

Лікування аспергильозу носових ходів у собак

➤ За матеріалами д-ра **Ц. Клеркс**, кафедра клінічних наук дрібних тварин, ф-т ветеринарної медицини університету Льеж, Бельгія

Вступ

Лікування назального аспергильозу у собак тривале, потребує значних зусиль, зокрема, поєднання консервативного (системної і місцевої протигрибкової терапії) і хірургічного лікування. Курси системної протигрибкової терапії довготривалі, препарати доволі токсичні, а повне вилікування спостерігається у 50 % пацієнтів. В таких випадках непогано зарекомендувала себе місцева протигрибкова терапія, причому вона передбачає різні методи введення препаратів з різним ступенем інвазивності. Перевагу віддають зрошенню носових ходів і фронтальних синусів емульсією енілконазолу через імплантовані гнучкі катетери двічі на добу протягом 7 днів (Sharp and Sullivan, 1992). Альтернативою є зрошення носової порожнини і фронтальних синусів через неімплантовані катетери, але під загальною анестезією (Davidson 1995). Основні параметри лікування, наприклад, режим введення препаратів, робочі концентрації, об'єм, формулювання препарату і т.д. і досі знаходяться в стані розробки. Якщо в результаті проведених лікувальних заходів вдається елімінувати збудника, то прогноз для таких пацієнтів, як правило, добрий.

Системне лікування

Системне лікування протигрибковими засобами вважається менш інвазивним, проте, і менш ефективним. Серед інших його недоліків слід вказати високу вартість протигрибкових препаратів і їх гепатотоксичність. Попередні схеми лікування пацієнтів з назальним аспергильозом, наприклад, тіобендазол в дозі 10 мг 2р./д. протягом 6-8 тижнів (Cervantes 1983) або кетоконазол по 5 мг 2р./д. протягом такого ж часу (Sharp and Sullivan, 1989) виявилися неефективними, навіть у поєднанні з хірургічними процедурами (ринотомією або турбінектомією). Максимальний ефект таких схем умовно не перевищував 50 % (Sharp et al, 1984; Harvey 1984).

Більш ефективними вважаються ітраконазол в дозі 5 мг/кг РО 2р./д. і флюконазол, в дозі 2,5 мг/кг РО 2р./д., курс – не менше 10 тижнів (Legendre 1995; Sharp et al, 1991). Покращення стану пацієнтів при застосуванні ітраконазолу відзначено в 60-70 % випадків (Legendre, 1995).

Місцеве лікування

Місцеве застосування енілконазолу або клотримазолу значно ефективніше за пероральне (Sharp and Sullivan, 1989; Sharp et al, 1991; Sharp et al, 1993; Davidson et al, 1992; Mathews et al, 1998).

Локальне нанесення енілконазолу вважається дієвим засобом лікування назального аспергильозу. Виключення складають лише пацієнти, у яких відбулася дисемінація грибів у оточуючі м'які тканини (Sharp et al, 1993); в таких випадках схему необхідно комбінувати з препаратами системної дії. Енілконазол вважається ідеальним засобом для місцевого застосування у носовій порожнині, так як він зберігає активність і в газоподібному стані, добре поширюючись у порожнині носових ходів і синусах (Sharp et al, 1993). Методика, описана Sharp et al у 1993, полягає у введенні препарату через імплантовані катетери, кожен з яких вводять у носову порожнину з відповідного боку через отвори в фронтальних синусах, які попередньо формують за допомогою тріфіна. Процедуру проводять двічі на день, доза препарату становить 10 мг/кг протягом 7-10 днів. Більшість пацієнтів нормально переносять процедуру, проте, на час лікування їх бажано госпіталізувати. Серед основних ускладнень відзначають: передчасну втрату катетерів, що обумовлює необхідність для проведення загальної анестезії і переустановлення катетерів; транзиторна постоперативна підшкірна емфізема; втрата апетиту і слинотеча. Лікування може бути призупинене, якщо пацієнт не переносить процедуру. Цей вид лікування забезпечив припинення носових витікання у 19 з 24 (80 %) пацієнтів (Sharp et al, 1993).

Для вивчення методик оптимального розподілення інфузату в носовій порожнині і синусах проводилися ряд досліджень на трупах собак, еутаназованих з різних причин. Так, в 1995, Richardson із співат., вивчав розподілення барвника у порожнинах черепа трупа собаки без ознак патологій синусів і носової порожнини, застосовуючи неінвазивну методику інтраназальної інфузії. Цікаво, що при цьому досягалося краще розподілення інфузату, ніж при імплантації катетерів. Така методика дає змогу вводити більший об'єм інфузату, попередити витікання і знизити ризик аспірації за умови оклюзії ніздрів і носоглотки. При дорсальному положенні тварини введений інфузат (50 мл в кожному ніздрю,

100 мл – в загальному) добре розподілявся не лише по носовій порожнині, але й в синусах з мінімальним потраплянням в глотку.

Об'єм носової порожнини і фронтальних синусів залежить від розміру тварини, ступеню деструкції носової раковини і об'єму накопиченого ексудату. За даними Mathews et al (1996), середній об'єм фронтального синуса у тварин, в яких діагностували назальний аспергильоз, становив 25 мл. В носову порожнину і синус собакам середніх і великих порід можна вводити порівняно великий об'єм інфузату (50 - 60 мл з кожного боку).

Дослідження можливості введення рідини під тиском не дали результатів, так як виміряти тиск в носовій порожнині і визначити як він пливає на розподілення інфузату, не вдалося.

Непогано зарекомендувала себе 1-годинна інфузія клотримазолу, яку проводили під загальною анестезією. В результаті вдалось досягти стійкого пригнічення клінічних ознак у багатьох пацієнтів (Davidson and Pappagianis, 1995; Davidson 1997). Не дивлячись на те, що залишається необхідність хірургічного втручання для введення катетерів, пацієнт позбавляється повторних втручань, немає небезпеки випадіння катетерів, значно скорочується час перебування пацієнта в клініці.

Процедура передбачала білатеральну інфузію 1 г клотримазолу, розчиненого у 1 децилітрі пропіленгліколю-200, у фронтальні синуси і носові ходи через неонатальні живильні трубки через сформовані отвори фронтальних синусів. Такий 1 % розчин має помірну в'язкість, вкриває слизові мембрани і добре проходить крізь введені трубки. В такому випадку зводиться до мінімуму дискомфорт для пацієнта (у порівнянні з введенням офіційного розчину клотримазолу двічі на день), значно поліпшується контакт препарату з слизовими оболонками, зменшуються витрати і скорочується час перебування пацієнта в клініці. При цьому не рекомендується проводити супутню системну терапію (звичайно, коли мова йде про аспергильоз, обмежений синусами та носовою порожниною).

Побічні прояви лікування (Caulkett et al, 1997; Zonderland et al, 2000) включали: фарингіт, набряки і погіршення загального стану, що пов'язано з вмістом сполук-наповнювачів в складі препарату, а також пригніченням мікосомальних ензимів клотримазолом. В даному випадку використовувався комерційний препарат клотримазолу (1% р-н, Miles Canada, Etobicoke, Ontario), рекомендований лише для зовнішнього застосування, до його складу входили пропіленгліколь, ізопропіловий спирт та поліетиленгліколь. Поліпропіленгліколь вважається порівняно інертним наповнювачем, на відміну від пропіленгліколю і ізопропілового спирту, які обумовлюють виражену іритацию слизових оболонок. За повідомленням Caulkett, препарати на основі клотримазолу, які містять пропіленгліколь, ізопропіловий спирт та полі-



1. Аспергильозний синусит у пойнера (пацієнт № 1)



2. Втрата пігменту носо-губного дзеркала у ротвейлера (пацієнт № 2) при хронічному назальному аспергильозі

Лікування назального аспергильозу собак

Препарат	Шлях введення	Доза	Інтервал (год.)	Тривалість (тижнів)	Ефективність (%)	Автори
Тіабендазол	PO*	10 мг/кг	12	6 - 8	± 50	Harvey 1984
Кетоконазол	PO*	5 мг/кг	12	6 - 18	± 50	Sharp 1989
Кетоконазол	PO	5 мг/кг	12	10	± 60-70	Legendre 1995
Флюконазол	PO	2,5 мг/кг	12	10	± 60-70	Sharp 1991
Енілконазол	IN ¹	10 мг/кг	12	1-2 рази	± 80	Sharp 1993
Енілконазол	IN ²	5 %, 50 - 200 мл; 30-45-хв. інфузія	1 міс.	2 - 3 рази	100	McCullough 1998
Енілконазол	IN ²	1%; 1-год. інфузія	1 міс.	1 - 3 рази	до 80 %	Zonderland 2000
Клотримазол	IN ¹	1%, інфузія 1 г		одноразово	± 90	Davidson 1997
Клотримазол	IN ¹	1%, 60 мл/з кожного боку; 1-год. інфузія		одноразово	80 - 90	Mathews 1998
Клотримазол	IN ²	1%, 60 мл/з кожного боку; 1-год. інфузія		одноразово	80 - 90	Mathews 1998

*іноді в комбінації з турбінектомією;

¹ катетери імплантовані хірургічно;

² катетери введені не хірургічно;

PO = перорально;

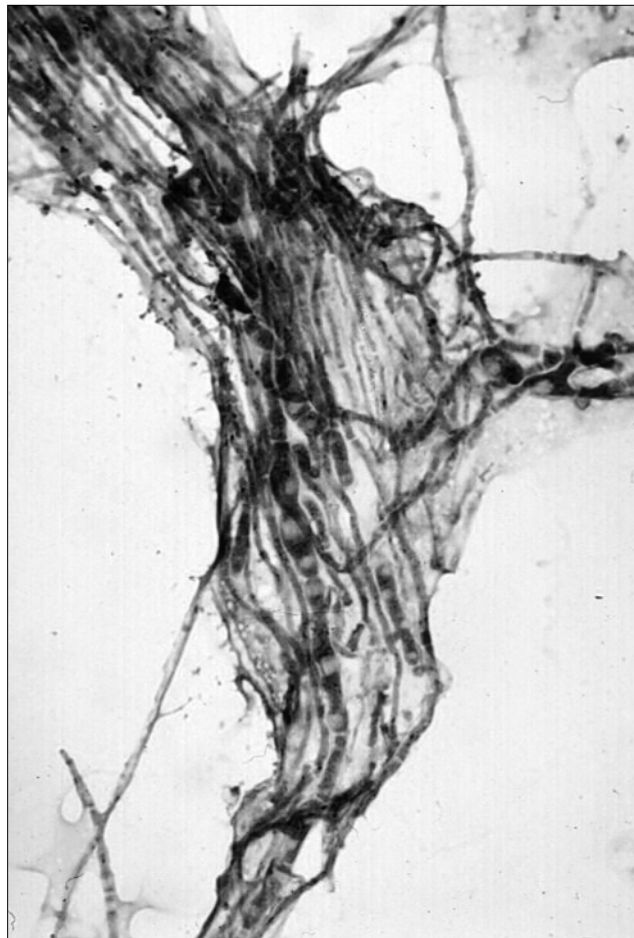
IN = інтраназально

етиленгліколь, не повинні вводиться інтраназально. Особливу увагу слід приділяти вибору транквілізатора або засобу для анестезії: це, насамперед, стосується барбітуратів, з якими клотримазол може взаємодіяти.

З метою оптимізації схеми лікування шляхом місцевого введення клотримазолу проводили дослідження на предмет порівняння двох методик постановки катетерів: хірургічної і нехірургічної (Mathews et al, 1998). Для неінвазивної інтраназальної інфузії клотримазолу не потрібно проводити трепанацію фронтальних синусів, ця методика не супроводжується такою кількістю ускладнень (Mathews et al, 1998).

Отже, у експерименті задіяли 27 собак різних порід, яким одноразово провели інтраназальну інфузію клотримазолу через хірургічно імплантовані катетери (перша група). 1% розчин клотримазолу на поліетиленгліколі рівномірно розподілили в 4 шприци по 30 мл і повільно вводили протягом 1 години. Після інфузії надлишок препарату пасивно витікав через ніздрі, а з глотки і проксимальної порції стравоходу для запобігання аспірації препарат видалили шляхом відсмоктування через катетер.

18 тваринам другої групи одноразову інтраназальну інфузію клотримазолу проводили через неімплантовані катетери. Для цього фолієвські катетери розміром 24-F вводили per os щоб верхівка катетера підходила під м'яке піднебіння, і накачували манжетку. Глотку за-



3. Мікроскопічна картина мазка ексудату з фронтального синуса у пойнера (фарбування за Грамом, збільшення x 200)

Обладнання і інструментарій
для ветеринарної хірургії,
стоматології та діагностики



Aroza TOP Selector

П'єзоелектричний скейлер

Виробництво Японія

Акційна ціна
3500 грн.

Автономна регульована подача
води (компресор), регульована частота
ультразвуку (до 32 кГц), педаль,
автоклавований наконечник, насадки.



Great Star

П'єзоелектричний скейлер

Виробництво Китай

Акційна ціна
2400 грн.

Заводське виготовлення. Автономна подача води,
регульована частота ультразвуку (до 30 кГц),
педаль, автоклавований наконечник, насадки.



4. Пластикові катетери імплантовані у фронтальні синуси (ротвейлер, вік 5 років)



5. Пластикові катетери імплантовані у фронтальні синуси (пойнтер, вік 7 років, пацієнт № 1)

кривали губкою. Після катетера 10-F у кожен ніздрю вводили катетер 12-F, накачували манжетку одразу каудальніше ніздрів і вводили клотримазол. Голову пацієнта послідовно обертали, щоб полегшити поширення препарату по носовій порожнині: в дорсальне положення – на 15 хв., ліве латеральне – 15 хв., праве латеральне – 15 хв. і знову дорсальне – на 15 хв.

Клінічний випадок

Ротвейлер, вік 3 р., вага 45 кг

Клінічні ознаки: чхання, носові витікання, втягування ексудату, кров'янисто-гнійні витікання з лівої ніздрі, виразки на зовнішній частині лівої ніздрі, гіперкератоз носового дзеркала, 2 епізоди носової кровотечі протягом 3 міс.

Риноскопія (рис. 6): виразна деструкція завитків, наявність множинних бляшок-колоній всередині лівої носової порожнини і лівого фронтального синуса.

Лікування: 2% розчин імаверолу протягом 1 години через нехірургічно введені катетери.

Через місяць після лікування: носові витікання відсутні (рис. 7).

Періодична зміна голови пацієнта під час інфузії для оптимізації контакту з поверхнями носової порожнини і фронтального синуса. Постінфузійні процедури проводили аналогічно пацієнтам першої групи.

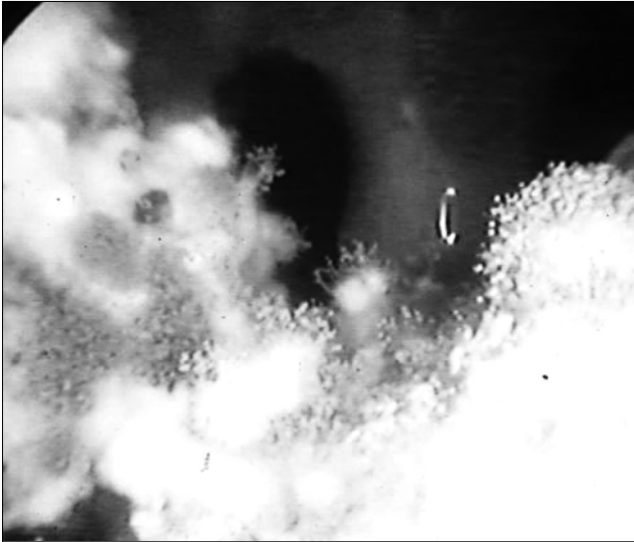
У третій групі собакам провели по декілька інфузій.

В першій групі у 4 з 27 пацієнтів лікування виявилось неефективним або невірним, у другій і третій – у 4 (в загальному, у 8 з 60 собак (13%), що є досить непоганим показником. Так, при кількаретовому введенні енілконазолу ефективність не перевищувала 80 %, а для решти протигрибкових засобів цей показник склав 43 - 70 % (Harvey, 1984; Sharp and Sullivan, 1989; Sharp et al, 1991; Sharp et al, 1991, Sharp et al, 1993).

Поодинокі випадки важких ускладнень виражались у кортикальній енцефалопатії і негнійному менінгіті (решта ускладнень мали помірний перебіг і легко контролювалися).

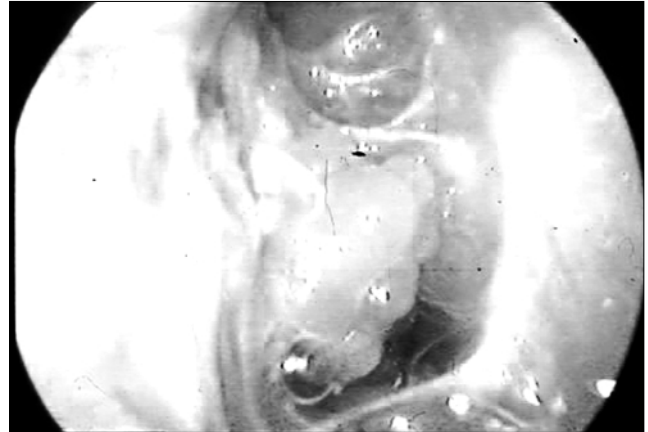
Інфузію енілконазолом теж здійснювали неівазивним шляхом. На сьогодні існує декілька препаратів енілконазолу (спиртовмісний Clinifar-EC і Imaverol). Clinifar вводився після ендоскопічного розміщення лаважних трубок в каудальній частині носової порожнини і фронтальних синусах (McCullough et al, 1998). Робоча концентрація препарату складала 5%, об'єм – 50-200 мл. Процедуру проводили під загальною анестезією 6 пацієнтам з назальним аспергильозом. Кожній тварині процедуру проводили тричі, тривалість складала 45-60 хв. У всіх тварин спостерігалася виразна позитивна динаміка після лікування, трьох пацієнтів спостерігали протягом тривалого часу (16,5 міс.).

Щодо препарату Imaverol, то за інформацією Bray et al, 1998a; Bray et al, 1998b, 1-годинна інфузія у чотирьох пацієнтів з назальним аспергильозом не принесла очікуваного результату, а повторні навіть погіршили стан тварин. У двох пацієнтів навіть промивання носової порожнини двічі на день не дало ніякого результату. Коли схему лікування змінили на 1-годинну інфузію клотримазолу, всіх пацієнтів вдалосявилікувати.



6. Риноскопія: виразна деструкція завитків, наявність множинних бляшок-колоній всередині лівої носової порожнини і лівого фронтального синуса (ротвейлер, 3 роки: пацієнт № 3)

Інші дані свідчать про достатню високу ефективність препарату Imaverol. При 1-годинній інтраназальній інфузії 2% розчину через нехірургічно розміщені катетери ефективність складала близько 50 %, при повторній процедурі – 75 % (Zonderland et al., 2000).



7. Контрольна риноскопія: відсутність грибкових колоній, кістозна структура слизової лівої носової порожнини і фронтального синуса

Хірургічне лікування

Комбінація ринектомії і турбінектомії з місцевим і/або системним лікуванням вважається дуже ефективною. Проте, на думку Sharp, 1995, турбінектомію, як і відкриту обробку носових ходів і фронтальних синусів ніколи не можна розглядати як методи першої лінії. Те ж стосується і введення 10 % повідон-йодистого розчину, що дуже погано переноситься пацієнтом (Pavletic and Clark, 1991).

Література

1. J.L. Zonderland, C. Clercx, J. Saunders, et al. Treatment of canine nasal aspergillosis by nonsurgically topical administration of enilconazole. Proceed. IVENTA meeting, Amsterdam, the Netherlands, April 2000.
2. J.P. Bray, E. Jones, R.A.S. White. Treatment of canine nasal aspergillosis with topical enilconazole. A retrospective study (1987-1996). J. Small Anim. Pract., 1998a.
3. J.P. Bray, R.A.S. White, B.D.X. Lascelles. Treatment of canine nasal aspergillosis with a new non-invasive technique. Failure with enilconazole. J. Small Anim. Pract., 1998b;39:223-226.
4. K.G. Mathews, A.P. Davidson, P.D. Koblik, et al. Comparison of topical administration of clotrimazole through surgically placed versus nonsurgically placed catheters for treatment of nasal aspergillosis in dogs: 60 cases (1990-1996). J. Am. Vet. Med. Assoc., 1998;213:501-506.
5. S.H. Mc Cullough, B.C. McKiernan, B.S. Grodsky. Endoscopically placed tubes for administration of enilconazole for treatment of nasal aspergillosis in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1998;212:67.
6. N.J.H. Sharp. Canine nasal aspergillosis-penicilliosis. In: Infectious diseases of the dog and cat. Greene CE 2nd Ed. Philadelphia WB Saunders and Co, 1998:404-413.
7. N. Caulkett, L. Lew, C. Fries. Upper-airway obstruction and prolonged recovery from anesthesia following intranasal clotrimazole administration. J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 1997;33:264-267.
8. A.P. Davidson, Mathews KG. Nasal aspergillosis: Treatment with clotrimazole. JAАНА, 1997: 33: 475
9. A.P. Davidson, D. Pappagianis. Treatment of nasal aspergillosis with topical clotrimazole. In Bonagura JD ed Kirk's current veterinary therapy XII small animal practice. Philadelphia WB Saunders Co, 1995;899-901.
10. A. Davidson, J. Komtebedde, D. Pappagianis et al. Treatment of nasal aspergillosis with topical clotrimazole (abstract). Proceed 10th Am Coll Vet Intern Med Forum 1992;807.
11. C.E. Harvey. Nasal aspergillosis and penicilliosis in dogs: results of treatment with thiabendazole. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1984;184:48-50.
12. T. Lanthier, A. Chalifoux. Enilconazole as an adjunct to the treatment of four cases of canine nasal aspergillosis. Can. Vet. J., 1991;32:110-112.
13. A.M. Legendre. Antimycotic drug therapy. In Bonagura JD Ed Kirk's current veterinary therapy XII small animal practice. Philadelphia WB Saunders Co, 1995;327-331.
14. K.G. Mathews, P.D. Koblik, E.F. Richardson, et al. Computed tomographic assessment of noninvasive intranasal infusions in dogs with fungal rhinitis. Vet. Surg., 1996;25:309-319.
15. M.M. Pavletic, G.N. Clark. Open nasal cavity and frontal sinus treatment of chronic canine aspergillosis. Vet. Surg., 1991;20;1:43-48.