaxone with Azithromycin and Ceftriaxone
with Doxycycline on the Treatment of Gonorrhoea and Non-gonococcal Urethritis :
a Systematic Review

พิมพ์ชนก ปะดุกะ เกษัตราศาสตร์บัณฑิต

Pimchanok Paduka, Pharmaceutical Sciences

สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 6 จังหวัดชลบุรี

Office of Disease Prevention and Control Region 6 Chonburi

Received: July 6, 2023

Revised: November 7, 2023

Accepted: November 24, 2023

บทคัดย่อ

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์ 1) เพื่อเปรียบเทียบ Clinical cure, Treatment failure และ Adverse effect ของยา Azithromycin และ Doxycycline ที่ให้ร่วมกับยา Ceftriaxone ในการรักษาโรคหนองในและหนองในเทียม 2) เพื่อเปรียบเทียบ Microbiological cure ของยา Azithromycin และ Doxycycline ที่มีต่อเชื้อก่อโรคหนองในเทียม 3) เพื่อศึกษากระบวนการหรือแนวทางในการดูแลรักษาโรคหนองในและหนองในเทียมที่เหมาะสม มีประสิทธิภาพ และลดการกลับเป็นซ้ำ ในผู้มารับบริการและคู่สัมผัส โดยการศึกษาเป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ วิธีการศึกษาโดยการสืบค้นข้อมูลงานวิจัยที่ถูกต้องพิมพ์ในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2554-2566 บนฐานข้อมูล PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, ThaiJo, CUIR และสำนักงานการวิจัยแห่งชาติ (วช.) รวมถึงสืบค้นจากเอกสารอ้างอิงและบรรณานุกรมของรายงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง โดยใช้คำสำคัญในการสืบค้น คัดเลือกงานวิจัยรูปแบบ Randomized controlled trials (RCT) พบงานวิจัยทั้งหมด 137 เรื่อง และมี 4 เรื่อง ที่ผ่านการประเมินคุณภาพงานวิจัยตามเครื่องมือ The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk for bias

ผลการวิจัยพบว่า มีงานวิจัย 4 เรื่อง ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา Azithromycin และ Doxycycline ในการรักษาโรคหนองในเทียม จากการศึกษาพบว่า การใช้ยา Doxycycline 100 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน มีประสิทธิผลมากกว่า Azithromycin 1 gm รับประทานครั้งเดียว สำหรับการให้ร่วมกับยา Ceftriaxone ในการรักษาโรคหนองในและหนองในเทียม โดยที่ Doxycycline มี Clinical cure และ Microbiological cure ที่สูงกว่า Azithromycin สำหรับเชื้อ Chlamydia trachomatis ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคส่วนใหญ่ของหนองในเทียม การเลือกใช้ยา ควรพิจารณาจากบริบทของผู้ป่วยและคู่สัมผัส เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาทำให้การรักษามีประสิทธิภาพ และลดการกลับเป็นซ้ำ

คำสำคัญ: หนองใน, หนองในเทียม, Azithromycin, Doxycycline, Ceftriaxone, การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

ABSTRACT

This study aimed to perform a literature review relating to the effectiveness between Ceftriaxone with Azithromycin and Ceftriaxone with Doxycycline regimens on the treatment of gonorrhoea and non-gonococcal urethritis infection. This study was a systematic review using data from randomized controlled trials that were published in electronic databases between 2011 and 2023. The studies were searched in PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, ThaiJo, Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR), and National Research Council of Thailand (NRCT) using the relevant keywords. The quality of studies was evaluated using the Cochrane Collaboration's tool for assessing risk for bias. A total of 137 publications were gathered and screened. Only 4 of them were included to the analysis.

The results indicated that Ceftriaxone together with either Doxycycline or Azithromycin significantly had clinical efficacy in the treatment of urogenital chlamydial infection. However, 100 mg of Doxycycline twice daily provided higher clinical cure rate and microbiological cure rate than 1 g of Azithromycin single dose in the patients with chlamydial infection. The results from this systematic review showed higher efficacy in clinical cure and microbiological cure in patients using 100 mg of Doxycycline twice daily than 1 gm of Azithromycin single dose. Therefore, the regimen of Ceftriaxone plus Doxycycline should be considered as the first-line therapy in the treatment of chlamydial infection.

Keywords: Gonorrhoea, Non-gonococcal infection, Azithromycin, Doxycycline, Ceftriaxone, Systematic review

บทนำ

ปัจจุบันประเทศไทย มีอัตราการเกิดโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่มีแนวโน้มสูงขึ้นในเกือบทุกกลุ่มอายุ เมื่อศึกษาสถานการณ์โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ จากระบบรายงานการเฝ้าระวังโรค ๕๐๖ กองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค พบว่า อัตราป่วยด้วยโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ 5 โรค (ซิฟิลิส หนองในแท้ กามโรคของต่อม และท่อน้ำเหลือง หนองในเทียม และแผลริมอ่อน) ของประเทศไทย พ.ศ. 2553-2565 มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น จาก 31.60 ต่อประชากรแสนคน เป็น 39.37 ต่อประชากรแสนคน เมื่อจำแนกรายโรค จากข้อมูลเฝ้าระวังโรค ในปี 2565 พบผู้ป่วยซิฟิลิส คิดเป็นอัตราป่วย 18.09 ต่อประชากรแสนคน รองลงมาคือ หนองในแท้ 8.48 ต่อประชากรแสนคน หนองในเทียม 3.01 ต่อประชากรแสนคน แผลริมอ่อน 1.30 ต่อประชากรแสนคน ตามลำดับ⁽¹⁾ จะเห็นได้ว่าโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์พบบ่อยและมีแนวโน้มสูงขึ้น คือ โรคซิฟิลิส รองลงมาคือ โรคหนองในแท้ และหนองในเทียม กลุ่มอายุที่พบมากที่สุดในทุกกลุ่มโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ คือ ช่วงอายุ 15-24 ปี ซึ่งส่วนใหญ่

เป็นวัยเจริญพันธุ์สะท้อนถึงการมีเพศสัมพันธ์อย่างไม่ปลอดภัย และขาดความรู้ด้านโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ซึ่งเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญของประเทศ

โรคหนองใน เป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่พบได้บ่อย และมีรายงานผู้ติดเชื้อรายใหม่อย่างต่อเนื่อง โรคหนองใน เกิดจากเชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* ต่างจากโรคหนองในเทียม ที่เกิดจากเชื้อ *Chlamydia trachomatis* หรืออาจเกิดจากเชื้อ *Mycoplasma genitalium* โดยโรคทั้งสองชนิด มีอาการแสดงคล้ายกัน แต่หนองในเทียม มักไม่แสดงอาการหรือมีอาการรุนแรงน้อยกว่า โดยทั้งสองสามารถติดต่อผ่านการมีเพศสัมพันธ์ที่ไม่ป้องกันกับผู้ติดเชื้อโรคหนองใน และหนองในเทียม มีอุบัติการณ์การเกิดร่วมกันสูง สามารถพบการติดเชื้อโรคหนองในเทียมประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยโรคหนองใน จึงมักให้รักษาโรคหนองในแท้และหนองในเทียมร่วมกัน แต่พบว่า เชื้อดังกล่าวเกิดปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพมากขึ้น⁽²⁾ ปัจจุบัน CDC 2020 แนะนำให้ใช้ยาร่วมกัน 2 ชนิด (Dual therapy)⁽³⁾ ในการรักษาโรคหนองใน คือ Ceftriaxone ขนาด 500 mg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อครั้งเดียวในการรักษาโรคหนองในที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน (Uncomplicated gonorrhea) ร่วมกับยา Doxycycline 100 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน หรือ Azithromycin 1 gm กินครั้งเดียว สำหรับหญิงตั้งครรภ์เพื่อป้องกันการดื้อยา Ceftriaxone และรักษาการติดเชื้อหนองในเทียม แม้จะไม่ตรวจหรือตรวจไม่พบเชื้อ *Chlamydia trachomatis*⁽³⁾

แนวทางการรักษาโรคหนองใน พ.ศ. 2562 กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค⁽²⁾ แนะนำให้ใช้ Ceftriaxone 500 mg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อครั้งเดียว ในการรักษาหนองในชนิดไม่มีภาวะแทรกซ้อน (Uncomplicated gonorrhea) ร่วมกับการรักษาหนองในเทียมร่วมด้วยโดยใช้อย่างใดอย่างหนึ่ง ได้แก่ Azithromycin 1 gm กินครั้งเดียว หรือ Doxycycline 100 mg กินวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน ทั้งนี้ หน่วยงานโรคและโรคเอดส์ที่ 6.1 อำเภอบางละมุง จังหวัดชลบุรี (ศูนย์พัทยารักษ์) ซึ่งมีภารกิจในการให้บริการตรวจรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ตรวจหาการติดเชื้อเอชไอวี และให้บริการคลินิกเวชศาสตร์การเดินทางและท่องเที่ยว ดำเนินการภายใต้ยุทธศาสตร์ป้องกันและควบคุมโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์แห่งชาติ พ.ศ. 2560-2564 โดยผู้รับบริการที่มาใช้บริการตรวจรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ส่วนใหญ่ เป็นกลุ่มประชากรเปราะบาง เช่น พนักงานบริการชาย/หญิง และอาจแพร่เชื้อจากพฤติกรรมเสี่ยงได้ ผลการดำเนินการจากข้อมูลสถิติผู้รับบริการของศูนย์พัทยารักษ์ ทั้งงานบริการเชิงรับและบริการเชิงรุก ตรวจโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ในพนักงานบริการ เมืองพัทยา ปีงบประมาณ 2562-ปัจจุบัน พบว่า จำนวนโรคที่พบป่วยในศูนย์พัทยารักษ์ ได้แก่ หนองใน (Gonorrhea) และหนองในเทียม (Nongonococcal urethritis) หูดอวัยวะเพศและทวารหนัก (Condylomata acuminata) พยาธิในช่องคลอด (Trichomoniasis) เริมที่อวัยวะเพศและทวารหนัก (Anogenital Herpes) และ ซิฟิลิส (Syphilis) จะเห็นได้ว่า หนึ่งในโรคที่สำคัญที่พบบ่อย และมีการกลับเป็นซ้ำสูงในผู้รับบริการศูนย์พัทยารักษ์ คือ โรคหนองในและหนองในเทียม ซึ่งศูนย์พัทยารักษ์ ได้ใช้แนวทางการรักษาของกรมควบคุมโรค ในการรักษาโรคหนองในชนิดไม่มีภาวะแทรกซ้อน คือ ให้ยา Ceftriaxone 500 mg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อครั้งเดียว หรือ Cefixime 400 mg กินครั้งเดียว สำหรับโรคหนองในเทียม ซึ่งมียาตัวเลือกหลายชนิด จึงต้องพิจารณาจากบริบทของผู้รับบริการ เนื่องจากยา Azithromycin รับประทานเพียงครั้งเดียว แตกต่างจาก Doxycycline ที่ต้องรับประทานนานถึง 7 วัน ทำให้ผู้ป่วยมักขาดความร่วมมือในการรักษา ผู้ป่วยหลายราย

มีแนวโน้มจะใช้ยา Azithromycin มากกว่ายา Doxycycline อีกทั้ง ผู้รับบริการบางราย มีความร่วมมือในการใช้ยาต่ำ และบางรายทนต่ออาการข้างเคียงจากยาได้น้อย คลื่นไส้ อาเจียนมาก จึงไม่รับประทานยาจนครบตามแผนการรักษา บางรายไม่สามารถติดตามคู่สัมผัสการรักษาได้ และกลับไปมีพฤติกรรมทางเพศที่ไม่ปลอดภัย ทำให้แพร่เชื้อไปยังผู้อื่นได้ ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา Azithromycin และ Doxycycline ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่อย่างไร เพื่อนำมาสรุปเป็นองค์ความรู้ ในการดูแลรักษาโรคหนองในและหนองในเทียมที่เหมาะสมมีประสิทธิภาพ และลดการกลับเป็นซ้ำ ในผู้มารับบริการและคู่สัมผัส ณ หน่วยกามโรคและโรคเอดส์ ที่ 6.1 อำเภอบางละมุง จังหวัดชลบุรี

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเปรียบเทียบ Clinical cure, Treatment failure และ Adverse effect ของยา Azithromycin และ Doxycycline ที่ให้ร่วมกับยา Ceftriaxone ในการรักษาโรคหนองในแท้และหนองในเทียม
2. เพื่อเปรียบเทียบ Microbiological cure ของยา Azithromycin และ Doxycycline ที่มีต่อเชื้อก่อโรคหนองในเทียม
3. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ Ceftriaxone เดี่ยว (Monotherapy) กับ Ceftriaxone ที่ให้ร่วมกับ Azithromycin หรือ Doxycycline (Dual therapy) ในการรักษาโรคหนองในแท้

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้จะทบทวนงานวิจัยโดยครอบคลุมงานวิจัยรูปแบบ Original article ที่ศึกษาประสิทธิผลของยา Azithromycin และ Doxycycline ที่ให้ร่วมกับยา Ceftriaxone ในการรักษาโรคหนองในแท้และหนองในเทียม โดยกำหนดคุณสมบัติงานวิจัย ดังนี้

- เป็นงานวิจัยรูปแบบ การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trials)
 - เป็นงานวิจัยที่ศึกษาเปรียบเทียบยา Azithromycin และ Doxycycline ให้ร่วมกับยา Ceftriaxone หรือ ยาปฏิชีวนะชนิดอื่น หรือ ยาหลอก ในการรักษาโรคหนองในแท้และหนองในเทียม
 - เป็นงานวิจัยภาษาไทยหรืออังกฤษฉบับสมบูรณ์ ที่เผยแพร่ระหว่างปี พ.ศ. 2554 ถึง พฤษภาคม พ.ศ. 2566
- กระบวนการรวบรวมข้อมูล

1. ฐานข้อมูลที่ใช้ : สืบค้นรายงานวิจัยที่ได้รับการเผยแพร่ตีพิมพ์จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2554-2566 บนฐานข้อมูล PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, ThaiJo, CUIR และสำนักงานการวิจัยแห่งชาติ (วช.) รวมถึงสืบค้นจากเอกสารอ้างอิงและบรรณานุกรมของรายงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

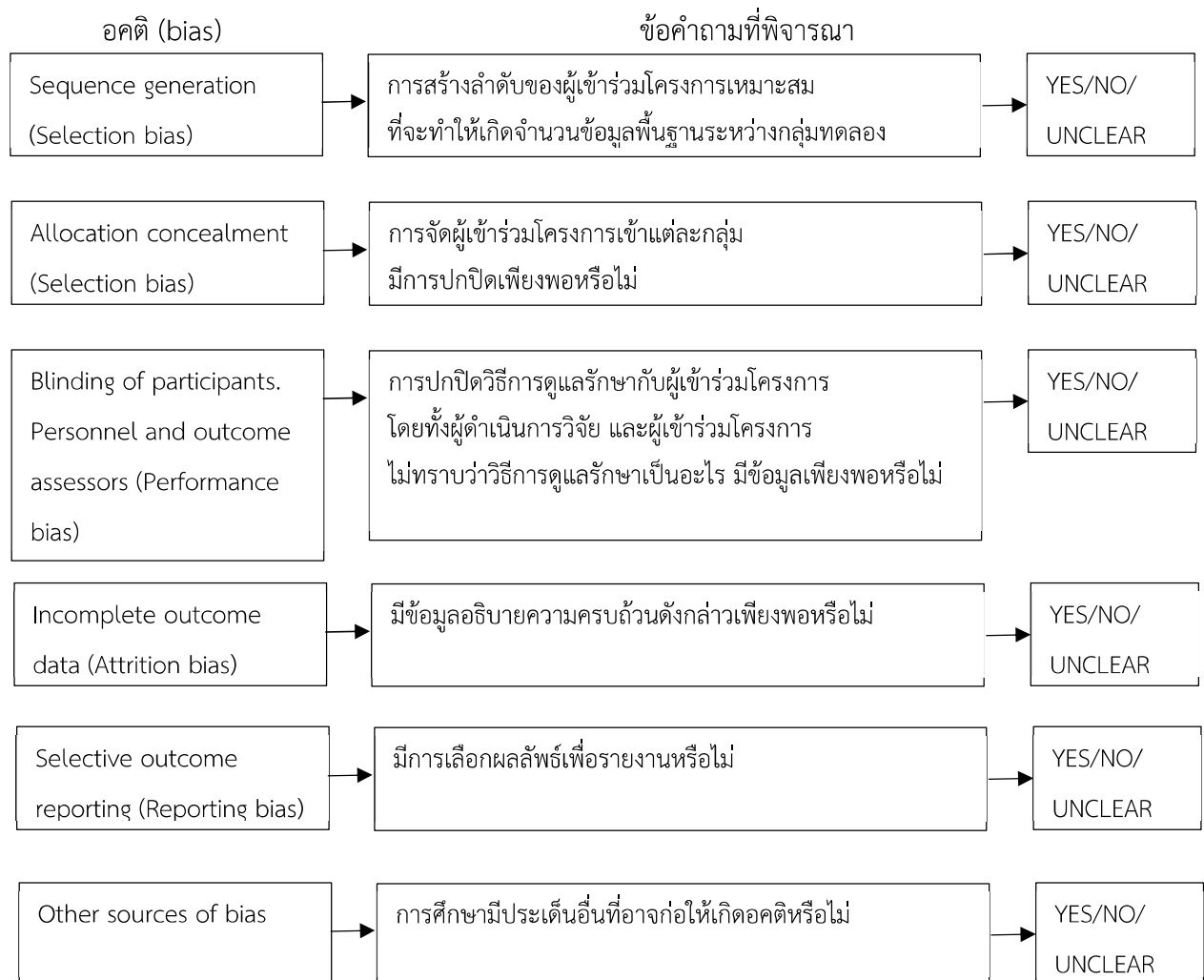
2. การสืบค้น : ใช้คำค้นหรือคำสำคัญทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ คือ หนองใน, หนองในเทียม, Gonorrhoea, Non-gonococcal, Azithromycin, Doxycycline, Ceftriaxone, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, Gonorrhea therapy, Gonorrhea treatment

3. เกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัย

เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria)

- เป็นงานวิจัยรูปแบบ การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trials)
- เป็นงานวิจัยที่ ศึกษาเปรียบเทียบยา Azithromycin และ Doxycycline ให้ ร่วมกับยา Ceftriaxone หรือยาปฏิชีวนะชนิดอื่น หรือ ยาหลอก ในการรักษาโรคหนองในและหนองในเทียม
- เป็นงานวิจัยภาษาไทยหรืออังกฤษฉบับสมบูรณ์ ที่เผยแพร่ระหว่างปี พ.ศ. 2554 ถึง พฤษภาคม พ.ศ. 2566
 - เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)
 - ไม่สามารถเข้าถึงรายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ได้
 - ไม่มีการเปรียบเทียบผลการรักษาของยา เช่น Clinical cure, Microbiological cure, Treatment failure เป็นต้น ในการรักษาโรคหนองในและ/หรือหนองในเทียม

4. เครื่องมือประเมินคุณภาพงานวิจัยที่ใช้ : เครื่องมือ The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk for bias สำหรับวิจัยประเภท Randomized controlled trials (RCT) ⁽⁸⁾ ซึ่งเป็นการพิจารณาโอกาสเกิดอคติหรือความคลาดเคลื่อนของข้อมูลอย่างเป็นระบบในแต่ละขั้นตอนของระเบียบวิธีวิจัยของการทดลองแบบสุ่ม โดยการประเมินอาศัยความเห็นพ้องของผู้ประเมิน 3 คน ในกรณีที่ความคิดเห็นไม่ตรงกัน จะมีผู้เชี่ยวชาญ 1 ท่านเป็นผู้ตัดสิน การประเมินอคติพิจารณา ดังนี้



*YES = ความเสี่ยงต่ำ (Low risk of bias), NO = ความเสี่ยงสูง (High risk of bias), UNCLEAR = ข้อมูลไม่ชัดเจน (Unclear risk)

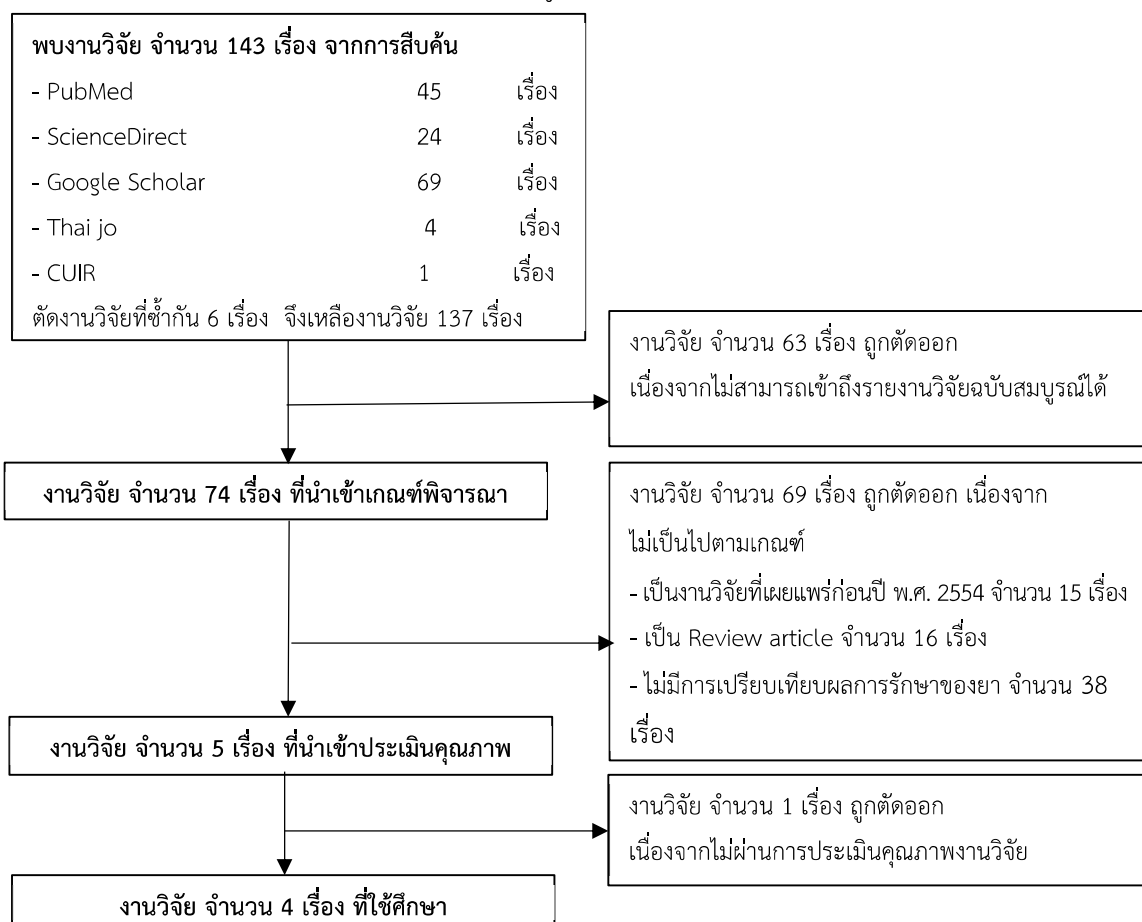
ภาพที่ 1 ภาพแสดงการประเมินคุณภาพเอกสารงานวิจัยประเภท randomized controlled trials

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลในส่วนของผลการรักษาทางคลินิก (Clinical outcome) เช่น จำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อหลังการรักษา (Clinical cure rate) ความล้มเหลวในการรักษา (Treatment failure rate, Clinical failure) อาการและอาการแสดงหลังรักษาด้วยยา (Symptoms and signs) เป็นต้น รวมทั้งพิจารณาผลการรักษาของยา (Treatment outcomes) เพื่อเปรียบเทียบผลการยับยั้ง หรือชะลอการเจริญเติบโตของเชื้อ เช่น Microbiological cure และอาการข้างเคียงจากการใช้ยา (Adverse effect) โดยใช้สถิติพรรณนาและค่าร้อยละ

ผลการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้ เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ จากงานวิจัยที่ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา Azithromycin และ Doxycycline ที่ให้ร่วมกับยา Ceftriaxone ในการรักษาโรคหนองในแท้และหนองในเทียม โดยคัดเลือกรายงานวิจัยตามคำค้นที่กำหนด ผลการสืบค้น พบงานวิจัยทั้งหมด 143 เรื่อง จาก 5 ฐานข้อมูล ได้แก่ PubMed 45 เรื่อง, ScienceDirect 24 เรื่อง, Google Scholar 69 เรื่อง, Thai Jo 4 เรื่อง และ CUIR 1 เรื่อง พบงานวิจัยซ้ำกัน จำนวน 6 เรื่อง จึงเหลืองานวิจัย จำนวน 137 เรื่อง งานวิจัย จำนวน 63 เรื่อง ถูกตัดออกเนื่องจากไม่สามารถเข้าถึงรายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ได้ เหลืองานวิจัยจำนวน 74 เรื่อง มาพิจารณาตามเกณฑ์ งานวิจัย 69 เรื่อง ถูกตัดออก เนื่องจากไม่เป็นไปตามเกณฑ์ Inclusion และ งานวิจัย จำนวน 1 เรื่อง ที่ไม่ผ่านการประเมินคุณภาพตามเกณฑ์ จึงเหลืองานวิจัยที่ใช้ในการศึกษา จำนวน 4 เรื่อง ดังแผนภูมิภาพที่ 1



ภาพที่ 2 กระบวนการคัดเลือกรายงานวิจัยที่นำมาทบทวนอย่างเป็นระบบ

การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดอคติ (Risk-of-bias assessment)⁽⁴⁾

การพิจารณาความเสี่ยงของอคติ ตาม The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk for bias พบว่า งานวิจัยประเภทการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (RCT) เรื่องที่ 1, 2, 3 และ 4 มีความเสี่ยงของอคติอยู่ในระดับต่ำ (Low risk) ในขณะที่งานวิจัยเรื่องที่ 5 มีข้อมูลไม่เพียงพอ ในประเด็นการปกปิดวิธีการดูแลรักษา ผู้เข้าร่วมโครงการ ผู้ดำเนินการวิจัยและผู้ประเมินผล (Blinding of participants, personnel and outcome assessors) เนื่องจากไม่ได้ระบุว่ามีการปกปิดหรือไม่ ซึ่งทำให้ไม่ผ่านเกณฑ์การประเมินคุณภาพงานวิจัย อาจมีอคติในการปฏิบัติต่อผู้เข้าร่วมโครงการ (Performance bias) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยประเภทการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trials; RCT)

ที่	ประเด็นการประเมินคุณภาพ	งานวิจัย ที่ 1	งานวิจัย ที่ 2	งานวิจัย ที่ 3	งานวิจัย ที่ 4	งานวิจัย ที่ 5
1	Random sequence generation (selection bias)	Y	Y	Y	Y	Y
2	Allocation concealment (selection bias)	Y	Y	Y	Y	Y
3	Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	Y	Y	Y	UNCLEAR	Y
4	Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Y	Y	Y	Y	Y
5	Selective reporting (reporting bias)	Y	Y	Y	Y	Y
6	Other bias	-	-	-	-	-

*Y = Yes (Low risk of bias), N = No (High risk of bias), UNCLEAR = Unclear risk

การรวบรวมข้อมูลงานวิจัย (Data extraction sheet)

การรวบรวมข้อมูลงานวิจัย ประกอบด้วยข้อมูลชื่อผู้แต่ง ปีที่พิมพ์ รูปแบบการศึกษา กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา และผลการศึกษา ซึ่งนำมาวิเคราะห์ผลลัพธ์งานวิจัย ได้แก่ Clinical cure พิจารณาจากกลุ่มตัวอย่างที่ไม่มีอาการ และอาการแสดงของการติดเชื้อหลังการรักษา หรือ สิ่งส่งตรวจจาก Urethral smear มาตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ พบ Polymorphonuclear leukocytes (PMNs) น้อยกว่า 5 และ Microbiological cure พิจารณาจากการตรวจวิเคราะห์การเพิ่มขยายจำนวนสารพันธุกรรมของเชื้อ *Chlamydia Trachomatis*, ด้วยวิธี Nucleic acid amplification test (NAATs) ให้ผลเป็นลบ (Negative)

Study Characteristics

งานวิจัยจำนวน 4 เรื่อง เป็นประเภทการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (RCT) โดยมีเกณฑ์คัดเข้ากลุ่มตัวอย่างคือ เพศชาย อายุระหว่าง 12-45 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อ *Chlamydia Trachomatis*

ทั้งที่มีและไม่มีอาการ ตรวจวิเคราะห์การเพิ่มขยายจำนวนสารพันธุกรรมของเชื้อ *Chlamydia Trachomatis*, ด้วยวิธี Nucleic acid amplification test (NAATs) ให้ผลเป็นบวก และ/หรือ เก็บสิ่งส่งตรวจจาก Urethral smear มาตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์พบ Polymorphonuclear leukocytes (PMNs) มากกว่า เท่ากับ 5 เกณฑ์ การคัดออกคือ มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม Tetracycline หรือกลุ่ม Macrolides, ได้รับยาปฏิชีวนะที่อาจส่งผลต่อเชื้อ *Chlamydia Trachomatis* ในช่วง 2-3 สัปดาห์ที่ผ่านมา และมีโรคติดเชื้ออื่นร่วมที่ต้องได้รับยาปฏิชีวนะ หรือป่วยเป็นโรคติดเชื้ออื่นที่รุนแรง ติดตามผลการรักษามากกว่าหรือเท่ากับ 4 สัปดาห์ โดยมีผลลัพธ์หลักของการวิจัย (Primary outcome) เป็น Clinical cure จำนวน 2 เรื่อง^(5, 6), Microbiological cure จำนวน 3 เรื่อง^(5, 6, 7) และ Treatment failure จำนวน 2 เรื่อง^(5, 6)

ตารางที่ 2 แสดงงานวิจัยที่ใช้ศึกษา

ลำดับ	ผู้แต่ง (ปี)	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	ติดตามที่	ผลการศึกษา (Doxycycline: Azithromycin)		
					Clinical cure	Microbiological cure	Treatment failure
1	Dombrowski, et al., (2021)	RCT	เพศชาย อายุ 18 ปี ขึ้นไป จำนวน 177 คน	4 สัปดาห์	-	91% : 71% (ITT)	-
2	Schwebke JR, et al., (2011)	RCT	เพศชาย อายุ 16-45 ปี จำนวน 305 คน	2-3 สัปดาห์ 5-7 สัปดาห์	74.5% : 68.6% 49% : 43.6%	-	5.2 : 22.6
3	Manhart E. et al., (2013)	RCT	เพศชาย 16 ปีขึ้นไป จำนวน 606 คน	3 สัปดาห์ 5 สัปดาห์	76.2% : 79.6%	C. trachomatis 90.0% : 86.3% M. genitalium 29.6% : 39.5% U. urealyticum 69.1% : 75.0%	18 : 17 39 : 36
4	Lau W. et al., (2021)	RCT	เพศชาย 16 ปีขึ้นไป จำนวน 314 คน	4 สัปดาห์	-	C. trachomatis 92.4% : 95.5%	-

จากวัตถุประสงค์ของการวิจัย เพื่อเปรียบเทียบ Clinical cure, Treatment failure และ Adverse effect ของยา Azithromycin และ Doxycycline ที่ให้ร่วมกับยา Ceftriaxone ในการรักษาโรคหนองในแท้และหนองในเทียม และเปรียบเทียบ Microbiological cure ของยา Azithromycin และ Doxycycline ที่มีต่อเชื้อก่อโรคหนองในเทียม

ผลการเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาแสดงรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. เพื่อเปรียบเทียบ Clinical cure, Treatment failure และ Adverse effect ของยา Azithromycin และ Doxycycline ที่ให้ร่วมกับยา Ceftriaxone ในการรักษาโรคหนองในแท้และหนองในเทียม

- Clinical cure

จากการทบทวนงานวิจัย พบงานวิจัย 2 เรื่อง ศึกษาเปรียบเทียบผลของยา Azithromycin 1 gm กินครั้งเดียว กับ Doxycycline 100 mg กินวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน ในการรักษาโรคหนองในเทียม ที่มีผลลัพธ์หลักของการวิจัย (Primary outcome) เป็น Clinical cure ได้แก่ งานวิจัยของ Schwebke⁽⁵⁾ และ Manhart⁽⁶⁾ ซึ่งทั้งสองงานวิจัย มีกลุ่มตัวอย่างเป็นเพศชาย อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 16 ปี เมื่อติดตามผลการรักษาที่ 3 สัปดาห์หลังการให้ยาพบว่า Clinical cure อยู่ในช่วง 68.6% ถึง 79.6% และ 74.5 ถึง 76.2% ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา Azithromycin และ Doxycycline ตามลำดับ และจากการศึกษาของ Schwebke พบว่า การให้ยา Tinidazole 2 gm กินครั้งเดียว ร่วมกับ Doxycycline หรือ Azithromycin ไม่ได้เพิ่ม Clinical cure อย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษาของ Schwebke และ Manhart สรุปได้ว่า Doxycycline มีประสิทธิภาพดีกว่า Azithromycin ในการยับยั้งเชื้อ *Chlamydia trachomatis* ในขณะที่ Azithromycin มีประสิทธิภาพดีกว่า Doxycycline ในการยับยั้งเชื้อ *Mycoplasma genitalium*

- Treatment failure

จากการทบทวนงานวิจัย พบงานวิจัย 2 เรื่อง ได้แก่ งานวิจัยของ Schwebke และ Manhart ที่ศึกษา Treatment failure ของยา Azithromycin 1 gm กินครั้งเดียว กับ Doxycycline 100 mg กินวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน ในการรักษาโรค Nongonococcal Urethritis พบว่า Treatment failure อยู่ในช่วง 5.2 - 39.0% และ 17.0-36.0% ในกลุ่มที่ได้รับ Doxycycline และ Azithromycin ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบงานวิจัย 1 เรื่อง ของ Geisler ศึกษาเปรียบเทียบ Treatment failure ของยา Azithromycin 1 gm กินครั้งเดียว กับ Doxycycline 100 mg กินวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน ในการรักษาการติดเชื้อ *Chlamydia trachomatis* ที่ระบบทางเดินปัสสาวะ และการสืบพันธุ์ พบว่า Treatment failure ที่ 4 สัปดาห์ เท่ากับ 0, 3.20% และที่ 5 สัปดาห์ เท่ากับ 0, 3.90% ในกลุ่มที่ได้รับ Doxycycline และ Azithromycin ตามลำดับ

- Adverse effect

อาการไม่พึงประสงค์ ที่เกิดจากยาที่พบในกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา ได้แก่ คลื่นไส้ ปวดท้อง ท้องเสีย อาเจียน จำนวน 98 ราย (33.80%) และ 134 ราย (45.10%) ในกลุ่มที่ได้รับ Doxycycline และ Azithromycin ตามลำดับ⁽⁵⁾

2. เพื่อเปรียบเทียบ Microbiological cure ของยา Azithromycin และ Doxycycline ที่มีต่อเชื้อก่อโรคหนองในเทียม

จากการทบทวนงานวิจัย พบงานวิจัย 4 เรื่อง ได้แก่ Schwebke⁽⁵⁾, Manhart⁽⁶⁾, Dombrowski⁽⁷⁾ และ Lau⁽⁸⁾ ศึกษาผลลัพธ์ Microbiological cure ต่อเชื้อ *Chlamydia trachomatis* รายงาน Microbiological cure อยู่ในช่วง 74.0% ถึง 95.5% และ 90.0% ถึง 100% ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา Azithromycin และ Doxycycline ตามลำดับ และมีการวิจัย จำนวน 2 เรื่อง ได้แก่ Schwebke และ Manhart ที่ศึกษา Microbiological cure ต่อเชื้อ *Mycoplasma genitalium* และ *Ureaplasma urealyticum* ซึ่งผลการวิจัยพบว่า Microbiological cure ต่อเชื้อ *Mycoplasma genitalium* อยู่ในช่วง 39.5% ถึง 75.0% และ 29.6% ถึง 69.1% ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา Azithromycin และ Doxycycline ตามลำดับ ในขณะที่ Microbiological cure ต่อเชื้อ *Ureaplasma urealyticum* เท่ากับ 75.0% และ 69.1% ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา Azithromycin และ Doxycycline ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า Azithromycin มีประสิทธิภาพดีกว่า Doxycycline ในการยับยั้งเชื้อ *Mycoplasma genitalium* และ *Ureaplasma urealyticum*

3. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ Ceftriaxone เดี่ยว (Monotherapy) กับ Ceftriaxone ที่ให้ร่วมกับ Azithromycin หรือ Doxycycline (Dual therapy) ในการรักษาโรคหนองในแท้

จากการสืบค้นพบงานวิจัยที่ศึกษาการใช้ Doxycycline หรือ Azithromycin ร่วมกับ Ceftriaxone ในการรักษาโรคหนองในแท้อย่างจำกัด พบงานวิจัยของ Aoki⁽⁹⁾ ศึกษาเปรียบเทียบการให้ Ceftriaxone เดี่ยว (Monotherapy) กับ Ceftriaxone ที่ให้ร่วมกับ Azithromycin หรือ Doxycycline (Dual therapy) ในการรักษา Extragenital Gonorrhea พบว่า Efficacy against เท่ากับ 98.1% และ 95.5% ในกลุ่ม Monotherapy และ Dual therapy ตามลำดับ ทั้งนี้ยังพบรายงานผู้ป่วยของ Singh⁽¹⁰⁾ ศึกษาความล้มเหลวในการรักษาโรคหนองในด้วยยาในกลุ่ม Cephalosporins ชนิดรับประทานและชนิดฉีดแบบ Monotherapy กับแบบ Dual therapy พบว่า ยังพบเชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* ถึง 13 ตัวอย่าง ในสารคัดหลั่งที่เก็บจากกลุ่มที่ได้รับยา Cefixime 400 mg รับประทานครั้งเดียวไปแล้วอย่างน้อย 72 ชั่วโมง และพบ 1 ตัวอย่างในกลุ่มที่ได้รับยา Cefixime 800 mg รับประทานครั้งเดียว ในขณะที่ไม่พบเชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* ในสารคัดหลั่งของกลุ่มที่ได้รับยา Cefixime หรือ Ceftriaxone ร่วมกับ Azithromycin หรือ Doxycycline (Dual therapy) การศึกษานี้สรุปว่า การใช้ยาในกลุ่ม extended spectrum cephalosporin เช่น Cefixime ร่วมกับ azithromycin หรือ doxycycline มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการให้ยา ceftriaxone monotherapy ในการรักษาโรคหนองใน นอกจากนี้ยังพบงานวิจัยของ Savaris⁽¹¹⁾ และคณะศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา Ceftriaxone ร่วมกับ Azithromycin กับการให้ยา Ceftriaxone ร่วมกับ Doxycycline ในการรักษาโรคอุ้งเชิงกรานอักเสบ (Pelvic Inflammatory Disease) ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อ *Chlamydia trachomatis* และ *Neisseria gonorrhoeae* ผลการศึกษา พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง สองกลุ่มตัวอย่าง ซึ่ง Clinical cure เท่ากับ 98.2% และ 85.7% ในกลุ่มที่ได้รับ Azithromycin และ Doxycycline ตามลำดับ ซึ่งการศึกษานี้สรุปว่า การให้ยา Ceftriaxone ร่วมกับ Azithromycin 1 gm ต่อสัปดาห์เป็นเวลา 2 สัปดาห์ มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการให้ยา Ceftriaxone ร่วมกับ Doxycycline 100 mg กินวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน ในการรักษาโรคอุ้งเชิงกรานอักเสบชนิดไม่รุนแรง

อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

จากการทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา Azithromycin และ Doxycycline ที่ให้ร่วมกับยา Ceftriaxone ในการรักษาโรคหนองในแท้และหนองในเทียม พบว่า กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ Doxycycline มี Clinical cure และ Microbiological cure สูงกว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ Azithromycin ในการรักษาโรคหนองในเทียมที่เกิดจากเชื้อ *Chlamydia trachomatis* ในขณะที่กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ Azithromycin มี Microbiological cure สูงกว่ากลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ Doxycycline ในการยับยั้งเชื้อ *Mycoplasma genitalium* และ *Ureaplasma urealyticum* เมื่อพิจารณา Treatment failure ของยาทั้งสองในการรักษาโรค Nongonococcal Urethritis ที่เกิดจากเชื้อ *Chlamydia trachomatis* เมื่อติดตามที่ 4-5 สัปดาห์ หลังให้ยา พบว่า กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ Azithromycin มี Treatment failure สูงกว่า กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ Doxycycline สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาทั้งสองที่พบได้ ได้แก่ คลื่นไส้ ปวดท้อง ท้องเสีย อาเจียน เป็นต้น สำหรับการใช้ยา Azithromycin และ Doxycycline ร่วมกับยา Ceftriaxone ในการรักษาโรคหนองในแท้และหนองในเทียม พบว่า การศึกษายังมีอย่างจำกัด พบบางงานวิจัยที่เปรียบเทียบการให้ยาแบบ Ceftriaxone เดี่ยว (Monotherapy) กับ Ceftriaxone ที่ให้ร่วมกับ Azithromycin หรือ Doxycycline (Dual therapy) ในการรักษา Extragenital Gonorrhea พบว่า Efficacy against เท่ากับ 98.1% และ 95.5% ในกลุ่ม Monotherapy และ Dual therapy ตามลำดับ⁽⁹⁾ และพบบางงานวิจัยที่เกี่ยวข้องซึ่งสามารถนำผลการศึกษามาใช้วิเคราะห์ร่วมกันได้เป็นงานวิจัยที่ศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา Ceftriaxone ร่วมกับ Azithromycin กับการให้ยา Ceftriaxone ร่วมกับ Doxycycline ในการรักษาโรคอุ้งเชิงกรานอักเสบ (Pelvic Inflammatory Disease) ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อ *Chlamydia trachomatis* และ *Neisseria gonorrhoeae* พบว่า Azithromycin มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ Doxycycline เมื่อให้ร่วมกับ Ceftriaxone ในการรักษาโรคอุ้งเชิงกรานอักเสบ ชนิดไม่รุนแรง⁽¹¹⁾

จากการสืบค้นข้อมูลการศึกษาวิจัยประเภท Randomized controlled trials และนำมาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบครั้งนี้ ได้ข้อสรุปว่า Doxycycline มีประสิทธิภาพมากกว่า Azithromycin สำหรับการให้ร่วมกับยา Ceftriaxone ในการรักษาโรคหนองในแท้และหนองในเทียม เนื่องจาก Doxycycline มี Clinical cure และ Microbiological cure ที่สูงกว่า Azithromycin สำหรับเชื้อ *Chlamydia trachomatis* ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคส่วนใหญ่ของหนองในเทียม และ Doxycycline ยังมี Treatment failure ต่ำกว่า Azithromycin ในการรักษาโรคหนองในเทียม ในทางปฏิบัติมักไม่มีการวินิจฉัยแยกโรกระหว่างหนองในแท้และหนองในเทียม รวมทั้งปัญหาการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* ที่มากขึ้นจึงใช้ยาาร่วมกัน 2 ชนิด (Dual therapy) ในการรักษาโรคหนองในแท้และการรักษาโรคหนองในเทียมร่วมด้วย คือ Ceftriaxone ร่วมกับ Azithromycin หรือ Doxycycline อาการข้างเคียงที่อาจพบได้จากยา เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เป็นต้น ซึ่งงานวิจัยทั้งหมดที่ทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้เป็นงานวิจัยของต่างประเทศ ทำให้ประสิทธิภาพของยาในคนไทย อาจมีความแตกต่างกันเล็กน้อย เนื่องจากความแตกต่างของประชากรที่ศึกษา (Clinical heterogeneity) รวมถึงปัจจัยแทรกแซงที่แตกต่างกันทั้งที่ควบคุมได้และควบคุมไม่ได้ รวมทั้งมีงานวิจัยบางส่วนที่ไม่สามารถเข้าถึงฉบับสมบูรณ์ได้จึงไม่ได้นำมาใช้ในการศึกษา อย่างไรก็ตามการเลือกใช้ยาควรคำนึงถึงข้อจำกัดของการใช้ยา

ของผู้ป่วย เช่น ตั้งครรภ์ หรือแพ้ยากลุ่ม Tetracycline และในกรณีผู้ป่วยและคู่สมรสมีความร่วมมือในการใช้ยาต่ำ สามารถใช้ยา Azithromycin ซึ่งสะดวกต่อการบริหารยามากกว่า Doxycycline เพื่อเพิ่ม Compliance ในยาของผู้ป่วยให้การดูแลรักษาโรคหนองในแท้และหนองในเทียมมีประสิทธิภาพและลดการกลับเป็นซ้ำของโรค

ข้อเสนอแนะ

1. สามารถนำผลการศึกษาที่ได้ไปใช้เป็นแนวทางในการดูแลรักษาโรคหนองในแท้และหนองในเทียมที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพและลดการกลับเป็นซ้ำ ในผู้มารับบริการและคู่สมรส
2. สามารถใช้งานวิจัยที่ศึกษาเป็นแนวทางในการพัฒนางานวิจัยที่เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วย
3. ควรมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาดังกล่าวในผู้ป่วยคนไทยมากขึ้น
4. ควรมีการศึกษา RCT ของการให้ยา Doxycycline หรือ Azithromycin ร่วมกับยา Ceftriaxone ในการรักษาโรคหนองในมากขึ้น เพื่อนำผลการศึกษาที่ได้ไปใช้ประโยชน์ในการพัฒนาสูตรยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย
5. ควรทำการศึกษาต่อยอดงานวิจัยที่มีผลลัพธ์หลักเหมือนกัน (pool effect size) ด้วยการวิเคราะห์ Meta-analysis

กิตติกรรมประกาศ

ในงานวิจัยฉบับนี้ สำเร็จลุล่วงได้อย่างสมบูรณ์ ด้วยความกรุณาอย่างยิ่ง จากแพทย์หญิงลานทิพย์ เหาบัตย์ รองผู้อำนวยการสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 6 จังหวัดชลบุรี ได้สละเวลาอันมีค่าแก่คณะผู้วิจัย เพื่อให้คำปรึกษา ตลอดจนตรวจทานแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ จนกระทั่งงานวิจัยฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ลุล่วงได้ด้วยดี คณะผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ ที่นี้

ขอขอบคุณ ผศ.ดร.ภก.สุริยน อู่ตระกูล ผู้ช่วยศาสตราจารย์สาขาเภสัชกรรมคลินิก สำนักวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์ ที่สนับสนุนการดำเนินงาน ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ ทำให้การศึกษาในครั้งนี้ สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ขอขอบคุณเพื่อนร่วมงานทุกคน ที่อำนวยความสะดวกและช่วยเหลือในการทำวิจัยครั้งนี้ สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยหวังว่างานวิจัยฉบับนี้ คงเป็นประโยชน์สำหรับหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง และผู้ที่สนใจศึกษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. กองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค. ระบบรายงานการเฝ้าระวังโรค ๕๐๖ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: กองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2565. [เข้าถึงเมื่อ 1 ตุลาคม 2565]. เข้าถึงได้จาก: <http://doe.moph.go.th/surdata/index.php>
2. Rossaphorn.k, Supachoke K. Treatment guidelines for Gonococcal, 2019 Division of AIDS and STIs, Department of Disease Control [Internet]. Bangkok: AKSORN GRAPHIC AND DESIGN PUBLISHING; 2019 [cited 2023 Mar 15]. Available from: http://utoapp.moph.go.th/e_doc/views/uploads/5e4cbc41b41a702413010285f714b066770cc26dc5677-779.pdf

3. St Cyr S, Barbee L, Workowski KA, Bachmann LH, Pham C, Schlanger K, et al. Update to CDC's treatment guidelines for gonococcal infection, 2020 [Internet]. [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6950a6>
4. สถาบันวิจัยและประเมินผลเทคโนโลยีทางการแพทย์. คู่มือการประเมินคุณภาพเอกสารงานวิจัย. [อินเทอร์เน็ต]. 2562. [เข้าถึงเมื่อ 15 มีนาคม 2566]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.imrta.dms.moph.go.th/imrta/images/doc20190110.pdf>
5. Schwebke JR, Rompalo A, Taylor S, Seña AC, Martin DH, Lopez LM, et al. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens - a randomized clinical trial. Clin Infect Dis 2011;52(2):163-70.
6. Manhart LE, Gillespie CW, Lowens MS, Khosropour CM, Colombara DV, Golden MR, et al. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: A randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2013;56(7):934-42.
7. Dombrowski JC, Wierzbicki MR, Newman LM, Powell JA, Miller A, Dithmer D, et al. Doxycycline Versus Azithromycin for the treatment of rectal chlamydia in men who have sex with men: A randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2021;73(5):824-31.
8. Lau A, Kong FYS, Fairley CK, Templeton DJ, Amin J, Phillips S, et al. Azithromycin or Doxycycline for asymptomatic rectal *Chlamydia trachomatis*. N Engl J Med 2021;384(25):2418-27.
9. Aoki T, Mizushima D, Takano M, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, et al. Efficacy of 1 g Ceftriaxone monotherapy compared to dual therapy with Azithromycin or Doxycycline for treating extragenital gonorrhea among men Who have sex with men. Clin Infect Dis 2021;73(8):1452-58.
10. Singh AE, Gratrix J, Martin I, Friedman DS, Hoang L, Lester R, et al. Gonorrhea treatment failures with oral and injectable expanded spectrum cephalosporin monotherapy vs dual therapy at 4 canadian sexually transmitted infection clinics, 2010-2013. Sex Transm Dis 2015;42(6):331-6.
11. Savaris RF, Teixeira LM, Torres TG, Edelweiss MI, Moncada J, Schachter J. Comparing Ceftriaxone Plus Azithromycin or Doxycycline for pelvic inflammatory disease. [Internet]. 2007 [cited 2023 Aug 7]; 110(1):53-60. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2007/07000/Comparing_Ceftriaxone_Plus_Azithromycin_or.11.aspx