

Топические лекарственные препараты для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний уха и глаз

С.В. Оковитый, д.м.н., проф., В.А. Приходько

Адрес для переписки: Вероника Александровна Приходько, veronika.prihodko@pharminnotech.com

Для цитирования: Оковитый С.В., Приходько В.А. Топические лекарственные препараты для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний уха и глаз. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (49): 36–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-49-36-48

В большинстве случаев инфекционно-воспалительные заболевания уха и глаз поддаются местному лечению с использованием этиотропной и/или патогенетической терапии с учетом видовой принадлежности инфекционного агента и клинической симптоматики. Применение комбинированных препаратов позволяет значительно увеличить эффективность лечения, достичь выздоровления в более короткие сроки и значительно повысить качество жизни пациентов. В статье проанализированы современные монокомпонентные и комбинированные лекарственные препараты, применяемые в офтальмологической и оториноларингологической практике для топического лечения инфекционно-воспалительных заболеваний.

Ключевые слова: отит, конъюнктивит, антибактериальные средства, противогрибковые средства, стероидные противовоспалительные средства, нестероидные противовоспалительные средства, комбинированные лекарственные препараты

Введение

Инфекционно-воспалительные заболевания уха и глаз относятся к распространенным патологиям – частота встречаемости до 11% (свыше половины – у детей до пяти лет) [1] и 3,5% [2] соответственно.

Инфекционно-воспалительные заболевания глаз объединяют широкий спектр патологий, включая кератит (воспаление роговицы), конъюнктивит и кератоконъюнктивит, блефарит (воспаление краев век), ячмень (гордеолум, воспаление волосяного мешочка ресницы или сальной железы Цейса), склерит и эписклерит, иридоциклит (воспаление радужки и ресничного тела), эндофтальмит (воспаление внутренних оболочек глазного яблока) [3].

Как правило, возбудителями блефарита являются стафилококки, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, конъюнктивита – стафилококки, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, дакриоцистита – стафилококки, *P. aeruginosa* и *E. coli*, кератита – коагулазонегатив-

ные стафилококки, *P. aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, эндофтальмита – *S. viridians*, *S. pneumoniae* и коагулазонегативные стафилококки [4]. Следует отметить, что конъюнктивит имеет преимущественно вирусную этиологию и в 60–90% случаев вызывается аденовирусами [3]. Наиболее характерными симптомами бактериального кератита, конъюнктивита и кератоконъюнктивита являются боль, слезотечение, инъекция сосудов конъюнктивы, ухудшение или затуманивание зрения и гнойное отделяемое. Эндофтальмит сопровождается сильной болью, покраснением глаз, ухудшением зрения и гипопионом [3].

Инфекционно-воспалительные заболевания уха, подлежащие местной терапии, включают острые и хронические наружные и средние отиты. В 90% случаев возбудителями наружного отита являются бактерии, чаще *P. aeruginosa* (20–60%), *S. aureus* (10–70%), *S. epidermidis* (до 9%) и бета-гемолитические стрептококки (до 5%). Отмечается высокая



распространенность коинфекций, в большинстве случаев вызываемых *P. aeruginosa* и *S. aureus* [5, 6]. Проявлением наружного отита может быть локализованный фурункул (обычно вызываемый *S. aureus*) или диффузная инфекция всего слухового прохода (острый диффузный наружный отит). К характерным симптомам острого наружного отита относятся выраженная боль, эритема, зуд, оторрея и отек ушного канала, иногда приводящий к снижению слуха [6].

Основными возбудителями острого среднего отита являются *S. pneumoniae* (49%) и *Haemophilus influenzae* (29%). *Moraxella catarrhalis* обнаруживается, по разным данным, у 6–28% пациентов, нередко в составе коинфекций с указанными бактериями. *S. pyogenes* обуславливают до 30% случаев развития острого среднего отита [7, 8]. Наиболее характерно возникновение среднего отита у детей в возрасте от трех месяцев до трех лет. Симптоматика заболевания включает сильную боль, повышение температуры тела, отечность слухового канала и барабанной перепонки, сопровождающиеся ухудшением слуха, при перфорации барабанной перепонки – гнойное, серозное или смешанное отделяемое [9].

Рациональное применение лекарственных средств различных групп позволяет добиться быстрой элиминации патогенных микроорганизмов, уменьшения воспаления, боли и зуда и в конечном итоге повышения качества жизни больного. Одним из оптимальных способов решения этой задачи считается использование комбинированных лекарственных препаратов, содержащих активные вещества этиотропной и патогенетической направленности. Речь идет об антибактериальных, противовоспалительных средствах и местных анестетиках.

Антибактериальные средства

Антибактериальные средства, входящие в состав монокомпонентных и комбинированных препаратов для топического применения при болезнях уха и глаз, включают [10]:

1) антибиотики:

- ✓ аминогликозиды (тобрамицин, гентамицин, неомицин, фрамицетин, нетилмицин);
- ✓ полипептиды (полимиксин В, колистиметат натрия, грамицидин);
- ✓ тетрациклин (тетрациклин, ролитетрациклин);
- ✓ амфениколы (хлорамфеникол);
- ✓ ансамицины (рифамицин);

2) синтетические химиотерапевтические средства:

- ✓ фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, моксифлоксацин);
- ✓ сульфаниламиды (сульфацетамид);

3) антисептики (кислота борная, цинка сульфат, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний, пиклосидин).

Выбор антимикробных лекарственных средств в офтальмологии и оториноларингологии основан на их активности в отношении наиболее часто встречаю-

щихся патогенов, фармакокинетике, интраокулярной биодоступности и проникновении во внутреннее ухо, а также вероятности развития системных нежелательных эффектов. Основными проблемами при выборе являются резистентность микроорганизмов, низкая тканевая биодоступность и токсичность препаратов [7, 11].

Как и при инфекциях других локализаций, продолжительность терапии при заболеваниях уха и глаз зависит от тяжести заболевания и динамики процесса, но не менее одной недели. При чрезмерно длительном использовании антибактериальных средств существует значительный риск суперинфекции. Использование комбинаций антибиотиков в общем случае нежелательно, но может быть рекомендовано при выявлении по результатам культивирования высокорезистентных штаммов микроорганизмов [11].

Антибиотики

Группа аминогликозидов, включающая тобрамицин, гентамицин, неомицин и фрамицетин, при заболеваниях уха и глаз применяется уже давно. Эти антибиотики оказывают дозозависимое бактерицидное действие за счет связывания с 30S-субъединицей бактериальной рибосомы и нарушения элонгации синтезируемого белка, что приводит к некорректной трансляции матричной РНК [12]. Аминогликозиды активны в отношении большинства грамотрицательных аэробных и факультативно анаэробных бактерий и малоактивны против грамотрицательных анаэробов и большинства грамположительных микроорганизмов. Гентамицин в наибольшей степени активен против *S. aureus*, включая полирезистентные штаммы, и *Haemophilus influenzae*, тобрамицин – против *P. aeruginosa*. Чувствительность метициллинрезистентного *S. aureus* (MRSA) к тобрамицину на территории Европы превышает 50% [13].

Нетилмицин высокоактивен против *H. influenzae* и других распространенных патогенов, высокоэффективен против гентамицин- и тобрамицин-резистентных грамотрицательных палочек [14], а также может превосходить гентамицин по клинической эффективности при бактериальных инфекциях глаз [15]. Фрамицетин идентичен по структуре неомицину В (> 90% неомицина) [16].

Системная абсорбция аминогликозидов при местном применении составляет от 0,5 до 5%, при этом воспаление среднего уха способствует их проникновению как во внутреннее ухо, так и в системный кровоток. Аминогликозиды обладают нефро- и ототоксичностью при системной абсорбции (наибольшая ототоксичность характерна для неомицина), а также могут вызывать отек сетчатки, интратетинальные кровоизлияния и нарушения зрения, в том числе при топическом применении [17–19]. Некоторые токсичные продукты воспаления или распада бактерий потенцируют ототоксические эффекты аминогликозидов [7].

Полимиксин В – смесь полимиксинов В1, В1-І, В2, В3 и В6, полипептидный антибиотик, оказывающий бактерицидный эффект за счет связывания негативно заряженных сайтов на поверхности липополисахаридного слоя и нарушения электростатического равновесия и целостности наружной мембраны, приводящего к лизису клетки. Таким образом, характерная особенность этого антибиотика заключается в связывании и инактивировании бактериальных эндотоксинов липополисахаридной природы. К полимиксину В чувствительны многие грамотрицательные (*H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *E. coli*), но не грамположительные микроорганизмы. Особое клиническое значение имеет активность препарата в отношении *P. aeruginosa*, которая напрямую зависит от концентрации [20].

Препарат характеризуется перекрестной резистентностью с колистином, а также перекрестной аллергенностью с аминогликозидами. Препарат плохо проникает через тканевые и гистогематические барьеры, в связи с чем развитие системных нежелательных реакций при инстилляции глазных капель маловероятно. При истончении или перфорации барабанной перепонки полимиксин В может вызывать ототоксические реакции, выраженность которых сопоставима или превосходит таковую аминогликозидных антибиотиков [7, 21, 22].

Колистиметат натрия (полимиксин Е) – циклический полипептидный антибиотик, родственный по структуре и схожий по свойствам с полимиксином В. Как и последний, колистин нарушает проницаемость внешней мембраны бактерий, что сопровождается гибелью клеток. Колистин высокоэффективен в отношении *P. aeruginosa* и других грамотрицательных бактерий (*H. influenzae*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp.), а также некоторых грибов, но не активен против *S. aureus*. Важным преимуществом данного препарата является отсутствие перекрестной резистентности с другими антибиотиками широкого спектра действия. Колистин может использоваться при инфекционно-воспалительных заболеваниях глаза, вызванных мультирезистентной *P. aeruginosa* [23, 24]. Способность колистиметата натрия проникать через слизистую оболочку глаза достаточно низкая, однако его абсорбция повышается при воспалении. Наиболее значимые системные побочные эффекты колистина включают нейро- и нефротоксические реакции, но риск их развития на фоне применения препаратов в рекомендованных режимах минимален [25].

Тетрациклин – антибиотик – родоначальник группы тетрациклинов. Оказывает бактериостатическое действие за счет подавления синтеза белка вследствие нарушения образования комплекса между транспортной РНК и рибосомой. Активен в отношении многих грамположительных (*Staphylococcus* spp., включая *S. aureus*, *E. coli*) и гра-

мотрицательных микроорганизмов (*H. influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma* spp.) и не действует на *P. aeruginosa*, *S. pyogenes*, *Proteus* spp., *Serratia* spp.

Тетрациклин создает значительные концентрации в слезной жидкости, проникает в ткани глаза через неповрежденный эпителий, накапливается в водянистой влаге, сосудистой оболочке и сетчатке глаза, а также достаточно хорошо всасывается в системный кровоток. Использование мазей обеспечивает высокую интраокулярную биодоступность тетрациклина по сравнению с водными растворами [26].

Ролитетрациклин – полусинтетическое производное-пролекарство тетрациклина, отличающееся повышенной стабильностью в водных растворах [27]. Тетрациклин дополнительно подавляет коллагенолитический процесс при химических ожогах роговицы [28] и уменьшает сухость глаз за счет ингибирования матриксных металлопротеиназ и продукции провоспалительных цитокинов [29]. При нарушении барьерной функции барабанной перепонки тетрациклин повреждает волосковые клетки, однако риск явлений ототоксичности при его использовании ниже, чем на фоне применения полимиксинов и хлорамфеникола [30].

Хлорамфеникол – антибиотик бактериостатического действия, ингибирующий биосинтез белка на уровне 50S-субъединицы рибосомы на этапе трансфера аминокислот, переносимых тРНК. Хлорамфеникол активен в отношении многих видов грамположительных (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.) и грамотрицательных бактерий (*N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *E. coli*). Устойчивость микроорганизмов, в том числе *S. aureus*, к хлорамфениколу развивается относительно медленно [13].

При местном применении хлорамфеникол проникает в водянистую влагу, системный кровоток и центральную нервную систему, хорошо распределяется в жидкостях организма (ликвор, желчь, грудное молоко), проникает через плацентарный барьер. Случаи гипоплазии костного мозга вследствие длительного инстилляционного применения хлорамфеникола редки [10]. Ототоксические реакции при топическом применении хлорамфеникола у человека встречаются достаточно редко [7, 30].

Грамицидин (грамицидин D) – пептидный антибиотик, состоящий из изомеров грамицидина А, В и С в соотношении 80, 5 и 15%. Грамицидины обладают ионофорной активностью и образуют поры в мембранах бактериальных клеток и органелл, что приводит к потере клеткой электролитов, нарушению ионных градиентов, блокаде репликации ДНК, биосинтеза белка и продукции АТФ. Спектр действия грамицидина D ограничен грамположительными бактериями, такими как *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, однако активность препарата наблюдается и в отношении полирезистентных патогенов [31–33]. Токсические реакции на грамицидин

со стороны слухового аппарата и органов зрения в литературе не описаны.

Рифамицин – антибиотик из группы ансамицинов, оказывающий бактерицидное действие путем комплексообразования с ДНК-зависимой РНК-полимеразой, что нарушает процесс транскрипции. Препарат проявляет активность в отношении *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (в том числе *S. pneumoniae*), *N. gonorrhoeae*, в более высоких концентрациях – также *E. coli* и *Proteus* spp. [34]. Препараты рифамицина – одни из немногих, которые могут быть использованы при перфорации барабанной перепонки [10].

Характерным побочным эффектом рифамицина является розовая окраска барабанной перепонки, видимая при отоскопии, а также окрашивание биологических жидкостей в красно-розовый цвет. Рифамицин не обладает ототоксичностью и может применяться при перфоративных острых средних отитах без риска развития ототоксических реакций. При местном использовании в форме ушных капель препарат характеризуется низкой системной абсорбцией, но может отягощать существующие заболевания печени [10, 34]. Рифамицин характеризуется невысоким сенсibiliзирующим потенциалом, а также не вступает в перекрестное взаимодействие с другими перечисленными антибиотиками [34].

Синтетические антибактериальные средства

Фторхинолоны – бактерицидные средства широкого спектра действия, фторированные производные 4-хинолона. Механизм действия фторхинолонов заключается в ингибировании бактериальной ДНК-топоизомеразы II (ДНК-гиразы) и, в значительно меньшей степени, – ДНК-топоизомеразы IV – ферментов, участвующих в процессах компактизации и репликации ДНК, транскрипции, расхождения хромосом и клеточного деления.

Ципрофлоксацин оказывает клинически значимое бактерицидное действие на активные и покоящиеся формы многих аэробных грамположительных (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*) и грамотрицательных микроорганизмов (*H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*). *In vitro* подтверждена варьирующая активность соединения против штаммов *M. catarrhalis* и *N. gonorrhoeae*. Умеренной чувствительностью к препарату обладает *C. trachomatis*. Норфлоксацин высокоактивен против *Neisseria* spp., *M. catarrhalis*, *Pseudomonas* spp., *Chlamydia* spp., а также стафилококков и стрептококков [35].

Бактерицидная активность фторхинолонов первого поколения (ципрофлоксацин, норфлоксацин и офлоксацин) сравнима с таковой представителя второго поколения – левофлоксацина, но последний может быть более эффективен против атипичных возбудителей бактериальных инфекций глаза и стрептококков [36]. Левофлоксацин также высокоэффективен в отношении мультирезистентных изолятов. Фторхинолоны второго (левофлоксацин)

и третьего поколений (моксифлоксацин) высокоэффективны против как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий, обеспечивают микробиологическую эрадикацию в течение достаточно коротких курсов лечения [37].

В сравнительных исследованиях инстилляции глазных капель левофлоксацина обеспечивали создание большей концентрации активного вещества в слезе, водянистой влаге и стекловидном теле по сравнению с офлоксацином и ципрофлоксацином. Проникновение левофлоксацина в переднюю камеру глаза облегчается механизмом его активного транспорта. Применение комбинации фторхинолонов и препаратов, содержащих соли металлов (цинка сульфат), ассоциируется со значительным снижением проникающей способности антибактериальных агентов [36]. Препараты фторхинолонов могут использоваться при перфорации барабанной перепонки [10].

Частота побочных эффектов на фоне терапии левофлоксацином сравнима с таковой при использовании плацебо [36]. Левофлоксацин также обладает наименьшей токсичностью для кератоцитов и эндотелиоцитов *in vitro* по сравнению с другими фторхинолонами [38]. Перекрестная резистентность бактерий развивается только в пределах группы хинолонов и не распространяется на препараты других групп, например бета-лактамы или аминогликозидные антибиотики. Резистентность бактерий к фторхинолонам развивается сравнительно медленно и может исчезать со временем [36]. Тем не менее прослеживается тенденция к распространению резистентности к ципрофлоксацину среди штаммов *P. aeruginosa*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli* и *K. pneumoniae* [39].

Сульфацетамид – производное сульфаниламида широкого спектра действия. Механизм действия сульфаниламидов основан на их структурном сходстве с парааминобензойной кислотой (ПАБК), что обеспечивает их конкурентный антагонизм. Вытесняя ПАБК из связи с дигидроптероатсинтетазой, сульфаниламиды нарушают синтез дигидро- и тетрагидрофолиевой кислот, а впоследствии – нуклеиновых кислот у бактерий. Сульфацетамид активен в отношении грамположительных (*S. aureus*, *S. pneumoniae*) и грамотрицательных микроорганизмов (*H. influenzae*, *Neisseria* spp., *Chlamydia* spp., *E. coli*), однако в последнее время распространенность резистентных к сульфаниламидам штаммов значительно возросла [40].

При использовании глазных капель сульфацетамид хорошо всасывается и создает высокие концентрации в водянистой влаге, синовиальной, плевральной и перитонеальной жидкостях [41]. В настоящий момент разработаны полимерные пленки, содержащие раствор сульфацетамида, обеспечивающие его контролируемое высвобождение и большую интраокулярную биодоступность [40]. Топические препараты сульфаниламидов редко вызывают системные

Таблица 1. Активность антибактериальных средств в отношении микроорганизмов, наиболее часто вызывающих инфекции уха или глаз

Антибактериальное средство	<i>S. aureus</i>		<i>H. influenzae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
	MIC ₅₀	Источник	MIC ₅₀	Источник	MIC ₅₀	Источник	MIC ₅₀	Источник
Гентамицин	0,25	[13]	0,5	[13]	1,0	[13]	4,0	[13]
Тобрамицин	0,25	[13]	0,5	[13]	0,5	[13]	16	[13]
Неомицин	3,0	[43]	16	[59]	128	[59]	128	[59]
Нетилмицин	0,25	[13]	0,25	[13]	4,0	[13]	4,0	[13]
Хлорамфеникол	4–8	[44]	0,5	[45]	128	[59]	2	[59]
Полимиксин В	64	[59]	1	[59]	≤ 1	[46]	128	[59]
Колистиметат	–	–	–	–	0,5	[47]	16	[48]
Тетрацилин	≤ 4	[49]	0,25	[50]	34,2	[51]	0,5	[52]
Рифамицин	0,008–0,015	[53, 60]	1	[60]	32	[60]	0,12	[60]
Ципрофлоксацин	0,5	[13]	0,008	[13]	0,12	[13]	1,0	[13]
Норфлоксацин	1,6	[54]	< 0.05	[54]	0,8	[54]	–	–
Офлоксацин	0,25	[55]	4	[55]	1	[56]	1	[57]
Левифлоксацин	0,5	[58]	0,015	[48]	1	[58]	1,0	[58]
Моксифлоксацин	0,06	[13]	0,015	[13]	1,0	[13]	0,12	[13]

Примечание. MIC₅₀ (мкг/мл) – минимальная концентрация антибиотика, ингибирующая рост 50% культур определенного микроорганизма.

побочные эффекты, однако обладают достаточно высоким алергизирующим потенциалом [41]. Антисептики играют вспомогательную роль в топической терапии заболеваний уха и глаз, но при бактериальном конъюнктивите могут использоваться в дополнение к фторхинолонам (например, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний, пиклосидин) [42]. Сравнительная *in vitro* активность антибактериальных средств в отношении микроорганизмов, наиболее часто вызывающих инфекции уха и глаз, отражена в табл. 1 [13, 43–60].

Противогрибковые средства

Клотримазол – противогрибковое средство группы имидазолов. Его механизм действия заключается в изменении проницаемости клеточных мембран за счет влияния на синтез эргостерола и связывания с фосфолипидами клеточной стенки грибов. Клотримазол подавляет синтез белков, липидов, нуклеиновых кислот, полисахаридов, нарушает электролитный обмен и репликацию ДНК. Он активен в отношении дерматофитов (*Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*), дрожжей (*Candida* spp.), простейших (*Trichomonas vaginalis*) и некоторых грамположительных бактерий [61]. В отношении *Aspergillus* spp. препарат не активен. Монокомпонентные препараты клотримазола практически не обладают ототоксичностью [62, 63], однако в лечении наружных отитов он используется в основном при наличии бактериально-грибковых ассоциаций в виде фик-

сированных комбинаций с антибактериальным, противовоспалительным и анестезирующим компонентами.

Основными возбудителями грибкового поражения наружного слухового прохода являются плесневые грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*. При кандидозном наружном отите могут быть использованы 1%-ные растворы клотримазола, нафтифина или хлорнитрофенола в виде аппликаций на турундах 5–10 минут каждая два раза в сутки в течение 10–14 дней. Терапию можно продолжить в течение 14 дней после стихания клинических признаков и/или до получения трехкратного отрицательного лабораторного анализа. При наружном отите, вызванном плесневыми грибами, препаратом выбора для проведения местного лечения является 1%-ный раствор нафтифина, применяемый по аналогичной схеме, но время экспозиции – 10–15 минут. Средняя длительность применения препаратов составляет примерно четыре недели [64, 65].

Стероидные противовоспалительные средства

Глюкокортикоиды (ГК) в отоларингологии и оториноларингологии используются в топических формах (глазные, ушные и назальные капли, глазные мази) в качестве местных противовоспалительных средств самостоятельно или в составе комбинированных препаратов. ГК подавляют выработку медиаторов воспаления, угнетают пролиферацию Т-лимфоцитов, активность В-лимфоцитов и выработку иммуноглобулинов, ингибируют интра-

ретиальную миграцию иммунных клеток, снижают экспрессию фактора роста VEGF и уменьшают проницаемость гематоретинального барьера. При местном применении ГК оказывают выраженный противовоспалительный, противоаллергический, противозудный, антиэкссудативный и антипролиферативный эффекты [66, 67].

Показания к применению ГК в офтальмологии включают заболевания глаз аллергической природы (дерматит век, блефарит, конъюнктивит и кератоконъюнктивит), воспалительные заболевания переднего (блефарит, конъюнктивит, склерит, глубокий кератит без поражения эпителия, ирит, иридоциклит) и заднего отделов глаза (хориоидит, хориоретинит, неврит зрительного нерва), воспалительные реакции после травм и операций, а также восстановление прозрачности роговицы и подавление неоваскуляризации после перенесенных кератитов, химических и термических ожогов [66, 67].

Основным недостатком ГК в аспекте применения при заболеваниях глаза является их малая внутриглазная биодоступность, обусловленная наличием эпителиального и соединительнотканного барьеров, постоянным обновлением и оттоком слезной жидкости, а также плохой растворимостью липофильных молекул ГК в водных средах [68]. Современные лекарственные формы, обеспечивающие улучшенную интраокулярную биодоступность ГК, включают глазные мази, гели, эмульсии и суспензии, в том числе с наночастицами.

В то же время отток слезной жидкости по носослезному каналу опосредует системную абсорбцию ГК, что наряду с местным иммуносупрессорным и антипролиферативным воздействием обуславливает развитие наиболее часто встречаемых побочных эффектов [68]. При всасывании в кровоток на фоне длительного использования ГК могут вызывать характерные побочные эффекты, в частности дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и атрофию надпочечников, перераспределение жировой клетчатки, атрофию кожи и ее производных, изъязвление желудочно-кишечного тракта, повышение артериального и внутриглазного давления, развитие катаракты, снижение минеральной плотности костей. Риск развития системных побочных эффектов топических ГК снижается при их использовании строго в рамках рекомендованного периода. Кроме того, применение препаратов с высоким профилем безопасности ассоциируется с уменьшением данного риска [10, 68–70]. Так, топический ГК фторметолон вызывает повышение внутриглазного давления гораздо реже (8,5% пациентов) и в меньшей степени ($\Delta P = 2,56$ мм рт. ст.), чем дексаметазон (62,5% пациентов и $\Delta P = 8,58$ мм рт. ст. соответственно) [71].

Местным антипролиферативным эффектом ГКС может быть обусловлена атрофия роговицы и прилежащих тканей, что особенно важно при уже

имеющемся истончении роговицы (например, при кератоконусе) [10, 71]. Хотя интравитреальная биодоступность ГК в виде глазных капель и мазей оценивается сравнительно невысоко [66], истончение эпителия роговицы способствует ее существенному увеличению, в то время как одновременная инстилляция антибиотиков, напротив, может снижать ее [68]. Установлено, что наличие кератоконуса, а также дистрофии Фукса увеличивает риск повышения внутриглазного давления, приводящего к развитию вторичной глаукомы. Таким образом, местное применение ГК при заболеваниях, вызывающих дистрофию роговицы, требует тщательного мониторинга внутриглазного давления [71–73].

Длительное применение топических ГК также сопряжено с увеличением риска формирования задней субкапсулярной катаракты (особенно у пожилых пациентов), снижением местного иммунитета и сопротивляемости инфекциям, ухудшением заживления повреждений роговицы и склеры, возникновением мидриаза, птоза, тромбоза сосудов сетчатки и атрофии зрительного нерва [68].

В оториноларингологии препараты, содержащие ГК (чаще в комбинации с антибактериальными средствами), применяются при наружном и среднем отите инфекционной и неинфекционной этиологии. Их включение в комбинированные рецептуры позволяет блокировать каскад медиаторных реакций и уменьшить выраженность местного воспаления, что обеспечивает уменьшение боли, отека, зуда, экссудации и эритемы [7]. Системная абсорбция и риск ассоциированных побочных эффектов при использовании ГК в форме ушных капель минимальны [74]. В отличие от нестероидных противовоспалительных средств ГК не обладают ототоксичностью [7].

Сравнительная характеристика ГК для местного применения в офтальмологии и оториноларингологии приведена в табл. 2.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Группа нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в составе средств для лечения отитов представлена феназоном и холина салицилатом. НПВП ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ) 1 и 2, блокируя образование провоспалительных простагландинов и тромбоксана A₂ из арахидоновой кислоты. В результате уменьшаются воспаление, боль, эритема, отек, зуд и экссудация.

Феназон – производное пиразолона, неселективный ингибитор ЦОГ. По анальгезирующей и жаропонижающей активности феназон близок к производным салициловой кислоты. Противовоспалительная активность препарата, по имеющимся данным, уступает его анальгетической активности [75]. При попадании во внутреннее ухо и системной абсорбции феназон способен вызывать ототоксические реакции, угнетение костномозгового кроветворения и образование язвенных дефектов желудочно-ки-

Таблица 2. Сравнительная характеристика ГК для местного применения в офтальмологии и оториноларингологии

№	Наименование	Наличие галогена	Активность	Лекарственные формы
ГК, входящие в состав монопрепаратов				
1	Гидрокортизон ¹	Нет	Низкая	Глазная мазь (0,5, 1, 2,5%)
2	Дезонид ¹	Нет	Низкая	Глазные капли (0,25%), глазная мазь (0,25%)
3	Преднизолон ацетат ^{1, 2}	Нет	Низкая	Глазная суспензия (1%)
4	Дексаметазон ^{1, 3}	Да (фтор)	Средняя	Глазные и ушные капли (0,1%)
5	Фторметолон ацетат ^{1, 3}	Да (фтор)	Средняя	Глазные капли (0,1%)
6	Лотепреднола этабонат ^{1, 4}	Да (хлор)	Средняя	Глазной гель (0,5%)
7	Бетаметазона динатрия фосфат ³	Да (фтор)	Высокая	Глазные капли и ушные капли (0,1%)
8	Беклометазона дипропионат ³	Да (хлор)	Высокая	Ушные капли (0,025%)
9	Дифлупреднат ^{1, 4}	Да (фтор)	Высокая	Глазная эмульсия (0,05%)

¹ Входит в состав монопрепаратов.

² Не зарегистрирован в России в формах для применения в офтальмологии и/или оториноларингологии.

³ Входит в состав комбинированных препаратов.

⁴ Не зарегистрирован в России.

шечного тракта [10]. Препарат не применяется при наружном отите, но в комбинации с лидокаином может использоваться для уменьшения оталгии при остром среднем отите [76].

Холина салицилат – производное салициловой кислоты, неселективный ингибитор ЦОГ, в кислой среде также оказывающий противомикробный и противогрибковый эффекты. Препарат характеризуется анальгетической активностью и может использоваться для симптоматического лечения ушной боли при остром среднем, хроническом среднем и наружном отите, мiringите. При местном применении холина салицилат не оказывает системного действия [10].

Следует помнить, что применение НПВП при среднем отите возможно только при сохранении целостности барабанной перепонки (в первые дни развития процесса). При неясной клинической картине, наличии перфорации или вероятности ее возникновения можно применять либо антибактериальные ушные капли (фторхинолоны, рифамицин), либо, при наличии шунта барабанной перепонки, комбинации фторхинолона и ГК (Комбинил). Применение этой комбинации возможно также при сохранении целостности барабанной перепонки.

Местные анестетики

Местные анестетики достаточно часто используются в качестве средств для топического применения в офтальмологии и оториноларингологии. Механизм их действия заключается в блокаде быстрых натриевых каналов нейрональной мембраны, что препятствует возникновению и распространению потенциала действия. Препараты этой группы нередко комбинируют с противомикробными агентами и противовоспалительными средствами, что позволяет увеличить анальгетический и противозудный эффекты

последних. Особенностью действия местных анестетиков является более быстрое (одна-две минуты) наступление эффекта по сравнению с противовоспалительными препаратами [7].

Монопрепараты местных анестетиков, содержащие проксиметаксин, оксибупрокаин или лидокаин, как правило, не применяются при инфекционно-воспалительных заболеваниях глаз и используются для проведения поверхностной анестезии глазного яблока [77].

Местные анестетики могут оказывать токсическое действие на клетки роговицы при длительном использовании или в высоких концентрациях [77]. Лидокаин обладает не только большей анестезирующей активностью, но и более высокой степенью проникновения в переднюю камеру глаза по сравнению с прокаинами [78]. Скорость инактивации прокаина больше скорости его проникновения через слизистые оболочки, в связи с чем при топическом применении он не оказывает системного эффекта [10].

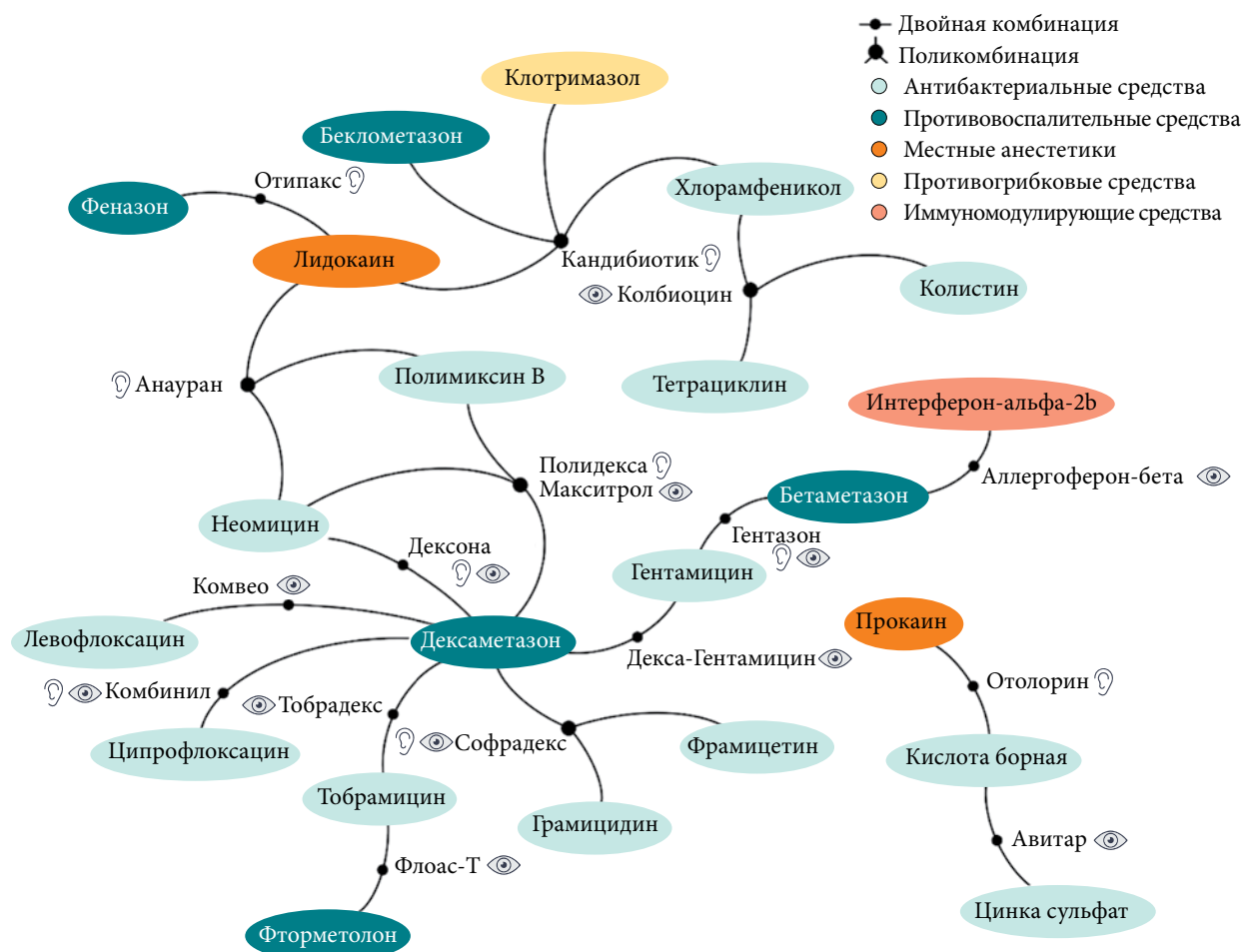
В оториноларингологии доминирующим анестетиком для топического применения в составе комбинированных лекарственных препаратов является лидокаин, значительно превосходящий по эффективности терминальной анестезии реже используемый прокаин.

Комбинированные лекарственные препараты

Традиционно применение топических комбинированных препаратов при болезнях уха и глаз преследует цель добиться одновременно этиотропного, патогенетического и симптоматического воздействия на патологический процесс. Большинство выпускаемых комбинированных препаратов содержат антибактериальный и противовоспалительный компоненты. К ушным каплям иногда добавляют местный анестетик для достижения более быстрого обезболивающего эффекта.

Примером комбинированных глазных/ушных капель является комбинация ципрофлоксацина и дексаметазона, зарегистрированная в России под торговым названием Комбинил. На данный момент это единственная в РФ комбинация фторхинолона и ГК,

Современный ассортимент комбинированных глазных капель, мазей и ушных капель для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний представлен на рисунке и в табл. 3.



Комбинированные лекарственные препараты для применения при инфекционно-воспалительных заболеваниях в офтальмологии и отоларингологии

Таблица 3. Характеристика состава и особенностей применения глазных и ушных капель комбинированного состава

Препарат	Компоненты			
	антибактериальный	противовоспалительный	местноанестезирующий	противогрибковый
<i>Глазные капли и мази</i>				
Колбиоцин (мазь)	Хлорамфеникол, коллестиметат, тетрациклин	–	–	–
Макситрол	Полимиксин В, неомицин	Дексаметазон	–	–
Тобрадекс	Тобрамицин	Дексаметазон	–	–
Флоас-Г	Тобрамицин	Фторметолон	–	–
Декса-Гентамицин	Гентамицин	Дексаметазон	–	–
Комвео	Левифлоксацин	Дексаметазон	–	–
Авитар	Кислота борная, цинка сульфат	–	–	–
<i>Ушные капли</i>				
Отипакс	–	Феназон	Лидокаин	–
Кандибиотик	Хлорамфеникол	Беклометазон	Лидокаин	Клотримазол
Анауран	Полимиксин В, неомицин	–	Лидокаин	–
Полидекса	Полимиксин В, неомицин	Дексаметазон	–	–
Отоларин	Кислота борная	–	Прокаин	–
<i>Глазные и ушные капли</i>				
Гентазон	Гентамицин	Дексаметазон	–	–
Дексона	Неомицин	Дексаметазон	–	–
Комбинил	Ципрофлоксацин	Дексаметазон	–	–
Софрадекс	Грамицидин, фрамицетин	Дексаметазон	–	–

¹ В инструкции по применению не сказано, с какого возраста препарат можно использовать у детей. Однако информация из открытых источников предполагает возможность применения препарата с двух лет [75], www.drugs.com/cons/maxitrol.html (дата обращения – 08.12.2023).

² У детей до года, а также при беременности и лактации препарат можно использовать только в случае крайней необходимости.

³ В инструкции по применению не сказано, с какого возраста препарат можно использовать у детей. Однако информация из открытых источников предполагает возможность применения препарата с двух лет [77], www.mayoclinic.org/drugs-supplements/neomycin-polymyxin-b-and-dexamethasone-ophthalmic-route/side-effects/drg-20406312?r=1 (дата обращения – 08.12.2023).

⁴ При бактериальных воспалительных заболеваниях уха.

⁵ При бактериальных воспалительных заболеваниях глаз и его придатков.

⁶ Препарат противопоказан детям грудного возраста и с осторожностью применяется у детей младшего возраста.

Основные цели проводимой топической терапии при заболеваниях уха и глаз – элиминация возбудителя, устранение клинических симптомов, профилактика распространения инфекционного процесса и развития его осложнений. Выбор оптимальных топических препаратов для данных целей является эмпирическим и основан на знаниях о наиболее частых возбудителях заболеваний и состоянии антибиотикорезистентности (в первую очередь локальных, региональных и национальных) в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Лечение воспалительных заболеваний наружного уха предполагает целый комплекс мероприятий – этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. При лечении неосложненных наружных отитов, как правило, достаточно применения местных лекарственных препаратов. При этом нет

необходимости в проведении системной антибактериальной терапии. Быстрый клинический эффект достигается на фоне применения ушных капель, создающих высокие местные концентрации действующих веществ без системных побочных эффектов [7]. При всех формах наружного отита могут использоваться различные монопрепараты и комбинированные средства. Однако предпочтение следует отдавать фторхинолон-содержащим средствам [76]. При остром диффузном наружном отите используемые препараты должны быть эффективны против *S. aureus* и *P. aeruginosa*. В этом случае предпочтение также отдается фторхинолонам (офлоксацин, ципрофлоксацин). К используемым препаратам можно добавить антисептики. При остром среднем отите в составе комплексной терапии на постперфоративной стадии рекомендовано применение транстимпаналь-

Минимальный возраст применения, лет	Возможность применения при:		Возможность применения при перфорации барабанной перепонки
	беременности	лактации	
8	–	–	–
21	–	–	–
2	1-й триместр	–	–
18	1-й триместр	–	–
18	+	–	–
18	–	–	–
18	–	–	–
0	+	+	Нет
6	+	–	Нет
02	+	+	Нет
23	–	–	Нет
18	–	–	Нет
8	+	–	Нет
18	+	–	Нет
14, 25	–	–	При наличии шунта барабанной перепонки
16	–	–	Нет

но ушных капель на основе рифамицина или фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин) [79]. Эти же препараты в силу высокой эффективности (чувствительны 75,6% изолятов) и безопасности рекомендованы как средства выбора при хроническом гнойном среднем отите (в том числе при перфорации барабанной перепонки) [80].

Благодаря высокой антимикробной активности и хорошей интраокулярной биодоступности фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) могут считаться препаратами выбора при бактериальных конъюнктивитах, особенно резистентных к другим антибиотикам, и профилактике бактериальных инфекций в офтальмохирургии [42].

Препараты ципрофлоксацина в форме глазных капель зарегистрированы в России для применения у детей с одного года (монопрепараты), комбинация ципрофлоксацина и дексаметазона – с двух лет. Офлоксацин и левофлоксацин в форме глазных капель зарегистрированы для применения у детей с одного года [81–83].

Интересным решением, способствующим оптимизации профиля эффективности и безопасности, стало использование в глазных/ушных каплях, содержащих офлоксацин (Данцил), и глазных

каплях, содержащих левофлоксацин (Сигницеф), вспомогательного вещества гипромеллозы. Она обладает высокой биосовместимостью, химической инертностью, стабильностью и биоразлагаемостью. Использование гипромеллозы позволяет обеспечить прозрачность получаемых лекарственных форм, увеличить всасывание плохо растворимых лекарственных веществ и замедлить всасывание быстро растворимых, повысить время удержания капель в зоне применения, пролонгировать и усилить эффекты лекарственных веществ на уровне тканей глаза/уха [59].

Заключение

Рациональное применение лекарственных средств этиотропного и патогенетического действия позволяет осуществить эффективную эрадикацию инфекционного агента и уменьшить выраженность симптомов заболевания, включая воспаление, отечность, зуд и экссудацию. Одним из оптимальных способов решения этой задачи считается использование комбинированных лекарственных препаратов, содержащих антибактериальные (с акцентом на фторхинолоны) и противовоспалительные компоненты. 

Литература

1. Monasta L., Ronfani L., Marchetti F., et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One*. 2012; 7 (4): e36226.
2. Azari A.A., Barney N.P. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. *JAMA*. 2013; 310 (16): 1721–1729.
3. Watson S., Cabrera-Aguas M., Khoo P. Common eye infections. *Aust. Prescr.* 2018; 41 (3): 67–72.
4. Teweldemedhin M., Gebreyesus H., Atsbaha A.H., et al. Bacterial profile of ocular infections: a systematic review. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17 (1): 212.
5. Rosenfeld R.M., Brown L., Cannon C.R., et al. Clinical practice guideline: acute otitis externa. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006; 134 (4 Suppl): S4–S23.
6. Wiegand S., Berner R., Schneider A., et al. Otitis Externa. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2019; 116 (13): 224–234.
7. Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю., Малыгин С.В. Медикаментозная терапия наружного и среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2012; 1: 52–26.
8. Silva M.D., Sillankorva S. Otitis media pathogens – a life entrapped in biofilm communities. *Crit. Rev. Microbiol.* 2019; 45 (5–6): 595–612.
9. Schilder A.G., Chonmaitree T., Cripps A.W., et al. Otitis media. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016; 2 (1): 16063.
10. Государственный реестр лекарственных средств // grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx (дата обращения – 08.04.2023).
11. Tabbara K.F. Antimicrobial agents in ophthalmology. *Ocular Infections*. 2014.
12. Krause K.M., Serio A.W., Kane T.R., Connolly L.E. Aminoglycosides: an overview. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016; 6 (6): a027029.
13. Sanfilippo C.M., Morrissey I., Janes R., Morris T.W. Surveillance of the activity of aminoglycosides and fluoroquinolones against ophthalmic pathogens from Europe in 2010–2011. *Curr. Eye Res.* 2016; 41 (5): 581–589.
14. Craig W.A., Gudmundsson S., Reich R.M. Netilmicin sulfate: a comparative evaluation of antimicrobial activity, pharmacokinetics, adverse reactions and clinical efficacy. *Pharmacotherapy*. 1983; 3 (6): 305–315.
15. Papa V., Aragona P., Scuderi A.C., et al. Treatment of acute bacterial conjunctivitis with topical netilmicin. *Cornea*. 2002; 21 (1): 43–47.
16. Neomycin (including framycetin and soframycin). Committee for Veterinary Medicinal Products summary report // www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/neomycin-including-framycetin-soframycin-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf (дата обращения – 08.04.2023).
17. Campochiaro P.A., Lim J.I. Aminoglycoside toxicity in the treatment of endophthalmitis. The Aminoglycoside Toxicity Study Group. *Arch. Ophthalmol.* 1994; 112 (1): 48–53.
18. Hancock H.A., Guidry C., Read R.W., et al. Acute aminoglycoside retinal toxicity in vivo and in vitro. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46 (12): 4804–4808.
19. O'Sullivan M.E., Cheng A.G. Mind your ears: a new antidote to aminoglycoside toxicity? *J. Med. Chem.* 2018; 61 (1): 81–83.
20. Tam V.H., Schilling A.N., Vo G., et al. Pharmacodynamics of polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49 (9): 3624–3630.
21. Wright C.G., Meyerhoff W.L., Halama A.R. Ototoxicity of neomycin and polymyxin B following middle ear application in the chinchilla and baboon. *Am. J. Otol.* 1987; 8 (6): 495–499.
22. Leach J.L., Wright C.G., Edwards L.B., Meyerhoff W.L. Effect of topical fosfomycin on polymyxin B ototoxicity. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1990; 116 (1): 49–53.
23. Jain R., Murthy S.I., Motukupally S.R., Jain M. Use of topical colistin in multiple drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacterial keratitis. *Cornea*. 2014; 33 (9): 923–927.
24. Seo M.H., Yun H.N., Do H.L., Jin H.K. A case of successful treatment using topical colistin in multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacterial ulcer. *J. Korean Ophthalmol. Soc.* 2016; 57 (8): 1307–1311.
25. Conly J., Johnston B. Colistin: the phoenix arises. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2006; 17 (5): 267–269.
26. Salamon S.M. Tetracyclines in ophthalmology. *Surv. Ophthalmol.* 1985; 29 (4): 265–275.
27. Testa B. Prodrug objectives and design. In: Taylor J.B., Trigg D.J., eds. *Comprehensive medicinal chemistry II*. Elsevier Science, Amsterdam. 2007; 5: 1009–1041.
28. Ralph R.A. Tetracyclines and the treatment of corneal stromal ulceration: a review. *Cornea*. 2000; 19 (3): 274–277.
29. Shafaa M.W., El Shazly L.H., El Shazly A.H., et al. Efficacy of topically applied liposome-bound tetracycline in the treatment of dry eye model. *Vet. Ophthalmol.* 2011; 14 (1): 18–25.
30. Stupp H., Küpper K., Lagler F., et al. Inner ear concentrations and ototoxicity of different antibiotics in local and systemic application. *Audiology*. 1973; 12 (5): 350–363.
31. Wang F., Qin L., Pace C.J., et al. Solubilized gramicidin A as potential systemic antibiotics. *Chembiochem*. 2012; 13 (1): 51–55.
32. Pavithra G., Rajasekaran R. Gramicidin peptide to combat antibiotic resistance: a review. *Int. J. Pept. Res. Ther.* 2019; 26: 191–199.
33. Takada Y., Itoh H., Paudel A., et al. Discovery of gramicidin A analogues with altered activities by multidimensional screening of a one-bead-one-compound library. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 4935.

34. Туровский А.Б., Ивойлов А.И., Шадрин Г.Б., Лаврова А.С. Лечение острого воспаления наружного и среднего уха. Вестник оториноларингологии. 2014; 3: 54–58.
35. Sharma D., Patel R.P., Zaidi S.T.R., et al. Interplay of the quality of ciprofloxacin and antibiotic resistance in developing countries. *Front. Pharmacol.* 2017; 8: 546.
36. Астахов С.Ю., Вохмяков А.В. Офтальмологические фторхинолоны в лечении и профилактике глазных инфекций (обзор литературы). *Клиническая офтальмология.* 2008; 9 (1): 28–30.
37. Мальханов В.Б., Гумерова Е.И. Применение современных фторхинолонов при лечении воспалительных заболеваний глаз. Сборник научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад 2013». Уфа, 2013.
38. Skelnik D.L., Clark L.A., Bezwada P. Effect of drug concentration and exposure time of levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin on human corneal endothelial cells and keratocytes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44 (13): 4739.
39. Shariati A., Arshadi M., Khosrojerdi M.A., et al. The resistance mechanisms of bacteria against ciprofloxacin and new approaches for enhancing the efficacy of this antibiotic. *Front. Public Health.* 2022; 10: 1025633.
40. Nagpal M.A., Sharma K., Anand N., et al. Preparation and evaluation of sulfacetamide sodium ocusert for controlled drug delivery. *J. Drug Delivery Ther.* 2020; 10 (2): 164–170.
41. Fernández-Villa D., Aguilar M.R., Rojo L. Folic acid antagonists: antimicrobial and immunomodulating mechanisms and applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (20): 4996.
42. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов», Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России». Конъюнктивит. Клинические рекомендации // cr.minzdrav.gov.ru/recommend/629_1 (дата обращения – 08.04.2023).
43. Mehta R., Champney W.S. Neomycin and paromomycin inhibit 30S ribosomal subunit assembly in *Staphylococcus aureus*. *Curr. Microbiol.* 2003; 47 (3): 237–243.
44. Rubin J.E., Ball K.R., Chirino-Trejo M. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from various animals. *Can. Vet. J.* 2011; 52 (2): 153–157.
45. Cerami A.T., Shungu D.L. Comparative in vitro activity of imipenem against *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1986; 30 (1): 179–180.
46. Paranos P., Vourli S., Pournaras S., Meletiadi J. Assessing clinical potential of old antibiotics against severe infections by multi-drug-resistant gram-negative bacteria using in silico modelling. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022; 15 (12): 1501.
47. Malekzadegan Y., Abdi A., Heidari H., et al. In vitro activities of colistin, imipenem and ceftazidime against drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates in the south of Iran. *BMC Res. Notes.* 2019; 12 (1): 301.
48. Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) // atlas-surveillance.com/#/database/ (дата обращения – 08.04.2023).
49. Perovic O., Iyaloo S., Kularatne R., et al. Prevalence and trends of *Staphylococcus aureus* Bacteraemia in hospitalized patients in South Africa, 2010 to 2012: Laboratory-based surveillance mapping of antimicrobial resistance and molecular epidemiology. *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0145429.
50. Dong Q., Shi W., Cheng X., et al. Widespread of non-typeable *Haemophilus influenzae* with high genetic diversity after two decades use of Hib vaccine in China. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020; 34 (4): e23145.
51. Melake N.A., Mahmoud H.A., Al-Semary M.T. Bactericidal activity of various antibiotics versus tetracycline-loaded chitosan microspheres against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Afr. J. Microbiol. Res.* 2012; 6 (25): 5387–5398.
52. Bidell M.R., Pai M.A.P., Lodise T.P. Use of oral tetracyclines in the treatment of adult patients with community-acquired bacterial pneumonia: a literature review on the often-overlooked antibiotic class. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9 (12): 905.
53. Piccinini R., Zecconi A. Relationship among plasmids recovered from *Staphylococcus aureus*, milk leukocytes, and antimicrobial resistance. *J. Dairy Sci.* 2001; 84 (12): 2641–2648.
54. Neu H.C., Labthavikul P. In vitro activity of norfloxacin, a quinolonecarboxylic acid, compared with that of beta-lactams, aminoglycosides, and trimethoprim. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982; 22 (1): 23–27.
55. Adeyemi-Doro F.A., Rotowa N.A. Comparison of the in vitro activity of ofloxacin and gentamicin against isolates from hospitalised patients. *Infection.* 1986; 14 Suppl 4: S240–S242.
56. Chiaradia V., Pascoli L., Mucignat G., et al. Ofloxacin: in vitro activity against recently isolated gram-negative bacterial strains. *J. Chemother.* 1989; 1 (2): 80–83.
57. Frémaux A., Sissia G., Geslin P. In-vitro bacteriostatic activity of levofloxacin and three other fluoroquinolones against penicillin-susceptible and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 43 Suppl C: 9–14.
58. Zhang H., Xu Y., Jia P., et al. Global trends of antimicrobial susceptibility to ceftaroline and ceftazidime-avibactam: a surveillance study from the ATLAS program (2012–2016). *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2020; 9 (1): 166.
59. Рязанцев С.В., Аникин И.А., Заварзин Б.А. Применение ушных капель, содержащих ципрофлоксацин, при лечении острых и хронических воспалительных заболеваний уха. *Российская оториноларингология.* 2009; 3: 156–159.
60. Thornsberry C., Hill B.C., Swenson J.M., McDougal L.K. Rifampin: spectrum of antibacterial activity. *Rev. Infect. Dis.* 1983; 5 Suppl 3: S412–S417.

61. Shafiei M., Peyton L., Hashemzadeh M., Foroumadi A. History of the development of antifungal azoles: a review on structures, SAR, and mechanism of action. *Bioorg. Chem.* 2020; 104: 104240.
62. Tom L.W. Ototoxicity of common topical antimycotic preparations. *Laryngoscope.* 2000; 110 (4): 509–516.
63. Abou-Halawa A.S., Khan M.A., Alrobaee A.A., et al. Otomycosis with perforated tympanic membrane: self medication with topical antifungal solution versus medicated ear wick. *Int. J. Health Sci. (Qassim.).* 2012; 6 (1): 73–77.
64. Наружный отит. Клинические рекомендации. Возрастная категория: взрослые. Одобрены Научно-практическим советом Минздрава России. М., 2021.
65. Наружный отит. Клинические рекомендации. Возрастная категория: дети. Одобрены Научно-практическим советом Минздрава России. М., 2021.
66. Лоскутов И.А. Стероидные мази в современной офтальмологической практике. *РМЖ.* 1999; 7: 14.
67. Мурадова Р.Р., Хайдаров М.М. Клинико-фармакологические аспекты применения гормональных препаратов в офтальмологии. *Достижения науки и образования.* 2021; 3 (75): 100–102.
68. Gaballa S.A., Kompella U.B., Elgarhy O., et al. Corticosteroids in ophthalmology: drug delivery innovations, pharmacology, clinical applications, and future perspectives. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2021; 11 (3): 866–893.
69. McGhee C.N. Pharmacokinetics of ophthalmic corticosteroids. *Br. J. Ophthalmol.* 1992; 76 (11): 681–684.
70. Kanellopoulos A.J., Cruz E.M., Ang R.E., Asimellis G. Higher incidence of steroid-induced ocular hypertension in keratoconus. *Eye Vis. (Lond.).* 2016; 3: 4.
71. Akingbehin A.O. Comparative study of the intraocular pressure effects of fluorometholone 0.1% versus dexamethasone 0.1%. *Br. J. Ophthalmol.* 1983; 67 (10): 661–663.
72. Erdurmus M., Cohen E.J., Yildiz E.H., et al. Steroid-induced intraocular pressure elevation or glaucoma after penetrating keratoplasty in patients with keratoconus or Fuchs dystrophy. *Cornea.* 2009; 28 (7): 759–764.
73. Dibas A., Yorio T. Glucocorticoid therapy and ocular hypertension. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 787: 57–71.
74. Salt A.N., Plontke S.K. Pharmacokinetic principles in the inner ear: influence of drug properties on intratympanic applications. *Hear Res.* 2018; 368: 28–40.
75. Brune K. Next generation of everyday analgesics. *Am. J. Ther.* 2002; 9 (3): 215–223.
76. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Отит средний острый. Клинические рекомендации // cr.minzdrav.gov.ru/schema/314_2 (дата обращения – 08.12.2023).
77. Астахов Ю.С., Шахназарова А.А. Сравнительное изучение действия местных анестетиков, используемых в офтальмологической практике. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2004; 5 (1): 24.
78. Maxitrol (Ophthalmic). *Drugs. Com.* // www.drugs.com/cons/maxitrol.html (дата обращения – 08.04.2023).
79. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Хронический средний отит. Клинические рекомендации // cr.minzdrav.gov.ru/schema/698_1 (дата обращения – 08.12.2023).
80. Кедик С.А., Панов А.В., Тюкова В.С., Золотарева М.С. Циклодекстрины и их применение в фармацевтической промышленности (обзор). *Фармацевтическая технология и нанотехнологии. Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2016; 3 (16).
81. Инструкция по медицинскому применению препарата Данцил // grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=041d4a38-b110-4be1-b437-276fe97525a5 (дата обращения – 08.12.2023).
82. Инструкция по медицинскому применению препарата Сигницеф // grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7e8c5930-eb84-437c-b8b4-be47e5db766b (дата обращения – 08.12.2023).
83. Бутранова О.И., Зырянов С.К. Гипромеллоза: место в офтальмологической практике. *Офтальмология.* 2023; 20 (3): 390–397.

Topical Medications for the Treatment of Infectious and Inflammatory Diseases of the Ear and Eyes

S.V. Okovity, PhD, Prof., V.A. Prikhodko

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

Contact person: Veronika A. Prikhodko, veronika.prihodko@pharminnotech.com

In most cases, infectious and inflammatory diseases of the ear and eyes are amenable to local treatment using etiotropic and/or pathogenetic therapy, taking into account the species of the infectious agent and clinical symptoms. The use of combined drugs can significantly increase the effectiveness of treatment, achieve recovery in a shorter time and significantly improve the quality of life of patients. The article analyzes modern monocomponent and combined drugs used in ophthalmological and otorhinolaryngological practice for topical treatment of infectious and inflammatory diseases.

Keywords: otitis media, conjunctivitis, antibacterial agents, antifungal agents, steroid anti-inflammatory drugs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, combined medications