

# Оглавление

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

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

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

# Глава 1

## Антибиотики

Антимикробные ЛС занимают одно из ведущих мест в фармакотерапии как по номенклатуре препаратов, так и по частоте их применения. В связи с широким распространением резистентности к антимикробным препаратам (АМП) штаммов микроорганизмов многие ЛС снижают или даже теряют свою практическую значимость. Почти каждый год в мире появляются новые АМП, число которых в настоящее время превышает 200.

Антибактериальные препараты принято делить на группы по химическому строению —  $\beta$ -лактамы (все они имеют в своей структуре  $\beta$ -лактамное кольцо), макролиды (все имеют макроциклическое лактонное кольцо), аминогликозиды (аминосахара, соединенные гликозидной связью с агликоновым фрагментом) и т.п. На химическое строение указывают названия других групп: тетрациклины, диаминопиримидины, хиноксалины, оксазолидиноны и др. (табл. 1.1).

**Таблица 1.1.** Классификация антимикробных препаратов

$\beta$ -лактамы
Пенициллины
Цефалоспорины
Карбапенемы
Монобактамы
Аминогликозиды
Макролиды
Линкозамиды
Гликопептиды
Оксазолидиноны
Тетрациклины
Хинолоны и фторхинолоны
Полимиксины
Сульфаниламиды
Нитрофураны

Таблица 1.1. Окончание

Оксихинолины
Нитроимидазолы
Диаминопиримидины
Фузидины
Фениколы
Рифамицины
Хиноксалины

Термином «антибиотик» изначально называли продукты жизнедеятельности различных организмов, способные убивать микроорганизмы или тормозить их рост. В дальнейшем антибиотиками стали называть вещества, полученные не только из продуктов обмена микроорганизмов, но и полусинтетическим или синтетическим путем (например, фторхинолоны). Во избежание терминологической путаницы целесообразно все вещества, действующие на микроорганизмы (вне зависимости от их природного, полусинтетического или синтетического происхождения), обозначать как антимикробные ЛС.

## Группа пенициллинов

### Указатель описаний ЛС

#### Природные

Бензилпенициллин (пенициллин)  
*Бензилпенициллина натриевая и калиевая соли*  
*Бензилпенициллина прокаин (новокаиновая соль пенициллина)*  
 Бензатина бензилпенициллин  
 Феноксиметилпенициллин

#### Полусинтетические

Изоксазолилпенициллины  
 Оксациллин  
 Аминопенициллины  
 Амоксициллин  
 Ампициллин

Карбоксипенициллины

*Карбенициллин*  
*Тикарциллин*  
 Уреидопенициллины  
 Азлоциллин  
 Пиперациллин  
 Ингибиторозащищенные пенициллины  
 Амоксициллин/клавулановая кислота  
 Ампициллин/сульбактам  
 Тикарциллин/клавулановая кислота  
 Пиперациллин/тазобактам

Пенициллины являются первыми АМП, разработанными на основе продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Они относятся к обширному классу  $\beta$ -лактамовых антибиотиков, который включает также цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Общим в структуре этих антибиотиков является четырехчленное  $\beta$ -лактамовое кольцо. Родоначальником пенициллинов (и вообще всех  $\beta$ -лактамов) является бензилпенициллин (пенициллин G, или просто пенициллин), применяющийся в клинической практике с начала 1940 гг. В настоящее время группа пенициллинов включает ряд препаратов, которые в зависимости от происхождения, химической структуры и антимикробной активности подразделяются на несколько подгрупп. Из природных пенициллинов в медицинской практике применяют бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин. Другие препараты представляют собой полусинтетические соединения, получаемые в результате химической модификации различных природных АМП или промежуточных продуктов их биосинтеза.

---

## Механизм действия и фармакологические эффекты

---

Пенициллины и другие  $\beta$ -лактамы обладают бактерицидными свойствами. Мишень их действия — пенициллин-связывающие белки бактерий, которые выполняют роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана — биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к нарушению функции клеточной мембраны и гибели бактерии. Для преодоления широко распространенной среди микроорганизмов приобретенной устойчивости, связанной с продукцией особых ферментов —  $\beta$ -лактамаз, разрушающих  $\beta$ -лактамы, были разработаны соединения, способные необратимо подавлять активность этих ферментов, так называемые ингибиторы  $\beta$ -лактамаз — клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам. Они используются при создании комбинированных (ингибиторозащищенных) пенициллинов.

## Спектр активности

### Природные пенициллины

Характеризуются идентичным антимикробным спектром, но несколько различаются по уровню активности. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) феноксиметилпенициллина в отношении большинства микроорганизмов, как правило, несколько выше, чем бензилпенициллина. Эти АМП активны в отношении грамположительных бактерий, таких как *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Bacillus spp.*, в меньшей степени — в отношении *Enterococcus spp.* Для энтерококков характерны межвидовые различия в уровне чувствительности к пенициллинам: если штаммы *E. faecalis* обычно чувствительны, то *E. faecium*, как правило, устойчивы. К природным пенициллинам высокочувствительны листерии (*L. monocytogenes*), эризипелотрикс (*E. rhusiopathiae*), большинство коринебактерий (включая *C. diphtheriae*) и родственных микроорганизмов. Из грамотрицательных бактерий к природным пенициллинам чувствительны *Neisseria spp.*, *P. multocida* и *H. ducreyi*. Большинство анаэробных бактерий (актиномицеты, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*) также чувствительны к природным пенициллинам. Практически важным исключением из спектра активности природных пенициллинов являются *B. fragilis* и другие бактероиды. Природные пенициллины высокоактивны в отношении спирохет (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*). Приобретенная резистентность к природным пенициллинам чаще всего встречается среди стафилококков. Она связана с продукцией  $\beta$ -лактамаз (частота распространения 60–80%) или наличием дополнительного пенициллиносвязывающего белка.

### Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины

Спектр активности аминопенициллинов шире за счет действия на некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae* — *E. coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* и *P. mirabilis*, для которых характерен низкий уровень продукции  $\beta$ -лактамаз. Преимущество аминопенициллинов перед при-

родными пенициллинами отмечается в плане воздействия на *Haemophilus spp.* Важное значение имеет действие амоксициллина на *H. pylori*. Антимикробный спектр ингибиторозащищенных аминопенициллинов включает таких грамотрицательных бактерий, как *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*, *C. diversus*, а также анаэробов группы *B. fragilis*. Кроме того, ингибиторозащищенные аминопенициллины активны в отношении микрофлоры с приобретенной резистентностью, обусловленной продукцией β-лактамаз: стафилококков, гонококков, *M. catarrhalis*, *Haemophilus spp.*, *E. coli*, *P. mirabilis*. По действию на микроорганизмы, устойчивость которых к пенициллинам не связана с продукцией β-лактамаз (например, *S. pneumoniae*), ингибиторозащищенные аминопенициллины каких-либо преимуществ не имеют.

### **Карбоксипенициллины и ингибиторозащищенные карбоксипенициллины**

Спектр действия карбенициллина в отношении грамположительных бактерий в целом такой же, как у других пенициллинов, но уровень активности ниже. Карбоксипенициллины действуют на многих представителей семейства *Enterobacteriaceae* (за исключением *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*, *C. diversus*), а также на *P. aeruginosa* и другие неферментирующие микроорганизмы. Многие штаммы синегнойной палочки в настоящее время устойчивы. Эффективность этих ЛС ограничивается продукцией β-лактамаз, однако негативный эффект этих ферментов не проявляется в отношении ингибиторозащищенного производного тикарциллина — тикарциллин/клавулановой кислоты, который имеет более широкий антимикробный спектр за счет действия на *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*, *C. diversus*, а также *B. fragilis*. К нему реже отмечается резистентность и у других грамотрицательных бактерий и стафилококков.

---

### **Фармакокинетика**

---

**Всасывание:** некоторые пенициллины (бензилпенициллин, карбокси- и уреидопенициллины) нестабильны



в кислой среде, поэтому и применяются только парентерально. Среди цефалоспоринов выделяют ЛС для парентерального и перорального применения, причем биодоступность последних существенно различается, в том числе в зависимости от приема пищи. Карбапенемы и монобактамы также имеют крайне низкую биодоступность при приеме внутрь. Показатели биодоступности  $\beta$ -лактамов, а также другие параметры фармакокинетики приведены в **табл. 1.2**. В крови  $\beta$ -лактамы в различной степени связываются с белками плазмы, преимущественно с альбуминами. **Объем распределения**  $\beta$ -лактамов в среднем составляет около 20 л, концентрации в большинстве тканей организма равны 30–70% сывороточных концентраций.  $\beta$ -лактамы не проникают внутрь клеток макроорганизма. Период полувыведения большинства  $\beta$ -лактамов составляет около 2 ч, но существуют исключения: он выше у некоторых цефалоспоринов (цефтриаксон, цефиксим). Большинство  $\beta$ -лактамов **выводится** с мочой в неизменном виде, некоторые ЛС частично метаболизируются в печени (изоксозолинпенициллины, цефалотин, цефотаксим, цефтриаксон, азтреонам).

Бензилпенициллин и карбоксипенициллины в значительной степени разрушаются под влиянием соляной кислоты желудочного сока, поэтому применяются только парентерально. Феноксиметилпенициллин, оксациллин и аминопенициллины более кислотоустойчивы, их можно назначать внутрь. Наилучшим всасыванием в ЖКТ характеризуется амоксициллин (75% и более), его биодоступность не зависит от приема пищи. Всасывание феноксиметилпенициллина составляет 40–60%. Всасывание ингибитора  $\beta$ -лактамаз клавулановой кислоты составляет 75% и под влиянием приема пищи может несколько увеличиваться.

*Бензилпенициллина прокаин* и бензатина бензилпенициллин вводятся только внутримышечно. Медленно всасываясь из места инъекции, они создают более низкие, по сравнению с натриевой и калиевой солями

## Клиническая фармакология

**Таблица 1.2.** Фармакокинетические свойства пенициллинов

ЛС	Доза (мг), способ применения	F, %	C <sub>max</sub> , мг/л	T <sub>1/2</sub> , ч	AUC	СВ, %	Влияние пищи на всасывание	БТ, %
Азлоциллин	2000, в/в	352	1		20–40			8–50
Амоксициллин	500, внутрь	80	16	1	29,2	17	Нет	10–20
Ампициллин	500, в/м	9	0,8	0,8	51,9	20		10–50
	500, внутрь	40	5,1	0,8	12,1	20	Снижение	10–50
Бензилпенициллин	500, в/м	—	4,5	0,6	13,7	65		20–50
Карбенициллин	1000, в/м	29,8	1,5	94,3	50–60			10–30
Клоксациллин	500, внутрь	50	7,3	0,8	14,3	95	Снижение	40–50
Оксациллин	500, в/м	6,5	0,8	8,8	90			40–50
	500, внутрь	30	2	0,6	3,6	90	Снижение	40–50
Пиперациллин	1000, в/в	70,7	1	36	20–40			
Тикарциллин	750, в/м	24,1	1,2	71,9	45			5
Феноксиметил-пенициллин	500, внутрь	35	3–3,6	0,74	5,3	80	Снижение	50–70

бензилпенициллина, концентрации в сыворотке крови. Терапевтические уровни бензилпенициллин прокаина в крови сохраняются в течение 18–24 ч, а бензатин бензилпенициллина — до 2–4 нед. Пенициллины создают высокие концентрации в легких, почках, слизистой оболочке кишечника, репродуктивных органах, костях, плевральной и перитонеальной жидкости. В небольших количествах проходят через плаценту и проникают в грудное молоко, плохо проходят через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и гематоофтальмический барьер. При воспалении оболочек мозга проникаемость через ГЭБ увеличивается.

Пенициллины практически не метаболизируются и выводятся из организма в неизмененном виде. Среди ингибиторов β-лактамаз наиболее интенсивно метаболизируется клавулановая кислота (около 50%), в меньшей степени — сульбактам (около 25%), еще слабее — тазобактам. Большинство пенициллинов экскретируется почками. Их период полувыведения составляет в среднем около 1 ч (кроме депо-пенициллинов) и значительно возрастает при почечной недостаточности.

---

## Место в терапии

---

### Природные пенициллины

Природные пенициллины целесообразно использовать только для эмпирической терапии инфекций известной этиологии (лабораторно подтвержденных либо отличающихся характерной клинической картиной). В зависимости от особенностей и степени тяжести инфекционного заболевания возможно применение парентеральных (обычных или пролонгированных) или пероральных лекарственных форм:

- инфекции, вызванные *S. pyogenes*;
- инфекции, вызванные *S. pneumoniae*.

Поскольку пролонгированные пенициллины не создают высоких концентраций в крови и практически не проходят через ГЭБ, они не применяются для лечения тяжелых ин-

фекций. Показания к их использованию ограничиваются лечением тонзиллофарингита и сифилиса ЛОР-органов, лечением или профилактикой рожистого воспаления, скарлатины и ревматизма. Феноксиметилпенициллин применяется для лечения легких и среднетяжелых стрептококковых инфекций (ангина), хотя его значение постепенно снижается в связи с неудобным многократным режимом дозирования и, следовательно, более низкой комплаентностью.

### **Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины**

Назначение аминопенициллинов более обоснованно при нетяжелых неосложненных инфекциях, а их ингибиторозащищенных производных — при более тяжелых или рецидивирующих формах, а также при наличии данных о высокой частоте распространения  $\beta$ -лактамазопродуцирующих микроорганизмов. Путь введения (парентерально или внутрь) выбирается в зависимости от тяжести инфекции. Для приема внутрь более целесообразно использовать амоксициллин или амоксициллин/клавулановую кислоту.

Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавулановая кислота) являются ЛС первого выбора в лечении основных острых бактериальных инфекций ЛОР-органов: острого среднего отита и его осложнений (антрит, мастоидит), острого риносинусита (ОРС), острого тонзиллофарингита (ангины), обострения хронических инфекций: среднего отита (ХГСО), ХРС, хронического ларингита, трахеобронхита. Определенное значение эта группа ЛС имеет в периоперационной профилактике осложнений при условно чистых и контаминированных операциях на ЛОР-органах (в основном амоксициллин/клавулановая кислота).

### **Карбоксипенициллины и ингибиторозащищенные карбоксипенициллины**

Клиническое значение карбоксипенициллинов в настоящее время уменьшается. В качестве показаний

для их применения могут быть рассмотрены нозокомиальные инфекции, вызванные чувствительными штаммами *P. aeruginosa*. При этом карбоксипенициллины следует назначать только в комбинации с другими АМП, активными в отношении синегнойной палочки (фторхинолоны).

---

## Переносимость, побочные эффекты

---

В целом ЛС пенициллинового ряда хорошо переносятся, но для них характерны некоторые побочные эффекты.

*Аллергические реакции:* крапивница, сыпь, отек Квинке, лихорадка, эозинофилия, бронхоспазм, анафилактический шок (чаще при использовании бензилпенициллина). Меры помощи при развитии анафилактического шока: обеспечение проходимости верхних дыхательных путей (ВДП) (при необходимости интубация), оксигенотерапия, адреналин, глюкокортикостероиды (ГКС). *ЖКТ:* боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит. При подозрении на псевдомембранозный колит (появление жидкого стула с примесью крови) необходимо отменить препарат. Меры помощи: восстановление водно-электролитного баланса, при необходимости — антибиотики, активные в отношении *S. difficile* (метронидазол или ванкомицин). *Местные реакции:* болезненность и инфильтрат при внутримышечном введении (особенно *бензилпенициллина калиевой соли*), флебит при внутривенном введении (чаще при использовании карбенициллина). *Печень:* повышение активности трансаминаз чаще бывает связано с гепатотоксическим действием клавулановой кислоты и может сопровождаться лихорадкой, тошнотой, рвотой. *Гематологические реакции:* понижение уровня гемоглобина, нейтропения; нарушение агрегации тромбоцитов. *Другие:* неаллергическая (ампициллиновая) макулопапулезная сыпь, которая не сопровождается зудом и может исчезнуть без отмены препарата (при использовании аминопенициллинов). Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз.