



А.С. Лопатин

COMPENDIUM

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

заболеваний уха,
горла и носа

2-е издание



Москва
Издательство «Литтерра»
2020

Оглавление

Список сокращений	6
Список условных обозначений	8
Предисловие	9
РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	11
Глава 1. Антибиотики	12
Группа пенициллинов	13
Группа цефалоспоринов	30
Макролиды	48
Группа хинолонов /фторхинолонов	57
Группа аминогликозидов	68
Группа карбапенемов	75
Глава 2. Противогрибковые лекарственные средства	80
Глава 3. Деконгестанты — адrenomиметики	87
Глава 4. Глюкокортикоиды	95
Глюкокортикоиды для интраназального применения	102
Глава 5. Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства	111
Глава 6. Антигистаминные средства	121
Антигистаминные препараты I поколения	125
Антигистаминные препараты II поколения	132
Антигистаминные препараты II поколения (активные метаболиты)	136
Антигистаминные средства для местного применения	139
Глава 7. Стабилизаторы мембран тучных клеток	143
Глава 8. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов	146
Глава 9. Топические средства для лечения заболеваний верхних дыхательных путей и уха	150
Средства для лечения ринитов и риносинуситов ..	151
Средства для лечения заболеваний глотки и гортани	157

Средства для лечения заболеваний наружного и среднего уха	163
Глава 10. Ирригационная терапия	178
Методики и устройства для ирригационной терапии	178
Глава 11. Кровоостанавливающие средства (гемостатики)	184
Глава 12. Муколитики и отхаркивающие средства	194
Муколитики	195
Отхаркивающие средства	201
Глава 13. Гистаминомиметики	204
Глава 14. Ноотропные средства	207
Глава 15. Антиоксиданты и антигипоксанты	213
Глава 16. Метаболические стимуляторы	219
Глава 17. Лекарственные средства, влияющие на микроциркуляцию, ангиопротекторы	221
Глава 18. Антиагреганты	225
Глава 19. Витамины, витаминоподобные и минералсодержащие средства	232
Глава 20. Плазмозаменители	237
РАЗДЕЛ II. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ..	239
Глава 21. Фурункул носа	240
Глава 22. Ринит	245
Аллергический ринит	247
Инфекционный ринит	273
Вазомоторный ринит	281
Атрофический ринит	287
Глава 23. Риносинусит	292
Острый и рецидивирующий острый риносинусит	294
Хронический риносинусит	323
Полипозный риносинусит	341
Глава 24. Носовое кровотечение	354
Глава 25. Ангина и острый фарингит	364
Глава 26. Паратонзиллит и паратонзиллярный абсцесс	377
Глава 27. Хронический тонзиллит	382
Глава 28. Хронический фарингит	389

Глава 29. Аденоиды и аденоидит	393
Глава 30. Эпиглоттит	400
Глава 31. Острый ларингит	408
Глава 32. Хронический ларингит	415
Глава 33. Стеноз гортани	428
Глава 34. Наружный отит и отомикоз	443
Глава 35. Острый средний отит	455
Глава 36. Хронический гнойный средний отит	472
Глава 37. Экссудативный средний отит	481
Глава 38. Сенсоневральная тугоухость	494
Глава 39. Болезнь Меньера	508
Глава 40. Шум в ушах	518

Глава 2

Противогрибковые лекарственные средства

Указатель описаний ЛС

Полиеновые антибиотики

Амфотерицин В

Леворин

Микогептин

Натамицин

Нистатин

Азолы

Бифоназол

Бутоконазол

Вориконазол

Изоконазол

Итраконазол

Кетоконазол

Клотримазол

Миконазол

Оксиконазол

Флуконазол

Эконазол

Эхинокандины

Каспофунгин

Аллиламины

Тербинафин

В клинической медицине применяют около 50 природных и синтетических противогрибковых ЛС, которые относятся к 14 фармакологическим группам. Для терапии микозов в оториноларингологии чаще всего используются полиеновые антибиотики, азолы, эхинокандины, аллиламины.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Полиеновые антибиотики (нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В, микогептин) относятся к природным соединениям. По химической структуре полиены подразделяются на тетраены (натамицин) и гептаены (амфотерицин В, нистатин, леворин, микогептин). Системное действие оказывают амфотерицин В и, отчасти, микогептин. Полиены в низких концентрациях оказывают фунгистатическое действие, в высоких — фунгицидное. Противогрибковый эффект обусловлен необратимым

связыванием ЛС с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, повышению проницаемости, потере ионов и других низкомолекулярных водорастворимых веществ цитоплазмы, снижению рН, коагуляции цитоплазмы и гибели клетки.

Азолы включают синтетические антимикотики для системного и местного применения. Их подразделяют на имидазолы трех поколений и триазолы. Из имидазолов 3-го поколения — кетоконазол, а из триазолов — флуконазол, итраконазол и вориконазол предназначены для системного применения. Азолы обладают фунгистатическим эффектом. Они подавляют синтез эргостерина клеточной мембраны грибов путем ингибирования зависимой от цитохрома Р450 реакции деметилирования. Вторичная резистентность грибов при использовании азолов наблюдается редко. Однако при длительном применении (например, при лечении кандидозного стоматита, фарингита и эзофагита у ВИЧ-инфицированных больных на поздних стадиях) к азолам постепенно развивается устойчивость.

Механизм действия *эхинокандинов* связан с блокадой синтеза составного компонента клеточной стенки грибов, что приводит к нарушению ее образования и повреждению именно грибковых клеток. *Аллиламины* оказывают фунгицидное действие, однако в отношении отдельных видов грибов оно может быть фунгистатическим. Представитель этой группы тербинафин активен в отношении практически всех патогенных для человека грибов, но особенно — мицелиальных форм рода *Candida*, патогенных дрожжей, плесневых грибов, красного трихофитона и питириаза.

Полиены практически не всасываются с поверхности кожи и из ЖКТ. Так, при пероральном приеме *нистатина* биодоступность составляет 3–5%, а фунгистатическая концентрация в крови обнаруживается лишь при использовании очень больших доз. При приеме внутрь полиены почти полностью выводятся с калом в неизмененном виде. При внутривенном введении амфотерицина В в дозе 0,5–1 мг / кг его концентрация в крови достигает 1,5–3 мкг / мл

и сохраняется на данном уровне 6–8 ч, затем медленно снижается.

Таблица 2.1. Основные фармакокинетические параметры противогрибковых ЛС для системного применения

Название группы	Биодоступность	$T_{1/2}$, ч	Связывание с белками плазмы, %	Экскреция
Полиены	Низкая (пероральные не всасываются)	24–96 ч при регулярном применении до 15–49 сут	На 90–95% связываются с бета-липопротеинами	Почками в неизмененном виде
Азолы	75–100%, зависит от приема пищи	10–20–45 ч	До 93% для миконазола	Печенью Флуконазол — почками, 80–90% в неизмененном виде
Эхинокандины	Перорально менее 1%, в/в до 97%	9–13 ч	До 97%	С мочой около 30%, с калом 41% в виде метаболитов
Аллиламины	Внутрь, около 40%	Терминальная фаза до 400 ч	До 99%	С мочой около 70%

Амфотерицин В проходит через плаценту, но не проникает в материнское молоко. Миконазол может применяться не только местно, но также внутрь и внутривенно капельно, через ГЭБ проходит плохо. Терапевтическая концентрация в крови поддерживается 4–6 ч. $T_{1/2}$ — 24 ч. Флуконазол, в отличие от других пероральных антимикотиков, является гидрофильным соединением. Кетоконазол и итраконазол применяются наружно или внутрь, флуконазол и вориконазол — внутрь или внутривенно. Кетоконазол, флуконазол и итраконазол хорошо всасываются в ЖКТ. Каспофунгин применяется только парентерально, так как биодоступность при пероральном приеме не более 1%. Период его полувыведения 9–13 ч, что позволяет вводить препарат 1 раз в сутки. Терби-

нафин при пероральном приеме быстро всасывается из ЖКТ, подвергается эффекту первого прохождения через печень, чем и объясняются показатели биодоступности (**табл. 2.1**). Максимальная концентрация достигается через 2 ч после приема. Препарат хорошо проходит через гистогематические барьеры и накапливается в тканях.

Место в терапии

Основная область применения противогрибковых ЛС в оториноларингологии — это использование топических форм в виде мазей и растворов при грибковых заболеваниях наружного и среднего уха, реже — глотки и гортани. Роль в терапии отомикозов, так же как и особенности фармакокинетики этих ЛС, описаны в разделе «Топические ЛС для лечения заболеваний наружного и среднего уха». Системная антимикотическая терапия в оториноларингологии изучена в основном в аспекте лечения грибковых заболеваний носа и околоносовых пазух (ОНП). Долгое время в этой ситуации использовались внутривенные вливания высоких доз амфотерицина. В проспективных исследованиях показана эффективность итраконазола при инвазивных микозах полости носа и ОНП. В случае резистентности к итраконазолу его можно с успехом заменить вориконазолом, который является препаратом выбора в лечении хронических инвазивных грибковых РС. Другим вариантом эмпирической противогрибковой терапии является каспофунгин. Его эффективность доказана в проспективном исследовании при совместном использовании с вориконазолом в лечении инвазивных грибковых РС.

Возможная роль грибов в патогенезе ХРС обсуждалась в последние годы. Существует ряд пилотных исследований, в которых была показана определенная польза от назначения системных антимикотиков (флуконазола, итраконазола) при лечении ХРС, в том числе и для предотвращения раннего рецидива полипозного риносинусита (ПРС) после хирургического вмешательства. Однако

в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании не отмечен эффект от назначения тербинафина при ПРС. В свете гипотетической грибковой этиологии ХРС популярность приобрел метод промывания ОНП раствором амфотерицина. Контролируемые исследования эффективности данного метода дали противоречивые результаты, в большинстве этих работ не удалось показать преимуществ амфотерицина перед плацебо. Существует мнение, что системные антимикотики могут быть назначены при неэффективности адекватно проведенных курсов топической терапии. Миконазол иногда назначают внутрь при кандидозе полости рта, глотки и ЖКТ.

Переносимость, побочные эффекты

Полиены: при назначении внутрь отмечаются расстройства ЖКТ (боли в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея) и аллергические реакции (сыпь, зуд, лихорадка, синдром Стивенса–Джонсона). Микогептин может вызывать диспепсические явления, головную боль, головокружение, нарушение функции почек, кожные сыпь и зуд. *Амфотерицин В* при внутривенном введении и амфоглюкамин характеризуются выраженной токсичностью. Возможны многочисленные побочные эффекты со стороны ЖКТ, мочевыделительной, сердечно-сосудистой, нервной системы, крови и органов дыхания, а также аллергические реакции. *Амфотерицин В липосомальный* в 50 раз менее токсичен. В клинических исследованиях побочные эффекты при использовании липосомального амфотерицина В отмечались у 48–50% больных против 90% у пациентов, получавших обычную лекарственную форму этого антибиотика.

Азолы: среди азолов системного действия наименее токсичным является флуконазол. *Итраконазол* и *кетоназол* могут вызывать гиперкреатининемию, оказывать гепатотоксическое действие, снижать биосинтез ГКС и половых гормонов. *Миконазол* при приеме внутрь может вызывать тошноту, диарею, аллергические реакции,

при внутривенном введении — тромбофлебиты, озноб, кожную сыпь, анорексию, тошноту и диарею.

Эхинокандины: сообщалось о гистаминопосредованных симптомах, таких как сыпь ($\geq 2\%$), отек лица, зуд, ощущение жара, бронхоспазм; известны случаи развития анафилаксии после введения каспофунгина.

Аллиламины: тербинафин вызывает боли в эпигастриальной области, тошноту, диарею, холестаз; под его влиянием снижается аппетит, нарушаются вкусовые ощущения.

Противопоказания

Полиены: абсолютное противопоказание — гиперчувствительность. Относительные: острые желудочно-кишечные заболевания негрибковой этиологии, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, активный гепатит, цирроз печени, нарушения функции печени и почек, сахарный диабет, беременность, кормление грудью. **Азолы** системного действия противопоказаны при тяжелых нарушениях функций печени (итраконазол и кетоконазол), беременности (итраконазол, вориконазол и кетоконазол), кормлении грудью, в детском возрасте (итраконазол). При гиперчувствительности, выраженной почечной и печеночной недостаточности, заболеваниях крови противопоказано применение *тербинафина*, его не применяют при беременности, грудном вскармливании, у детей до 3 лет.

Предостережения

Использование амфотерицина В на всех сроках беременности возможно только по жизненным показаниям. У людей пожилого возраста, пациентов с заболеваниями печени или почек риск токсических эффектов амфотерицина В повышен. У больных с почечной недостаточностью требуется коррекция режима дозирования флуконазола в зависимости от клиренса эндогенного

креатинина. Следует избегать применения кетоконазола у беременных женщин, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций. Он является эмбриотоксичным (в исследованиях на животных показано нарушение процессов оссификации костей).

Глава 3

Деконгестанты — адреномиметики

Указатель описаний ЛС

Деконгестанты для топического применения

Инданазолин **
Ксилометазолин
Нафазолин
Оксиметазолин
Тетризолин
Туаминогептан*
Фенилэфрин

Эпинефрин
Эфедрин

Деконгестанты для системного применения

Псевдоэфедрин
Фенилпропаноламин**
Фенилэфрин
Эфедрин

Сосудосуживающие ЛС (деконгестанты, вазоконстрикторы) являются наиболее популярными средствами лечения острого и хронического насморка. Они делятся на две основные группы: для системного и для топического применения, причем некоторые из них (фенилэфрин, эпинефрин, эфедрин и др.) могут использоваться как в виде ЛС для местного применения (носовые капли, аэрозоли), так и системно. Системные деконгестанты, как правило, применяются не самостоятельно, а входят в состав комбинированных ЛС для лечения простудных заболеваний.

Механизмы действия и фармакологические эффекты

Деконгестанты принимают участие в регуляции тонуса кровеносных сосудов, причем в первую очередь их действие направлено на ткани с интенсивным кровоснабжением, имеющие богатую симпатическую иннервацию, в частности слизистую оболочку полости носа. Действие деконгестантов на клеточном уровне в основном обусловлено активацией аденилатциклазы внутренней поверхности клеточной мембраны, повышением уровня внутриклеточного цАМФ и входением в клетку ионов кальция.

Этот механизм является ключевым в реализации возбуждения адренорецепторов. По механизму действия деконгестанты являются адреномиметиками и действуют преимущественно на α -адренорецепторы, причем большая часть топических деконгестантов — это селективные α_2 -адреномиметики. В отличие от них, системные деконгестанты вызывают менее специфический эффект, действуя на α_1 -, α_2 - и β_2 -адренорецепторы. Разные ЛС могут селективно действовать на α_1 - либо на α_2 -рецепторы. Например, эпинефрин способен непосредственно стимулировать и α_1 , и α_2 , и даже β -адренорецепторы, эфедрин также действует на все эти рецепторы, но в основном за счет увеличения продукции норадреналина. Классификация сосудосуживающих препаратов по механизму действия представлена в **табл. 3.1**. Отдельные деконгестанты различаются по выраженности и продолжительности сосудосуживающего действия. По действию на кровоток в слизистой оболочке носа и на размеры носовых раковин активность оксиметазолина, норадреналина и адреналина примерно одинакова, но все эти ЛС оказались активнее фенилэфрина. Фенилэфрин — единственное из доступных в настоящее время ЛС в этой группе, обладающее селективным агонизмом к α_1 -адренорецепторам. Он обладает мягким вазоконстрикторным эффектом и не вызывает значительного уменьшения кровотока в слизистой оболочке носа, поэтому лечебный эффект фенилэфрина менее выражен и менее продолжителен, чем у α_2 -адреномиметиков.

Фармакокинетика

Нанесенные на слизистую оболочку полости носа растворы эпинефрина и эфедрина интенсивно всасываются и попадают в системный кровоток, оказывая резорбтивное действие. Эти ЛС метаболизируются в печени и других тканях при участии моноаминоксидазы (МАО) и катехол-О-метилтрансферазы и выводятся почками. Период полувыведения ($T_{1/2}$) эпинефрина составляет

1–2 мин, эфедрина — около 3 ч, но при повышении рН мочи он может удлиняться до 6 ч. У деконгестантов, предназначенных для топического применения (ксилометазолин, оксиметазолин и др.) и обладающих низкой биодоступностью, лишь незначительная часть введенного в полость носа ЛС всасывается со слизистой оболочки и попадает в системный кровоток. Исключение составляет нафазолин, который, по-видимому, обладает существенным резорбтивным действием, однако сведения о его биодоступности и концентрациях в сыворотке крови отсутствуют.

Таблица 3.1. Классификация деконгестантов

Основной механизм действия	МНН	Путь введения
Стимуляция α_1 -адренорецепторов	Инданазолин** Фенилэфрин	Местный Местный/ системный
Стимуляция α_2 -адренорецепторов	Ксилометазолин Нафазолин Оксиметазолин Тетризолин Туаминогептан*	Местный Местный Местный Местный Местный
Стимуляция α_1 -, α_2 -адренорецепторов	Фенилпропаноламин**	Системный
Стимуляция α -, β -адренорецепторов	Псевдоэфедрин Эпинефрин	Системный Местный/ системный
Стимуляция выброса норадреналина	Эфедрин	Местный/ системный
Ингибирование утилизации норадреналина	Кокаин	Местный

Место в терапии

Показания для назначения адrenomиметиков:

- ОРВИ, инфекционный ринит;
- сезонный и круглогодичный АР;
- острый и хронический РС;

- проведение эндоскопических исследований полости носа, различных ринохирургических вмешательств.

Адреномиметики эффективно улучшают носовое дыхание у всех категорий больных независимо от характера заболевания. Они одинаково хорошо действуют при аллергическом, инфекционном и вазомоторном рините. Назначение деконгестантов в обычной терапевтической дозе сокращает продолжительность острого насморка на 1/3 — с 6 до 4 дней (это не относится к нафазолину). Короткие курсы лечения топическими деконгестантами продолжительностью не более 10 дней назначают для уменьшения заложенности носа, в частности при АР для обеспечения более глубокой доставки других ЛС (интраназальных антигистаминных и кортикостероидных аэрозолей). Кроме затруднения носового дыхания, адреномиметики не оказывают действия на другие симптомы ринита: не уменьшают количество чиханий, экспериментальные исследования показывают, что при лечении вазоконстрикторами количество выделений из носа даже увеличивается. Сосудосуживающие препараты часто используют ситуационно, например, при воздушных перелетах у лиц с нарушенной барофункцией среднего уха и ОНП для профилактики развития баротита и синусита, как один из компонентов лечения ОСО. Однако метаанализ имеющихся данных не подтвердил их эффективности в плане улучшения функции слуховой трубы.

Переносимость, побочные эффекты

Основные побочные эффекты адреномиметиков связаны с их действием на сердечно-сосудистую систему, причем при системном применении этот эффект выражен сильнее. Эти ЛС способны повышать систолическое артериальное давление, увеличивать частоту и силу сердечных сокращений, облегчать атриовентрикулярную проводимость, усиливать коронарный кровоток, повышая при этом потребность миокарда в кислороде. Общим недостатком этой группы ЛС является риск развития

системных симпатомиметических эффектов: подъема артериального давления, головной боли, головокружения, нарушений сна, раздражительности, расстройств зрения, тремора конечностей, анорексии (за счет угнетения центра аппетита в гипоталамусе). Риск этих побочных явлений весьма вероятен даже на фоне приема терапевтических доз. При интраназальном использовании риск системных побочных эффектов существенно ниже.

Все топические сосудосуживающие ЛС вызывают развитие тахифилаксии и привыкания. Их длительное (свыше 10 сут) использование вызывает выраженный отек в полости носа, назальную гиперреактивность, изменения гистологического строения (ремоделирование) слизистой оболочки, т.е. развитие медикаментозного ринита. У больных с вазомоторным ринитом (ВР) и назальной гиперреактивностью даже кратковременный курс лечения деконгестантами приводит к развитию медикаментозной зависимости. Вазоконстрикторы могут действовать на *функцию мерцательного эпителия*. Экспериментальные исследования подтвердили выраженное угнетающее действие нафазолина и оксиметазолина на частоту биения ресничек, в то время как после нанесения ксилометазолина и фенилэфрина изменения функциональной активности ресничек были минимальными. Развитие медикаментозного ринита вполне может быть связано с действием бензалкония хлорида и других консервантов-антисептиков (борная, хлористоводородная кислота), которые входят в состав топических сосудосуживающих ЛС. Важную роль для профилактики побочных эффектов играет форма выпуска препарата. Обычные носовые капли практически невозможно дозировать, так как большая часть введенного при помощи пипетки или из пластикового флакончика раствора тут же стекает по дну полости носа в глотку. Начинать лечение топическими деконгестантами лучше с более низких концентраций. Исследования показали, что и 0,1%, и 0,05% растворы ксилометазолина обладают примерно одинаковым вазоконстрикторным эффектом. Применение нафазолина в большей степени,

чем других деконгестантов, связано с риском развития тяжелой тахифилаксии.

Противопоказания

Противопоказания к применению системных адрено-миметиков:

- возраст старше 60 лет;
 - беременность;
 - артериальная гипертензия;
 - тяжелые формы ишемической болезни сердца;
 - гипертиреозидизм;
 - гипертрофия простаты;
 - сахарный диабет (гипергликемическое действие);
 - закрытоугольная глаукома;
 - психические заболевания (возбуждающее действие на ЦНС);
 - одновременный прием β -адреноблокаторов и ингибиторов МАО, обладающих синергетическим эффектом.
- Противопоказания к применению топических адрено-миметиков:*

- атрофический и сухой передний ринит;
- закрытоугольная глаукома (относительное противопоказание);
- предшествующие внутриносовые операции, при которых обнажалась твердая мозговая оболочка (транссептальная гипофизэктомия);
- возраст до 1 года (у детей младше 1 года могут использоваться эпинефрин в виде 0,01% раствора либо фенилэфрин).

Предостережения

Топические деконгестанты следует с осторожностью назначать при атрофических изменениях слизистой оболочки полости носа, а также при выраженном искривлении перегородки носа. В последнем случае существенно изменяется распределение введенного препарата в поло-

сти носа: его большая часть задерживается на выпуклом отделе перегородки носа, оказывая здесь чрезмерный сосудосуживающий эффект и вызывая сухость, метаплазию слизистой оболочки в этой области, образование корочек и склонность к кровотечениям.

Адреномиметики можно назначать детям только при наличии весоных показаний, потому что существующий интервал между терапевтической и токсической дозой в этой возрастной группе невелик. Все системные деконгестанты, за исключением псевдоэфедрина, обладают тератогенным эффектом, поэтому их применение во время беременности запрещено. Сведения о тератогенном эффекте назальных деконгестантов отсутствуют, но ввиду повышенной предрасположенности беременных к развитию синдрома привыкания применение у них этих ЛС должно быть ограничено минимально возможными дозами и сроками. Все системные адреномиметики считаются допингом и запрещены к применению спортсменами перед соревнованиями.

Взаимодействия

У пациентов с АР, сопровождающимся выраженным затруднением носового дыхания, а также при ПРС короткий курс терапии топическими деконгестантами может быть весьма полезным, особенно если они используются непосредственно перед введением других топических антигистаминных и глюкокортикоидных ЛС для обеспечения более эффективной доставки последних в глубокие отделы полости носа. Применение ксилометазолина в комбинации с морской водой благодаря ее микроэлементному составу позитивно сказывается на функциях слизистой оболочки носа. Все топические деконгестанты замедляют всасывание местных анестетиков и, таким образом, пролонгируют их эффект, поэтому добавление адреномиметиков к раствору местноанестезирующего ЛС широко используется при проведении как инфильтрационной, так и аппликационной анестезии. Наиболее часто для этого используют эпинефрин,

который добавляют к раствору анестетика в разведении 1:10 000–1:100 000.

Комбинация антигистаминных препаратов II поколения с пероральными деконгестантами (лоратадин+псевдоэфедрин, фексофенадин+псевдоэфедрин) может быть использована у пациентов с умеренно выраженными симптомами АР, предпочитающих таблетки назальным аэрозолям, особенно при сочетании симптомов ринита и конъюнктивита. Различные комбинации системных деконгестантов с антигистаминными препаратами, НПВС и другими ЛС входят в состав препаратов, предназначенных для лечения простудных заболеваний. Такие сочетания обладают разнонаправленными эффектами, обеспечивая воздействие на симптомы вирусной инфекции: повышение температуры, головную боль, затруднение носового дыхания. Существуют комбинации топических деконгестантов с антигистаминными ЛС первого поколения, предназначенные для местного симптоматического лечения острых инфекционных ринитов. Так, комбинированное ЛС диметинден+фенилэфрин выпускается в виде носовых капель, спрея и геля. При атрофических изменениях слизистой оболочки носа, при затруднении дыхания, вызванном образованием корок, рекомендуется применять гелевую форму, она не имеет возрастных ограничений и может применяться даже у детей первого года жизни. В состав еще одного комбинированного назального аэрозоля входят секретолитик ацетилцистеин и адреномиметик туаминогептан. Сочетанное действие компонентов этого ЛС обеспечивает одновременную анемизацию слизистой оболочки полости носа и разжижение назального секрета.

Глава 4

Глюкокортикоиды

Указатель описаний ЛС

<i>Беклометазон</i>	<i>Преднизолон</i>
<i>Будесонид</i>	<i>Триамцинолон</i>
<i>Гидрокортизон</i>	<i>Флунизолид**</i>
<i>Дексаметазон</i>	<i>Флутиказона пропионат</i>
<i>Метилпреднизолон</i>	<i>Флутиказона фуруат</i>
<i>Мометазона фуруат</i>	<i>Циклезонид*</i>

Глюкокортикоиды или глюкокортикостероиды (ГКС) широко используются в лечении заболеваний носа, ОНП, наружного, среднего и внутреннего уха, глотки и гортани. Разнообразные лекарственные формы позволяют назначать их внутрь, парентерально, ингаляционно, интраназально (ИнГКС), в виде капель (глазных, ушных), мазей, кремов и пр. ГКС обладают широким терапевтическим спектром, однако основным является их выраженное противовоспалительное действие.

Механизмы действия и фармакологические эффекты

Механизм противовоспалительной активности ГКС обсуждается. С одной стороны, действие ГКС может быть объяснено замедлением ДНК-опосредованной индукции биосинтеза протеинов после трансформации внутриклеточного рецептора ГКС, с другой — механизмами немедленного реагирования, которые до сих пор не известны. Для ГКС характерны следующие эффекты:

- противовоспалительный (блокада медиаторов воспаления);
- иммуносупрессивный (например, ингибирование активирования Т-лимфоцитов);
- антипролиферативный (подавление синтеза коллагена и формирования фибробластов);

- улучшение микроциркуляции (повышение реакции сосудов на катехоламины);
- увеличение количества тромбоцитов;
- увеличение возбудимости мозга и психотропные эффекты, эйфория, иногда депрессивный эффект.

Для топических ГКС основным также является выраженное противовоспалительное действие, которое обусловлено следующими факторами:

- ингибирование высвобождения медиаторов воспаления;
- повышение продукции липомодулина (ингибитора фосфолипазы А), что обуславливает понижение уровня арахидоновой кислоты и, как следствие, торможение синтеза простагландинов;
- угнетение миграции эозинофилов в очаг воспаления;
- ингибирование краевого скопления нейтрофилов;
- ингибирование продукции лимфокинов;
- ингибирование миграции макрофагов.

В результате воздействия ГКС уменьшаются отек и инфильтрация тканей, секреция желез слизистых оболочек.

Резистентность и синдром отмены

Чаще встречается относительная резистентность к ГКС, которая преодолевается применением более высоких доз. Первичная резистентность встречается редко (около 5%) и характеризуется снижением числа ГКС-рецепторов в тканях организма. При этом характерно и отсутствие побочных эффектов от системного применения стероидов. Вторичная резистентность развивается на локальном уровне в конкретном очаге воспаления. Причиной ее считается избыточная продукция провоспалительных цитокинов, нарушение транслокации комплекса гормон-рецептор из цитоплазмы в ядро клетки либо избыточная экспрессия в клетках аномальных рецепторных молекул.

При длительном системном применении ГКС постепенно развивается угнетение функции коры надпочечников.

Резкое прекращение приема препарата приводит к синдрому отмены, поэтому при длительном курсе лечения снижение дозы препарата должно проводиться путем постепенного уменьшения дозы экзогенного ГКС.

Системные глюкокортикоиды

ГКС для системного применения делят на группы.

По происхождению:

- природные (гидрокортизон);
- синтетические (преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон).

По продолжительности действия:

- короткого действия (гидрокортизон);
- средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон);
- длительного действия (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон);
- пролонгированные ГКС (триамцинолона ацетонид, бетаметазона фосфат, бетаметазона дипропионат, метилпреднизолон ацетат).

Фармакокинетика

При приеме внутрь ГКС быстро всасываются, связываются с белками плазмы — транскортином и альбуминами, создавая максимальную концентрацию в крови уже через 1,5 ч. ГКС быстро выводятся из плазмы, легко проникают через гистогематические барьеры, в том числе гематоэнцефалический, плацентарный, определяются в грудном молоке. В результате накопления в тканях они сохраняют активность значительно дольше. ГКС подвергаются биотрансформации в печени, в почках и других тканях, в основном путем конъюгации с глюкуронидом или сульфатом. Выводятся желчью и с мочой путем клубочковой фильтрации и на 80–90% реабсорбируются канальцами. 20% дозы выводится почками в неизмененном виде. Периоды полувыведения ГКС из плазмы и тканей представлены в **табл. 4.1**.

Таблица 4.1. Период полувыведения системных ГКС

Препарат	Период полувыведения из плазмы ($T_{1/2}$, ч)	Период полувыведения из тканей (биологический $T_{1/2}$, ч)
Гидрокортизон	0,5–2	8–12
Преднизолон	2–4	12–36
Метилпреднизолон	2–4	12–36
Триамцинолон	3,5	24–48
Дексаметазон	3–5	36–54
Бетаметазон	5	36–54

Место в терапии

Показания к назначению системных ГКС.

- Заболевания глотки и гортани:
 - стенозирующий ларинготрахеит;
 - острый подскладочный ларингит;
 - отек Квинке, проявляющийся стенозом гортани;
 - в качестве противоотечного средства после хирургических вмешательств на структурах гортани и гортаноглотки, при выраженных гнойно-воспалительных процессах (абсцесс надгортанника, заглоточный или паратонзиллярный абсцесс);
 - инородные тела и травмы гортаноглотки и гортани.
- Заболевания носа и ОНП:
 - аллергический и вазомоторный ринит;
 - острый и хронический (в том числе полипозный) РС;
 - острая потеря обоняния (аносмия);
 - риногенные внутричерепные осложнения (менингит);
 - в качестве предоперационной подготовки у пациентов с ПРС в сочетании с БА.
- Заболевания уха:
 - отогенный парез лицевого нерва, в том числе возникающий после операций на структурах среднего уха;
 - острая сенсоневральная тугоухость (СНТ);
 - болезнь Меньера;
 - отогенные внутричерепные осложнения (менингит, абсцесс мозга).

Выраженный противовоспалительный и противоотечный эффект ГКС позволяет в короткие сроки достигнуть регресса основных симптомов острых ЛОР-заболеваний. Препаратами выбора здесь являются дексаметазон, преднизолон и гидрокортизон. При выраженной дыхательной недостаточности на фоне стеноза гортани предпочтителен внутривенный путь введения, при этом используются большие дозы препаратов (гидрокортизона — до 9 мг/кг/сут, преднизолон — до 12 мг/кг/сут, дексаметазона — до 0,6 мг/кг/сут). После стихания остроты процесса возможен перевод на внутримышечное введение или пероральный прием с постепенным уменьшением дозы. В большинстве случаев, как при острых состояниях, так и при хронических процессах (например, при ПРС) курсы системной терапии ГКС обычно непродолжительные (7–14 дней), поэтому побочные эффекты минимальны и возможна быстрая отмена препарата. Это относится и к периоперационному использованию. При необходимости продолжить курс лечения на более чем 10 дней возможна замена одного системного ГКС на другой. При этом применяют принцип эквивалентности доз (табл. 4.2): «таблетка на таблетку или ампула на ампулу», однако в приведенных дозах ГКС эквивалентны только по противовоспалительному эффекту. По другим характеристикам (продолжительность действия, выраженность минералокортикоидных свойств и побочных эффектов) они существенно различаются, что следует учитывать в зависимости от динамики состояния пациента.

ГКС также используются для проведения физиопроцедур: эндоназального и эндоурального электро/фонофореза. С этой целью чаще применяют гидрокортизон, эффект от которого развивается максимально быстро. Гидрокортизон в виде суспензии также используют при хронических заболеваниях гортани (гиперпластический или катаральный ларингит) для местного применения — инстилляций в гортань. Гидрокортизон или дексаметазон могут применяться при лечении хронических негнойных заболеваний среднего и внутреннего уха, когда препарат вводят в среднее ухо катетером через слуховую трубу или через установленный в барабанную перепонку шунт.

Применение депонированных ГКС для лечения ЛОР-заболеваний ограничено в силу возможного развития побочных эффектов при локальном введении, в частности при эндоназальных инъекциях в слизистую оболочку носа возможно развитие слепоты (при АР и ПРС).

Таблица 4.2. Сравнительная характеристика системных ГКС

Препарат	Противо- воспали- тельная активность	Минерало- кортикоид- ная актив- ность	Эквивалентные дозы	
Гидрокортизон	1	1,0	20 мг	1 табл.
Преднизолон	4	0,8	5 мг	1 табл.
Метилпреднизолон	5	0,1	4 мг	1 табл.
Триамцинолон	5	0,05	4 мг	1 табл.
Дексаметазон	30	0,05	0,75 мг	1,5 табл.
Бетаметазон	30	0,05	0,75 мг	1,5 табл.

Переносимость и побочные эффекты

Большинство побочных эффектов развивается при длительном использовании системных ГКС. Применительно к ЛОР-заболеваниям, где курсы этих препаратов в основном не превышают 10 дней, нежелательные реакции системного характера встречаются редко, ниже перечислены основные из них.

- Угнетение функции и атрофия коры надпочечников (синдром отмены).
- Гипокалиемия, вследствие влияния ГКС на баланс минералов в организме.
- Артериальная гипертензия вследствие повышения чувствительности сосудистой стенки к катехоламинам.
- Миопатии, связанные с влиянием ГКС на белковый и минеральный обмен.
- Остеопороз, задержка роста обусловлены усилением резорбции костной ткани.
- Повышение возбудимости ЦНС.
- Глаукома, катаракта.

- Стероидный сахарный диабет.
- Нарушения менструального цикла.
- Угнетение иммунитета и, как следствие, обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, активация грибковой инфекции.

Профилактика осложнений

- Строгое соблюдение дозировки препарата.
- При длительном применении назначать системные ГКС следует с учетом уровня сывороточного кортизола.
- Диета с ограничением углеводов, соли и жидкости, обогащенная белком и кальцием.
- Исключение курения и злоупотребления алкоголем.
- Регулярная умеренная физическая нагрузка.
- При длительном применении топических ЛС необходим динамический контроль состояния слизистых оболочек.

Противопоказания

Абсолютным противопоказанием является индивидуальная непереносимость ГКС. Другие противопоказания являются относительными:

- болезнь Иценко–Кушинга;
- сахарный диабет (в том числе снижение толерантности к углеводам);
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- системный остеопороз;
- артериальная гипертензия и др.

Предостережения

Системные ГКС следует назначать с учетом циркадного ритма эндогенной секреции гормонов надпочечников и принимать основную дозу в интервале от 6 до 8 ч утра. После прекращения лечения возможно возникновение синдрома отмены (надпочечниковой недостаточности). Назначение ГКС во время беременности с высокой вероятностью приводит к нарушению роста плода, дефектам развития (расщелина твердого нёба и верхней губы),

атрофии коры надпочечников у плода (в III триместре беременности), что может потребовать проведения заместительной терапии у новорожденного. Матерям, принимающим ГКС, необходимо прекратить грудное вскармливание.

Взаимодействия

Системные ГКС следует применять с осторожностью в сочетании с барбитуратами, гексамидином, карбамазепином, трициклическими антидепрессантами, изониазидом, амфотерицином В. Димедрол и рифампицин ускоряют, а изониазид и эритромицин замедляют биотрансформацию ГКС в печени. ГКС повышают гепатотоксичность парацетамола, уменьшают эффект пероральных гипогликемических ЛС и инсулина.

Глюкокортикоиды для интраназального применения

В терапии АР, острого и хронического РС и ПРС используются беклометазона дипропионат, будесонид, мометазона фуруат, флутиказона пропионат, флутиказона фуруат. Триамцинолона ацетонид**, флунизолид** и циклезонид** отсутствуют на российском рынке. Применение гидрокортизона, преднизолона и дексаметазона в виде назальных аэрозолей не рекомендуется в силу их высокой биодоступности.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия, общий для всех ГКС, описан выше. ИнГКС оказывают десенсибилизирующее и противовоспалительное действия — уменьшают секрецию желез слизистой оболочки, экстравазацию плазмы и тканевой отек, снижают чувствительность рецепторов слизистой оболочки носа к гистамину и механическим раздражи-

телям, т.е. воздействуют и на неспецифическую назальную гиперреактивность. ИнГКС подавляют продукцию цитокинов, в частности интерлейкинов ИЛ-5 и ИЛ-13, что уменьшает рекрутирование эозинофилов и других клеток в очаг воспаления и, соответственно, выраженность эозинофильного воспаления.

Фармакокинетика

После интраназального введения при функционирующем мукоцилиарном транспорте уже спустя 20–30 мин лишь незначительная часть ЛС остается в полости носа. До 70–96% препарата транспортируется ресничками слизистой оболочки носа в глотку, проглатывается, попадает в желудок, кишечник, откуда всасывается в кровь. Эта фракция подвергается инаktivации при первом прохождении через печень. После биотрансформации в печени от 1 до 10% препарата вновь попадает в системный кровоток и способно оказать системный эффект (**рис. 4.1**). Поэтому важными фармакокинетическими характеристиками топических ГКС являются биодоступность при пероральном и интраназальном приеме. Эти показатели во многом определяют терапевтический индекс ИнГКС, т.е. отношение их лечебного эффекта (местной противовоспалительной активности) к величине возможных побочных эффектов (системному действию). Низкая биодоступность современных ИнГКС объясняется их минимальной (1–8%) абсорбцией из ЖКТ и почти полной (около 100%) биотрансформацией до неактивных метаболитов при первом прохождении через печень. При высокой гидрофильности препарата и выраженном воспалительном процессе доза ЛС, которая задерживается в полости носа и всасывается слизистой оболочкой, может достигать 30–40%. Вероятно, существенные различия биодоступности топических ГКС при пероральном и интраназальном пути введения как раз и объясняются тем, что эти препараты более интенсивно метаболизируются в легочной ткани, тогда как всасывающийся со слизистой оболочки полости носа ГКС большей частью попадает в системный кровоток и достигает других тканей организма (**рис. 4.1, 4.2**).

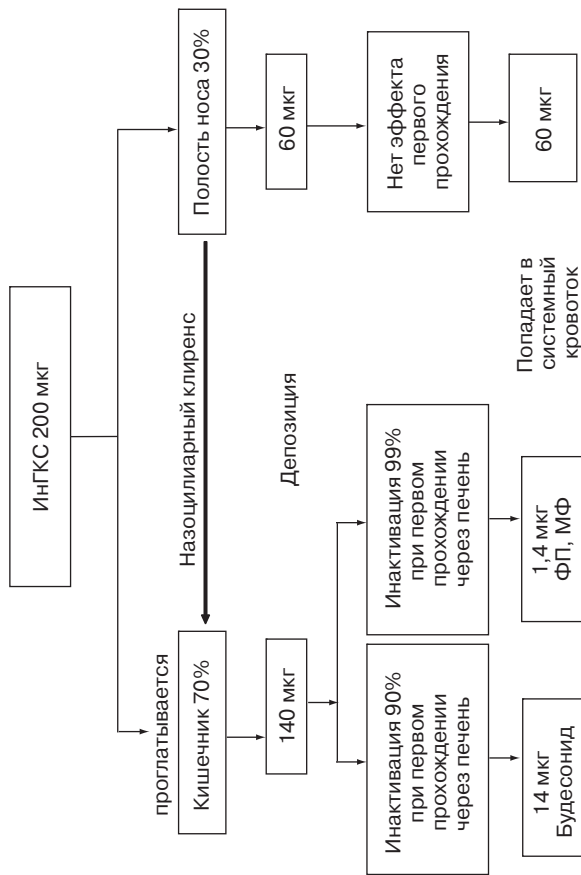


Рис. 4.1. Метаболизм интраназальных глюкокортикоидов

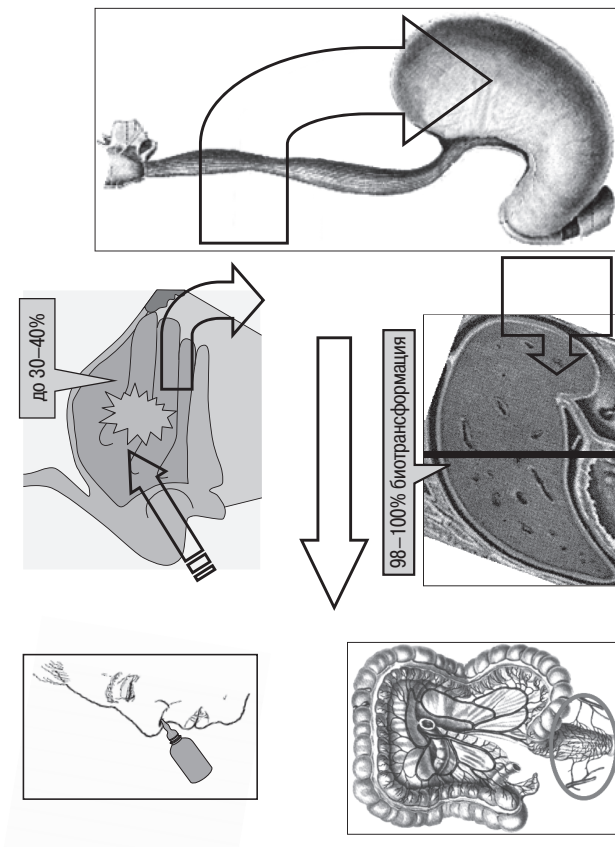


Рис. 4.2. Фармакодинамика интраназальных глюкокортикоидов

Биодоступность многих ИнГКС относительно высока (табл. 4.3): она может достигать у дексаметазона более 80% от дозы, введенной в полость носа, у беклометазона дипропионата — 44%, у будесонида — 34%. Современные препараты этой группы (флутиказона пропионат, флутиказона фуруат и мометазона фуруат) имеют биодоступность порядка 1% и 0,1%. Высокая *липофильность* в сочетании с низкой биодоступностью является идеальной комбинацией свойств ИнГКС, она обеспечивает быстрое проникновение в слизистую оболочку полости носа, выраженную противовоспалительную активность и возможность применения препарата 1 раз в сутки. По своей липофильности, аффинности к ГКС рецепторам, ИнГКС располагаются в следующем порядке: флутиказона фуруат > мометазона фуруат > флутиказона пропионат > беклометазона монопропионат > циклезонид* > будесонид > триамцинолона ацетонид** > флунизолд**. Высокая липофильность существенно увеличивает срок нахождения препарата в тканях организма и удлиняет период его полувыведения. Таким образом, при длительном приеме топических препаратов с высокой липофильностью теоретически возможно постепенное накопление (кумуляция) их в тканях и в сыворотке крови, а следовательно, и развитие системного эффекта.

Таблица 4.3. Биодоступность интраназальных глюкокортикоидов

ИнГКС	Биодоступность при интраназальном введении, %	Биодоступность при пероральном приеме, %
Беклометазона дипропионат	44	20–25
Триамцинолона ацетонид	Нет данных	10,6–23
Флунизолд	40–50	21
Будесонид	34	11
Циклезонид	Нет данных	<1
Флутиказона пропионат	0,5–2	<1
Мометазона фуруат	<0,1	<1
Флутиказона фуруат	<0,5	<1

Место в терапии

Регулярное использование топических ГКС оказывает выраженное действие на все симптомы АР: заложенность носа, ринорею, чихание, зуд и щекотание в носу, в меньшей степени — на снижение обоняния. При АР топические ГКС более эффективны, чем системные и топические антигистаминные препараты, стабилизаторы мембран тучных клеток. Достаточно долгий период времени ИнГКС применялись в основном для лечения сезонного (интермиттирующего) и круглогодичного (персистирующего) АР. В настоящее время показания к использованию ИнГКС изменились в сторону расширения. ИнГКС применяют для лечения неаллергического ринита с эозинофильным синдромом (НАРЭС), идиопатического (вазомоторного), медикаментозного и профессионального ринита. Проведенные в последние годы исследования убедительно подтвердили, что назначение ИнГКС при остром РС эффективно купирует симптомы заболевания и ускоряет выздоровление. При нетяжелых формах РС ИнГКС более эффективны, чем системная антибиотикотерапия. Целесообразно использование ИнГКС в предоперационном периоде у пациентов с ХРС и ПРС, а также длительное их применение после операции с противорецидивной целью. Использование ИнГКС в послеоперационном периоде у пациентов с ПРС способствует снижению частоты рецидивов полипоза, а также уменьшает заложенность носа и повышает качество обоняния (см. раздел «Полипозный риносинусит»).

Общим свойством всех ИнГКС является относительно медленное начало действия (от 4–6 ч до 3–5 сут), а их максимальный эффект развивается в течение нескольких дней и недель. Важным в плане развития побочных эффектов ИнГКС является отсутствие у пациента анатомических аномалий строения структур полости носа (в частности искривления перегородки носа), нарушающих распределение препарата в полости носа. При наличии таких аномалий требуется их хирургическая коррекция.

Пациент, использующий ИнГКС, должен быть проинформирован о том, как правильно направить струю аэрозоля в полости носа. С целью оптимального распределения ЛС на латеральной стенке полости носа впрыскивать аэрозоль лучше в соответствии с «правилом перекреста», т.е. в левую ноздрю, держа баллончик правой рукой, и наоборот, располагая наконечник флакона в направлении внутреннего угла глаза.

Побочные эффекты

Риск развития *системных побочных эффектов* при использовании современных ИнГКС с низкой биодоступностью небольшой, но он существует, особенно при длительном использовании. В ряде исследований установлено отрицательное влияние ИнГКС на систему гипофиз-гипоталамус-надпочечники и рост ребенка. Одно из таких исследований доказало возможность замедления роста ребенка при длительном лечении интраназальным аэрозолем беклометазона более чем на 1 см в год. Подобные явления не были отмечены только в отношении мометазона фуората.

При использовании ИнГКС возможны топические побочные эффекты:

- сухость в носу, образование корок, изъязвлений слизистой оболочки, редко — перфорации перегородки носа;
- носовые кровотечения, кровянистые выделения из носа (примерно 5–10%, по некоторым данным, до 25%);
- жжение и першение в горле.

Для предупреждения сухости слизистой оболочки рекомендуется регулярное закапывание в нос нейтрального масла или физиологического раствора.

Офтальмологические побочные эффекты. Риск развития этих заболеваний повышается при системной терапии, а также при лечении высокими дозами ИнГКС.

Влияние на обмен веществ в костной ткани. Назначение ГКС оказывает воздействие на обмен кальция в костной ткани, ингибирует витамин D-зависимый процесс всасывания кальция в кишечнике и способствует его

ускоренному выведению с мочой. Данный аспект терапии ИнГКС становится актуальным в детском возрасте, а также при назначении этих препаратов пожилым людям и женщинам в периоде постменопаузы.

Противопоказания

Большинство противопоказаний к применению ИнГКС являются относительными. К абсолютным противопоказаниям относят индивидуальную непереносимость ЛС или его компонентов. Относительные противопоказания следующие:

- коагулопатии;
- рецидивирующие носовые кровотечения;
- местные и системные микозы;
- туберкулез;
- герпетическая инфекция.

Предостережения

Использование ИнГКС при беременности и в период лактации изучено недостаточно. Единственное проведенное исследование не выявило негативного воздействия флутиказона пропионата на развитие плода. Учитывая минимальный системный эффект назначение при беременности допустимо, однако при этом следует сопоставить потенциальный риск и ожидаемый результат лечения.

При использовании ИнГКС описаны случаи образования перфорации перегородки носа. Для профилактики образования перфорации, помимо описанных выше мер, рекомендуется:

- воздержаться от назначения ИнГКС при выраженном искривлении перегородки носа;
- не сочетать лечение ИнГКС с длительным использованием назальных деконгестантов;
- прекратить лечение при повторных носовых кровотечениях и обильном образовании корок в полости носа.

У детей до 2-летнего возраста применение топических ИнГКС не показано.

Взаимодействия

Рекомендуется комбинировать топические антигистаминные средства и ИнГКС (в том числе и в виде фиксированных комбинаций, таких как флутиказон+азеластин или мометазон+азеластин), особенно при лечении АР в сочетании с конъюнктивитом или другими проявлениями аллергии. Такая комбинация позволяет добиться быстрого результата от проводимого лечения, повышает терапевтическую активность ИнГКС. Имеются данные о более выраженном терапевтическом эффекте при использовании ИнГКС в сочетании с макролидами (кларитромицин) при ХРС. При сильном отеке в полости носа перед инсуффляцией ИнГКС следует промыть нос большим объемом (200–250 мл) теплого изотонического раствора на первом этапе лечения и сделать анемизацию слизистой оболочки сосудосуживающим ЛС (ксилометазолин или оксиметазолин) для обеспечения более глубокого доступа аэрозоля во все отделы полости носа, однако такая комбинация не должна применяться на регулярной основе.