

ЗМІСТ

Доказові рекомендації щодо лікування бактеріальних інфекцій дихальних шляхів в еру антибіотикорезистентності	2
Фотодинамічна терапія пухлин	16
Операційні техніки у функціональній корекційній ринохірургії	19

Зі змістом попередніх номерів додатку
“Практична отоларингологія” до журналу “Медицина світу”
можна ознайомитися на сайті

www.msvitu.lviv.ua

ДОКАЗОВІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ В ЕРУ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Jacobs M. R., Weinberg W.
Managed Care Interface, April 2001, 68-80

Антимікробна резистентність патогенів дихальних шляхів з'явилася швидко і стала наростаючою серйозною проблемою. Основними факторами, які впливають на резистентність, є неадекватне виписування антибіотиків для лікування вірусних інфекцій та застосування антибіотиків зі слабкою активністю. Лікування інфекцій дихальних шляхів суттєво ускладнене резистентністю таких мікроорганізмів, як *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*. Резистентність до бета-лактамів, сульфаніламідів та макролідів продовжує зростати. Для ефективного лікування пацієнтів необхідні доказові рекомендації, засновані на клінічних та бактеріологічних даних, з метою обмеження поширення резистентних патогенів та зведення до мінімуму подальшого розвитку резистентності. Нині вважають, що фармакокінетичні та фармакодинамічні параметри корелюють із клінічним результатом і дають раціональніший підхід для прогнозування антимікробної ефективності та визначення клінічно значущих ключових точок.

З часу впровадження антимікробних препаратів у клінічну практику більш як 50 років тому застосування антибіотиків істотно зменшило смертність та захворюваність при багатьох загрозливих життю інфекціях, таких як септицемія чи менінгіт. Проте з надзвичайно широким застосуванням цих ліків при інфекціях, які рідко загрожують життю, з'явилася інша серйозна проблема — поява антибіотикорезистентних збудників. Медицина спроможна подолати цю проблему шляхом розвитку новіших та потужніших антибіотиків, проте нині антимікробна резистентність у деяких регіонах набула такого високого рівня, що ВООЗ недавно назвала цю ситуацію глобальною кризою. Бактеріальні патогени дихальних шляхів у всіх країнах залучені в цю кризу, а доступних антимікробних засобів стає все менше.

Поширеність та фінансовий тягар інфекцій дихальних шляхів

Загальна річна вартість лікування інфекцій дихальних шляхів (ІДШ), таких як середній отит, синусит та загострення хронічного бронхіту (ЗХБ), у США становить більш як 10 млрд. американських доларів. У 1996 році в США з приводу гострого середнього отиту (ГСО) було більш як 29 млн. візитів до лікаря, що становило 200% порівняно з 1975 роком; таке зростання передусім пов'язують зі збільшенням відвідування дитячих виховних закладів. Крім того, вважають, що 20 млн. осіб мають гострий позалікарняний бактеріальний синусит щороку, а з приводу хронічного синуситу щороку роблять більш як 750 млн. візитів до лікаря. Хоча переважна більшість ІДШ є гострими, а не хронічними, вони мають суттєвий вплив на якість життя пацієнта. Пацієнти відчувають біль та дискомфорт, що порушує їх здатність працювати та щоденну життєдіяльність. Відсутність на роботі та/або знижена працездатність може також впливати на фінансовий статус пацієнта та його працевлаштування. Така ситуація посилюється за наявності хронічних захворювань. Для виразнішого ілюстрування впливу цих захворювань

можна сказати, що такі респіраторні інфекції, як синусит чи бронхіт, є другою провідною причиною непрацездатності з відсутністю на роботі. У вартість цих захворювань також входять повторні візити до лікаря та додаткове застосування антибіотиків при невдачі лікування, причиною якої є резистентність, реінфекція або обидва процеси. Оскільки поширеність резистентних патогенів зростає, то витрати через невдале лікування продовжуватимуть зростати.

При ГСО суттєвими є вартість візитів до лікаря, антибіотиків, консультацій, обстеження та хірургічних втручань з приводу продовження хвороби. Додатковими непрямими коштами є відсутність на роботі пацієнтів, які є батьками хворих дітей, та знижена якість життя пацієнтів. Щорічні загальні прямі та непрямі витрати, пов'язані з ГСО та секреторним отитом, у США становлять 5 млрд. американських доларів. Приблизна середня вартість одного епізоду становить 1331 американських доларів. Приблизно 90% цих коштів є непрямими і передусім пов'язаними з відсутністю батьків чи опікунів хворих дітей на роботі. Інші респіраторні інфекції асоціюються з подібними коштами — 3,4 млрд. американських доларів з приводу синуситу та 1,6 млрд. американських доларів з приводу ЗХБ.

Застосування антибіотиків при ІДШ

Серед лікарів первинної ланки антибіотики є другими за частотою виписуваними препаратами, їх випереджають тільки серцево-судинні ліки. У 1998 році амбулаторно лікарями було виписано 261 млн. курсів антимікробної терапії, що становить 139% відносно 1992 року. Незважаючи на те, що антибіотики при застуді та вірусних інфекціях верхніх дихальних шляхів дають малу користь або й узагалі неефективні, ці препарати часто виписують для лікування вказаних захворювань. Наприклад, повідомляють, що більш як 50% пацієнтів із застудою та вірусними інфекціями верхніх дихальних шляхів виписували антибіотики. Також повідомлялося, що неадекватними є приблизно 50% антибіотиків, які виписують на рівні первинної медичної ланки. Таке неточне призначення антимікробних ліків для вірусних ІДШ збільшує поширеність резистентних патогенів та використання ресурсів системи охорони здоров'я.

Фактори, які сприяють резистентності

Багато факторів можуть сприяти появі та поширенню антимікробної резистентності серед бактеріальних патогенів. Про основні фактори — надмірне використання антибіотиків та застосування неефективних препаратів — уже говорилося, проте інші причини також відіграють певну роль. Побічні ефекти та частий прийом ліків можуть негативно впливати на комплаєнс. Наслідком цього є те, що пацієнт отримує неадекватну терапію та припиняє лікування ще до закінчення курсу антибіотиків. При цьому на бактерії впливають субінгібіторні концентрації антибіотиків, така ситуація сприяє розвитку резистентності.

Крім того, якщо пацієнту стає легше під час лікування, він часто передчасно припиняє прийом антибіотика, що може сприяти невдачі лікування та розвитку резистентності. Антибіотики, які виписують з приводу гострих інфекцій, хворі рідко приймають протягом рекомендованої кількості днів. Було засвідчено відсутність комплаєнсу аж до 58% пацієнтів унаслідок високої частоти прийому препарату. Відсутність комплаєнсу до антибіотиків може мати більший вплив на розвиток резистентності. Мало того, відсутність комплаєнсу може сприяти зменшенню задоволення пацієнта від лікування та збільшенню вартості лікування. Пацієнтам слід пояснювати важливість прийому всіх виписаних препаратів для запобігання рецидиву інфекції та обмеження розвитку резистентності.

Збільшення відвідування дітьми дошкільних виховних закладів також пов'язують із поширенням резистентних патогенів дихальних шляхів.

Чутливість до антибіотиків

Чутливість визначається шляхом тестування *in vitro* антимікробної чутливості, наприклад, визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), яку визначають як мінімальну концентрацію препарату, що пригнічує ріст стандартизованої популяції мікроорганізмів. Патоген вважають чутливим до препарату, якщо препарат пригнічує або знищує причинні бактерії у клінічно досяжних концентраціях. Резистентність часто виникає з часом і її спостерігають як або поступове збільшення МІК, або абсолютну резистентність, коли чутливий раніше мікроорганізм стає високорезистентним і зовсім не чутливим, незалежно від дози. Поступове підвищення МІК може дійти до рівня МІКів, які нині досягають клінічно значущої границі, це визначають як "помірну" чутливість. Подальше зростання резистентності призводить до появи МІК, яка перевищує клінічно значущі границі; такі мікроорганізми вважають "резистентними". Мікроорганізми, які помірно чутливі або резистентні, іноді класифікують як "нечутливі". Така система інтерпретації чутливості звичайно базується на рівнях препарату в сироватці, але в деяких клінічних ситуаціях — на підставі рівнів у спинномозковій рідині або сечі.

Фармакокінетика та фармакодинаміка (ФК/ФД) визначають критичні межі *in vitro* чутливості до антимікробного препарату; ці межі залежать від схеми дозування та місця інфекції, але загалом не залежать від патогену. Ці ключові точки також визначаються клінічними кореляціями у клінічних дослідженнях, а також на тваринних моделях інфекції або інших симуляційних *in vitro* моделях. Не всі сучасні ключові точки чутливості базуються на ФК/ФД параметрах; проте в цьому огляді використовують основані на ФК/ФД ключові точки, які є значущими при ІДШ.

Характер резистентності ключових респіраторних патогенів

Streptococcus pneumoniae. Дослідження свідчать, що *S. pneumoniae* є найчастішим бактеріальним патогеном при ГСО та гострому синуситі — він виживається у 37% випадків ГСО та 20–43% випадків синуситу і є другим за частотою патогеном при ЗХБ (15–30%) (таблиця 1). Резистентність виникає до бета-лактамінів, триметоприму/сульфаметоксазолу (ТМП/СМ), макролідів, лінкозамідів та тетрациклінів. Хоча резистентність до інших, ніж бета-лактамінів, антимікробних ліків майже завжди досягає високого рівня і є абсолютною, резистентність до бета-лактамінів ґрунтується на прогресуючих змінах пеніцилін-зв'язуючого протеїну. Пеніцилін-зв'язуючі протеїни є ферментами, локалізованими в клітинній мембрані бактерій, які є каталізаторами зв'язування глікопептидів клітинної стінки після поділу клітин, це приводить до утворення нової стінки клітини дочірнього мікроорганізму. Наслідком змін пеніцилін-зв'язуючого протеїну є те, що для знищення бактерій необхідна наростаюче висока концентрація бета-лактамінів; клінічне значення цього процесу залежить від внутрішньої активності та фармакокінетики певного бета-лактама. Штами без таких змін пригнічуються концентрацією пеніциліну 0,06 мг/мл або менше. Штами зі змінами пеніцилін-зв'язуючого протеїну також називають пеніцилін-нечутливими і їх класифікують на пеніцилін-помірно чутливі (пригнічуються концентрацією пеніциліну 0,12–1,0 мг/мл) та на пеніцилін-резистентні (пригнічуються концентрацією пеніциліну 2,0 мг/мл або більше).

Таблиця 1. Найпоширеніші патогени гострого середнього отиту (ГСО), гострого синуситу та загострення хронічного бронхіту (ЗХБ)

Патоген	ГСО	Гострий синусит	ЗХБ
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	37%	20–43%	15–30%
<i>Haemophilus influenzae</i>	36%	22–35%	40–60%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	17%	2–28%*	15–30%

* При гострому синуситі щодо *M. catarrhalis* діапазон у дітей — 2–28%, у дорослих — 2–10%.

Adapted from Sinus and Allergy Health Partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123[supl] 1-32; Hoberman A, Paradise JL, Block S, et al. Efficacy of amoxicillin/clavulanate for acute otitis media: Relation to *Streptococcus pneumoniae* susceptibility. *Pediatr Infect Dis*, 1996, 15: 955-962; and Settl S. Etiology and management of infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Pulmonary Medicine* 1999; 5:327-332.

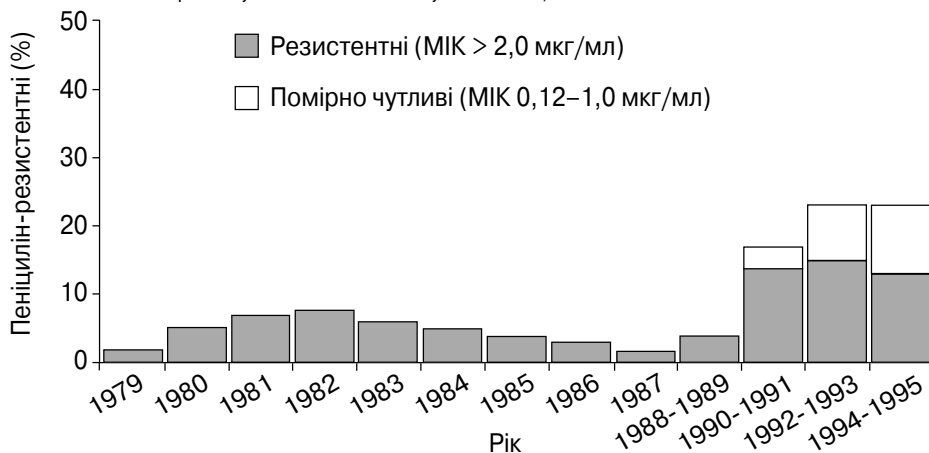


Рисунок 1. Спостережні дослідження виявляють низьку поширеність пеніцилін-нечутливих ізолятів *S. pneumoniae* (3–7%) у 1980-х рр. та драматичне зростання (17–24%) в 1990–1995 рр.

Reprinted from Doern GV: Trends in antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens of the respiratory tract. *Am J Med* 1995; 99 (supl 6B): 3-7. With permission.

До кінця 1980-х рр. частота в США пеніцилін-нечутливих ізолятів *S. pneumoniae* була 5% і менше. Відтоді частота в США пеніцилін-нечутливих ізолятів *S. pneumoniae* різко зросла (рис. 1). У 1998 році поширеність пеніцилін-нечутливих ізолятів зросла приблизно до 47%, з яких приблизно третина були пеніцилін-резистентними (рис. 2). Хоча невеликі варіації щодо пеніцилін-помірно чутливих ізолятів виявляють серед різних географічних регіонів (14–20%), засвідчено суттєві регіональні варіації в пеніцилін-резистентних ізолятах (від 17% до 45%).

Резистентність до інших антимікробних ліків також зростає. Це засвідчено в сучасних даних чутливості ізолятів *S. pneumoniae*, які тестують до набору пероральних антибіотиків, включаючи цефалоспорини та макроліди. У двох спостережних дослідженнях з'ясовано, що 94% ізолятів *S. pneumoniae* чутливі до амоксициліну та амоксициліну/клавуланату, 89% — до кліндаміцину, 69% — до азитроміцину та кларитроміцину, 63% — до цефпрозилу та цефуроксиму, 57% — до ТМП/СМ, 52% — до цефіксиму, 22% — до цефаклору та 11% — до лоракарбефу. Огляд пеніцилін-резистентних ізолятів (ізоляти з пеніциліновими МІК \geq 2 мкг/мл) засвідчив такі рівні чутливості: 81% до амоксициліну/клавуланату, 80% до амоксициліну, 33% до макролідів азитроміцину та кларитроміцину та 0% до цефаклору, цефіксиму, цефпрозилу та лоракарбефу.

Haemophilus influenzae. *H. influenzae* є найчастішим патогеном, який трапляється при ЗХБ (табл. 1). Він є причиною 40–60% випадків ЗХБ, 36% випадків ГСО та 22–35% випадків гострого синуситу.

Антимікробна резистентність *H. influenzae*, як і *S. pneumoniae*, зростає (рис. 3). Наприклад, серед клінічних ізолятів *H. influenzae* резистентність до ампіциліну, яка опосередковується утворенням бета-лактамаз, стрімко зросла — від приблизно 15% у 1980-х рр. до майже 50% у 1997 році. Сучасне дослідження виявило, що 41,6% ізолятів *H. influenzae* є бета-лактамазо-позитивними. І цефіксим, і амоксицилін/клавуланат демонструють досконалу чутливість (100% та 98%, відповідно), оскільки цефіксим не руйнується бета-лактамазами, а клавуланат пригнічує бета-лактамази у разі застосування амоксициліну/клавуланату. При використанні ФК/ФД ключових точок засвідчено, що 78% ізолятів *H. influenzae* були чутливими до цефуроксиму, 57% до амоксициліну, 14% до цефprozилу, 9% до лоракарбефу, 2% до цефаклору та 0% до азитроміцину. Ці дані про чутливість ґрунтуються на фармакодинамічно сформованих ключових точках, які корелюють із клінічним результатом у пацієнтів. Проте деякі ключові точки, які нині рекомендують регуляторні та інші інституції, суттєво відрізняються від фармакодинамічно сформованих ключових точок. Деякі дослідження свідчать, що ключові точки для цефаклору та азитроміцину при ГСО, спричиненого *H. influenzae*, мали би бути нижчими. Спостерігали, що азитроміцину та цефаклору часто не можуть ерадикувати *H. influenzae* з рідини середнього вуха, навіть якщо ізоляти вважали чутливими згідно з деякими стандартами. Вчені пояснюють це ФК/ФД властивостями цих препаратів. Додаткові повідомлення також документують клінічну неефективність макролідів та азалідів. Клінічна користь цих ліків при ГСО залишається суперечливою. Тому не варто застосовувати новіші препарати для лікування ГСО та інших ІДШ, при яких *H. influenzae* та макролідо-резистентний *S. pneumoniae* є важливими патогенами.

Moraxella catarrhalis. Хоча вона не так часто трапляється, як *S. pneumoniae* та *H. influenzae*, усе ж *M. catarrhalis* є однією з причин ГСО, гострого синуситу та ЗХБ (табл. 1). Практично всі штами *M. catarrhalis* нині продукують бета-лактамазу, що робить ці бактерії нечутливими до ампіциліну та амоксициліну. Повідомляють, що 91,5% ізолятів *M. catarrhalis* протягом респіраторного сезону 1996–1997 рр. у США були резистентними до ампіциліну. *M. catarrhalis* залишається чутливою до амоксициліну/клавуланату, цефіксиму, макролідів, тетрациклінів та фторхінолонів.

- Резистентні (МІК > 2,0 мкг/мл)
- Помірно чутливі (МІК 0,12–1,0 мкг/мл)

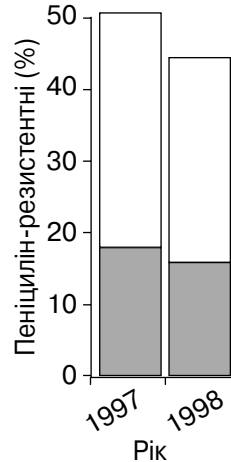


Рисунок 2. У 1998 році 45–50% ізолятів *S. pneumoniae* були нечутливими до пеніциліну, з них приблизно одна шоста були помірно резистентними до пеніциліну і одна третина були пеніцилін-резистентними.

Adapted from Jacobs MR, Bajaksouzian S, Lin G, et al: Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* to oral agents: Results of a 1998 U.S. outpatient surveillance study. Poster presented at 39th Annual Meeting of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September 26-29, 1999; and Jacobs MR, Bajaksouzian S, Zilles A, et al: Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 U.S. Surveillance Study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1901-1908.

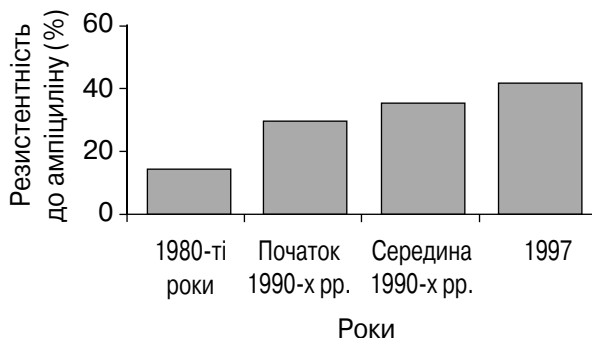


Рисунок 3. Поширеність ампіцилін-резистентних *H. influenzae* різко зросла з 1980-х рр., коли резистентність становила тільки 15%. Від початку 1990-х до середини 1990 та до 1997 року резистентність *H. influenzae* зросла від 30% до 35% і до 42%, відповідно.

Adapted from Thornsberry C, Ogilvie P, Kahn J, et al: Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1996-1997 respiratory season. *Diagn Microbial Infect Dis* 1997;29:249-257; and Barry AL, Pfaffer MA, Fuchs PC, et al: In vitro activities of 12 orally administered antimicrobial agents four species of bacterial respiratory pathogens from U.S. medical centres in 1992 and 1993. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2419-2425.

Переоцінка ключових точок чутливості

Метою антимікробної терапії є забезпечення концентрації препарату в місці інфекції, яка перевищує МІК мікроорганізму протягом достатнього періоду часу, наслідком чого буде ерадикація інфекційного збудника для залежних від часу антимікробних препаратів. Для концентрації залежних від препаратів співвідношення зони над кривою “час-концентрація” та МІК корелює з бактеріальною ерадикацією. Багато ключових точок чутливості базуються на неадекватно спланованих та неадекватно підсиленних клінічних дослідженнях та розподілу МІК. Крім того, багато цих ключових точок також визначалися, коли резистентність була низькою. Проте нині ставлять під сумнів придатність окремих таких ключових точок. Критична оцінка цієї проблеми свідчить, що багато таких ключових точок не відповідають сучасним клінічним, мікробіологічним, ФК/ФД та дослідницьким даним, таким як, наприклад, дані з дослідження бактеріологічної ефективності азитроміцину та цефаклору щодо ерадикації *H. influenzae* з рідини середнього вуха, про що вже було сказано. Такі дослідження демонструють, що багато сучасних ключових точок потребують переоцінки на підставі клінічних та ФК/ФД кореляційних показників. Тому в цьому огляді використовують ключові точки на основі ФК/ФД характеристик.

Фармакодинамічні дані бета-лактамів та макролідів свідчать, що коли сироваткова концентрація антибіотика перевищує МІК патогену протягом 40–50% міждозового інтервалу, то ерадикація бактерії (задокументована повторними тимпаноцентезами протягом лікування ГСО) досягає більш як 80% патогенів. У таблиці 2 наведено ФК/ФД ключові точки для 19 антибіотиків та відсоток сучасних ізолятів *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis*, які є чутливими при цих ключових точках. На основі цих даних найбільш активними препаратами, тестованими проти *S. pneumoniae*, були амоксицилін та амоксицилін/клавуланат, а також сучасні фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин та гатифлоксацин), до яких були чутливими 90% і більше штамів. Більш як 90% штамів *H. influenzae* та *M. catarrhalis* були чутливими до амоксициліну/клавуланату та цефіксиму. Єдиними препаратами, які перевищували 90% чутливості до всіх трьох основних патогенів, були амоксицилін/клавуланат та нові фторхінолони. Проте рекомендують залишати ці нові фторхінолони для дорослих пацієнтів, у яких перше лікування було неефективним або які мають алергію до інших анти-

Таблиця 2. Препарати, активні проти ізолятів при фармакокінетичних / фармакодинамічних (ФК/ФД) ключових точках (%)

Антимікробний препарат	ФК/ФД ключова точка (мкг/мл)	Чутливі штами (%)		
		<i>S. pneumoniae</i> (n = 1760)	<i>H. influenzae</i> (n = 1919)	<i>M. catarrhalis</i> (n = 204)
Амоксицилін	2	90	61	14
Амоксицилін (високі дози)	4	94	61	14
Амоксицилін/клавуланат	2	90	97	100
Амоксицилін/клавуланат (високі дози)	4	94	99	100
Еритроміцин	0,25	68	0	100
Азитроміцин	0,12	67	0	100
Кларитроміцин	0,25	68	0	100
Кліндаміцин	0,25	89	НД	НД
Цефаклор	0,5	27	2	5
Цефіксим	1	57	100	100
Цефпрозил	1	64	18	6
Цефуросим	1	65	80	37
Цефподоксим	0,5	63	100	64
Доксициклін	0,5	9	10	5
Лоракарбеф	0,25	76	20	97
Левовфлоксацин	2	97	100	100
Гатифлоксацин	1	97	100	100
Моксифлоксацин	2	97	100	100
Триметоприм/сульфаметоксазол	0,5	57	76	10

НД — інформація недоступна.

Adapted from Sinus and Allergy Health Partnership: Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123[supl]:1-32; and Jackobs MR, Bajasouzan S, Lin G, et al: Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* to oral agents. Results of a 1998 U.S. outpatient surveillance study Poster presented at 39th Annual Meeting of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, September 26-29, 1999.

біотиків. Слід сказати, що резистентність до фторхінолонів залишається низькою у США, але сучасні повідомлення свідчать, що в Гонконгу швидко зростає резистентність *S. pneumoniae* до цих антибіотиків. Резистентність до фторхінолонів також зафіксована в Канаді. У США повідомляють про два випадки резистентності до левофлоксацину. Імовірно, резистентність до фторхінолонів зростає через надмірне застосування цих ліків. Тому для утримання активності цих антибіотиків необхідно обмежити їх виписування. Таблиця 3 перелічує найчастіші антибіотики для лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів.

Таблиця 3. Антибіотики, які застосовують для лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів

Антибіотик	Схема дозування	Побічні реакції	Переваги	Недоліки
Амоксицилін	Дорослі: 375–1750 мг 2 р/д; 500–1000 3 р/д. Діти: 45–90 мг/кг/доба 2 р/д. Увага: високі дози не схвалені FDA	Діарея, нудота, блювання, алергічні реакції	Досконала активність проти <i>S. pneumoniae</i> , суспензія має приємний смак, доступність генериків, дозування 2 р/д	Наростаюча резистентність бета-лактамазо-продукуючих мікроорганізмів, не підходить пацієнтам з алергією до пеніцилінів
Амоксицилін/клавуланат	Дорослі: 500–875 мг 2 р/д. Діти: 45–90 мг/кг/доба. Увага: додайте певну кількість амоксициліну для досягнення високої дози. Увага: дозування не схвалено FDA	Діарея, нудота, висипання, блювання, алергічні реакції	Досконала активність проти <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> (включаючи бета-лактамазо-продукуючі штами) та <i>M. catarrhalis</i> , дозування 2 р/д, суспензія має приємний смак	Не підходить пацієнтам з алергією до пеніцилінів
Азитроміцин	Дорослі: 500 мг як одна доза на 1 день, потім 2–5 днів — по 250 мг на день. Діти: 10 мг/кг перший день, потім — 5 мг/кг на 2–5 днів	Розлади ШКТ, біль у животі, запаморочення, біль голови	Досконала активність проти <i>M. catarrhalis</i> , дозування 1 р/д, тривалість курсу 5 днів, суспензія має приємний смак	Третина <i>S. pneumoniae</i> є резистентними, слабка активність проти <i>H. influenzae</i> , перехресна резистентність до еритроміцину, резистентні грампозитивні штами, взаємодія з алюміній-вмісними та магній-вмісними антацидами
Цефаклор	Дорослі: 250–500 мг 3 р/д. Діти: 20–40 мг/кг/день 3 р/д	Реакції гіперчутливості, діарея, симптоми за типом сироваткової хвороби, блювання	Доступність генериків, суспензія має приємний смак	Слабка активність проти <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> та <i>M. catarrhalis</i> , дозування 3 р/д
Цефіксим	Дорослі: 400 мг 1 р/д, 200 мг 2 р/д. Діти: 8 мг/кг 1 р/д або 4 мг/кг 2 р/д	Реакції гіперчутливості, розлади ШКТ, діарея, біль у животі, нудота, висипання	Досконала активність проти <i>M. catarrhalis</i> та <i>H. influenzae</i> , дозування 1 р/д	Помірна активність проти <i>S. pneumoniae</i> , висока частота діареї
Цефпрозил	Дорослі 500 мг 1 р/д або 250 мг 2 р/д. Діти: 7,5 мг/кг 2 р/д	Розлади ШКТ, реакції гіперчутливості	Дозування 1–2 р/д	Помірна активність проти <i>S. pneumoniae</i> , слабка активність проти <i>H. influenzae</i> та <i>M. catarrhalis</i> , розлади ШКТ
Цефподоксим	Дорослі: 100–200 мг 2 р/д. Діти: 5 мг/кг 2 р/д	Діарея, нудота, розлади ШКТ, вагінальні інфекції, біль у животі, біль голови	Досконала активність проти <i>H. influenzae</i>	Помірна активність проти <i>S. pneumoniae</i> та <i>M. catarrhalis</i> , суспензія має неприємний смак, діарея, висипання

Антибіотик	Схема дозування	Побічні реакції	Переваги	Недоліки
Цефуроксиму аксетил	Дорослі 250–500 мг 2 р/д. Діти: 125–250 мг 2 р/д	Симптоми з боку ШКТ, висипання, діарея, нудота, блювання, алергічні реакції	Добра активність проти <i>H. influenzae</i> , дозування 2 р/д, доступна парентеральна форма	Помірна активність проти <i>S. pneumoniae</i> , слабка активність проти <i>M. catarrhalis</i> , поганий смак препарату
Кларитроміцин	Дорослі: 500 мг 2 р/д. Діти: 7,5 мг/кг/день 2 р/д	Симптоми з боку ШКТ, діарея, нудота, біль голови, висипання, біль у животі	Досконала активність проти <i>M. catarrhalis</i> , дозування 2 р/д	Третина <i>S. pneumoniae</i> резистентні, погана активність проти <i>H. influenzae</i> , перехресна резистентність з еритроміцином, резистентні грампозитивні штами, взаємодія з алюміній- та магній-вмісними антацидами
Гатифлоксацин	Дорослі: 400 мг 1 р/д. Діти — не схвалено	Нудота, діарея, біль голови, запаморочення, біль у животі, нудота, судоми, реакції гіперчутливості, симптоми з боку ЦНС, потенційні реакції фотосенсибілізації	Досконала активність проти <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> та <i>M. catarrhalis</i> , дозування 1 р/д, доступна парентеральна форма	Не схвалено для застосування в дітей, зниження дози потрібне при захворюваннях нирок, потенційна пролонгація інтервалу QT, взаємодія з мультивітамінами, тендиніт
Левофлоксацин	Дорослі: 500 мг 1 р/д. Діти — не схвалено	Діарея, нудота, біль голови, безсоння, запаморочення, вагініт	Добра активність проти <i>S. pneumoniae</i> , досконала активність проти <i>H. influenzae</i> та <i>M. catarrhalis</i> , дозування 1 р/д, доступна парентеральна форма	Не схвалено для застосування в дітей та підлітків до 18 років, взаємодія з мультивітамінами, потенційна пролонгація інтервалу QT, реакції фотосенсибілізації, симптоми з боку ЦНС
Лоракарбеф	Дорослі: 400 мг 2 р/д. Діти: 30 мг/кг/день 2 р/д	Розлади ШКТ, біль голови, висипання, діарея, нудота, реакції гіперчутливості	Дозування 2 р/д, суспензія має приємний смак	Слабка активність проти <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> та <i>M. catarrhalis</i>
Моксифлоксацин	Дорослі: 400 мг 1 р/д. Діти — не схвалено	Нудота, діарея, запаморочення, біль у животі, блювання, судоми, реакції гіперчутливості	Досконала активність проти <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> та <i>M. catarrhalis</i> , дозування 1 р/д	Не схвалено для застосування в дітей, потенційні реакції фотосенсибілізації та подовження інтервалу QT

Антибіотик	Схема дозування	Побічні реакції	Переваги	Недоліки
Триметоприм/ сульфаметок- сазол	Дорослі: 160 мг/ 800 мг 2 р/д. Діти: 8 мг/40 мг/кг поділено на 2 р/д	Розлади ШКТ, ре- акції гіперчутли- вості, висипання, синдром Стівена- Джонсона, нудота, блювання, ано- рексія	Дозування 2 р/д, доступність гене- риків	Слабка актив- ність проти <i>S. pneumoniae</i> та <i>H. influenzae</i> , недостатня ак- тивність проти <i>M. catarrhalis</i> , ре- зистентність, імо- вірно, зростатиме, алергічні реакції, рідкісні летальні випадки, взаємо- дія з іншими ліка- ми (варфарин)

р/д — разів на день.

Adapted from Sinus and Allergy Health Partnership: Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2000; 123[supl]1-32; and Physicians Desk Referenc. Ed. 54. Montvale, NJ, Medical Economics, 2000; 409, 822, 1157, 1544; 1572, 1624, 2161, 2389, 2488, 2614, 2969, 2974.

Тактика для лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів та зниження резистентності

Рекомендації щодо лікування. Драматичне зростання кількості резистентних патогенів потребує перегляду антибіотиків для лікування ІДШ. Рекомендації щодо застосування антибіотиків оптимізують лікування, допоможуть знизити резистентність та вартість лікування, асоційовану з неадекватним призначенням антибіотиків.

Гострий середній отит. У 1999 році Робоча група з медикаментозно-резистентного *S. pneumoniae* (*DRSP*) видала рекомендації з лікування ГСО. Група оглянула всі препарати, схвалені для лікування середнього отиту, та зробила висновок, що амоксицилін залишається препаратом вибору для лікування ГСО. Вибір антибіотиків необхідно робити з урахуванням місцевого характеру резистентності, нещодавнього застосування антибіотиків (попередні 4–6 тижнів), віку пацієнта та відвідування дитячих виховних закладів. Обраний препарат повинен також бути активним проти поширених респіраторних патогенів, особливо проти *S. pneumoniae*. Робоча група *DRSP* вважає, що тільки три препарати відповідають критеріям препаратів другого ряду, — амоксицилін/клавуланат, цефуроксиму аксетил та внутрішньом'язовий цефтріаксон (рис. 4). Хоч одна ін'єкція цефтріаксону забезпечує дуже високу концентрацію в рідині середнього вуха на кілька днів, клінічні наслідки не доведені при порівнянні з 10-денним курсом амоксицилін/клавуланату. Для поліпшення ефективності цефтріаксону проти пеніцилін-резистентного *S. pneumoniae* рекомендують курс із щоденних ін'єкцій цефтріаксону протягом 3 днів. Ця Робоча група зазначає, що для багатьох із 16 препаратів, схвалених для лікування ГСО, немає доказів ефективності проти *DRSP*.

Синусит. Група *Sinus and Allergy Health Partnership* у 2000 році видала рекомендації щодо гострого бактеріального риносинуситу. Рекомендації вказують на зростання ризику інфекції резистентними патогенами у пацієнтів, яких лікували антибіотиками (прогягом попередніх 4–6 тижнів) та поділяє рекомендації щодо лікування за недавньою експозицією на антибіотики, за важкістю хвороби та за віком пацієнта. Антибіотики розміщують за категоріями прогнозованої бактеріальної ефективності у дітей та дорослих на підставі математичного моделювання розподілу патогенів, частоти спонтанного одужання після певних інфекцій та мікробіологічної ефективності *in vitro* за ФК/ФД ключовими точками (табл. 4).

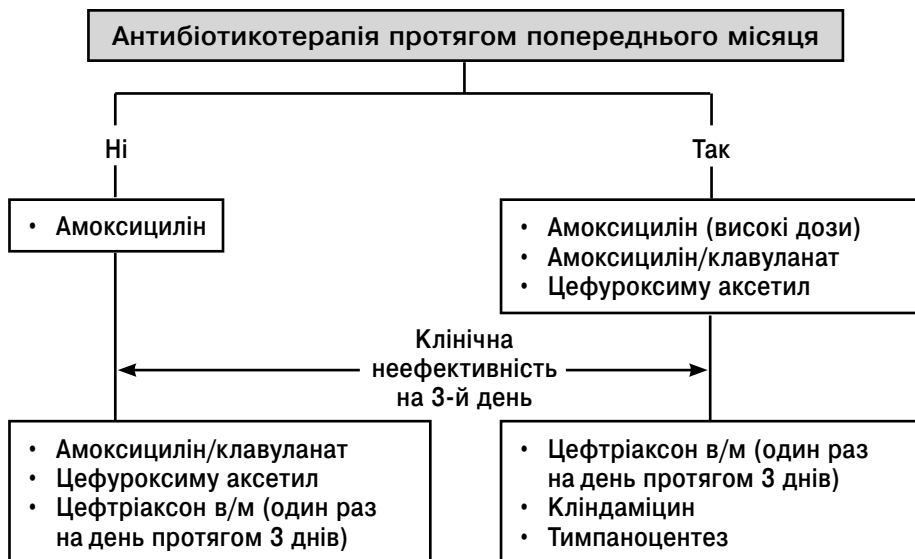


Рисунок 4. Алгоритм Робочої групи з медикаментозно-резистентного *S. pneumoniae* (DRSP) щодо лікування гострого середнього отиту рекомендує пероральний амоксицилін як препарат першого ряду. При невдачі лікування першого ряду або при підозрі на резистентні патогени показане лікування другого ряду — амоксицилін/клавуланат, цефуроксиму аксетил або внутрішньом'язовий цефтріаксон. В/м — внутрішньом'язовий.

Adapted from Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, et al: Acute otitis media: Management and surveillance in an era of pneumococcal resistance — A report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis* 1999;18:1-9.

Таблиця 4. Прогнозована частота клінічної ефективності антибіотиків при гострому бактеріальному риносинуситі у дорослих та дітей

Частота ефективності	Дорослі	Діти
>90%	<ul style="list-style-type: none"> • Амоксицилін/клавуланат • Гатифлоксацин • Левофлоксацин • Моксифлоксацин 	<ul style="list-style-type: none"> • Амоксицилін/клавуланат • Амоксицилін (високі дози)
80–90%	<ul style="list-style-type: none"> • Амоксицилін (високі дози) • Цефподоксиму проксетил • Цефіксим* • Цефуроксиму аксетил • ТМП/СМ 	<ul style="list-style-type: none"> • Цефподоксиму проксетил • Цефіксим* • Цефуроксиму аксетил • Кліндаміцин** • Азитроміцин • Кларитроміцин • Еритроміцин • ТМП/СМ
70–80%	<ul style="list-style-type: none"> • Кліндаміцин** • Доксидиклін • Цефпрозил • Азитроміцин • Кларитроміцин • Еритроміцин 	<ul style="list-style-type: none"> • Цефпрозил
50–70%	<ul style="list-style-type: none"> • Цефаклор • Лоракарбеф 	<ul style="list-style-type: none"> • Цефаклор • Лоракарбеф

Увага! Високі дози не схвалені FDA. ТМП/СМ — триметоприм/сульфаметоксазол. * Тільки на основі дії проти *H. influenzae* та *M. catarrhalis*. ** На основі дії проти грампозитивних бактерій.

Adapted from Sinus and Allergy Health Partnership: Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123(supl):1-32.

Рекомендації твердять, що лікуванням першого ряду для дорослих пацієнтів із легким захворюванням та без попередньої антибіотикотерапії за останні 4–6 тижнів є амоксицилін/клавуланат (1,5–3,5 г/день за амоксициліновим компонентом), амоксицилін (1,5–3,5 г/день), цефподоксиму проксетил або цефуроксиму аксетил. Рівень бактеріологічної неефективності цефпрозилу доходить до 25%. Хоча ТМП/СМ, доксициклін, азитроміцин, кларитроміцин або еритроміцин можна вважати корисними у пацієнтів з алергією до бета-лактамів, можлива бактеріологічна їх неефективність на рівні 20–25%. А із застосуванням ТМП/СМ також асоціюється потенційно летальний токсичний епідермальний некроліз.

Для дорослих із легким захворюванням, які недавно приймали антибіотики, а також для дорослих із захворюванням помірної важкості та без анамнезу антибіотикотерапії лікуванням вибору є амоксицилін/клавуланат (3,0–3,5 г/день за амоксициліновим компонентом), амоксицилін (3,0–3,5 г/день), цефподоксиму проксетил або цефуроксиму аксетил. Гатифлоксацин, левофлоксацин та моксифлоксацин показані для пацієнтів, які мають алергію до бета-лактатів. Альтернативним лікуванням дорослих із захворюванням помірної важкості, які недавно приймали антибіотики, є амоксицилін/клавуланат (3,0–3,5 г/день за амоксициліновим компонентом), гатифлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин або комбінаційна терапія (амоксицилін або кліндаміцин для покриття грам-позитивних бактерій плюс цефіксим або цефподоксиму проксетил для покриття грамнегативних бактерій).

Для дітей із легким захворюванням, які недавно не приймали антибіотики, лікування першого ряду може включати амоксицилін/клавуланат (45–90 мг/кг/день за амоксициліновим компонентом), амоксицилін (45–90 мг/кг/день), цефподоксиму проксетил та цефуроксиму аксетил. Азитроміцин, кларитроміцин, еритроміцин або ТМП/СМ рекомендують пацієнтам із анамнезом негайних реакцій гіперчутливості I типу на бета-лактами. Ці антибіотики мають обмежену ефективність проти основних патогенів гострого бактеріального риносинуситу, а частота бактеріологічної неефективності сягає 20–25%. Як уже було сказано, ТМП/СМ асоціюється з загрозливим для життя токсичним епідермальним некролізом.

Лікування дітей із захворюванням помірної важкості, які недавно не приймали антибіотики, або з легким захворюванням, як приймали недавно антибіотики, можна розпочати з амоксициліну/клавуланату (80–90 мг/кг/день за амоксициліновим компонентом), амоксициліну (80–90 мг/кг/день), цефподоксиму проксетилу або цефуроксиму аксетилу. Азитроміцин, кларитроміцин, еритроміцин або ТМП/СМ рекомендують пацієнтам з алергією до бета-лактамів. Дітей із захворюванням помірної важкості, які недавно приймали антибіотики, можна лікувати амоксициліном/клавуланатом (80–90 мг/кг/день за амоксициліновим компонентом) або комбінованою терапією (амоксицилін або кліндаміцин для покриття грам-позитивних бактерій плюс цефіксим або цефподоксиму проксетил, який впливає на грамнегативні бактерії). Курс лікування синуситу становить 10–14 днів, що загалом довше, ніж при лікуванні ГСО. У таблиці 5 наведено огляд рекомендацій *Sinus and Allergy Health Partnership*.

Доказові рекомендації. Рекомендації, розроблені для ГСО та синуситу, допомагатимуть лікувати пацієнтів із резистентними патогенами, а також можуть знизити ризик появи та поширення таких збудників. Також важливо для медичних установ застосовувати заходи щодо запобігання поширенню резистентних штамів у межах цих установ.

Рекомендації повинні базуватися на доказах і використовувати сучасні клінічні та бактеріологічні достовірні дані. Малоімовірно, що будуть корисними погано сплановані рекомендації, які не базуються на клінічній ефективності або

Таблиця 5. Рекомендовані антибіотики при гострому бактеріальному риносинуситі

	Легке захворювання	Захворювання помірної важкості
Дорослі не приймали антибіотики за останні 4–6 тижнів	<ul style="list-style-type: none"> • Амоксицилін* • Амоксицилін/клавуланат* • Цефподоксиму проксетил • Цефуроскиму аксетил <p>Альтернативи** знижена ефективність, бактеріологічна неефективність у 20–25%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цефпрозил • Кларитроміцин • ТМП/СМ • Доксциклін • Азитроміцин • Еритроміцин 	<ul style="list-style-type: none"> • Амоксицилін* • Амоксицилін/клавуланат* • Цефподоксиму проксетил • Цефуроскиму аксетил <p>Альтернативи**</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гатифлоксацин • Левофлоксацин • Моксифлоксацин
Дорослі приймали антибіотики за останні 4–6 тижнів	<ul style="list-style-type: none"> • Амоксицилін* • Амоксицилін/клавуланат* • Цефподоксиму проксетил • Цефуроскиму аксетил <p>Альтернативи**</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гатифлоксацин • Левофлоксацин • Моксифлоксацин 	<ul style="list-style-type: none"> • Амоксицилін/клавуланат* • Гатифлоксацин • Левофлоксацин • Моксифлоксацин <p>• Комбінована терапія — грам(+) покриття (амоксицилін або кліндаміцин) + грам(-) покриття (цефіксим або цефподоксиму проксетил)</p>
Діти не приймали антибіотики за останні 4–6 тижнів	<ul style="list-style-type: none"> • Амоксицилін* • Амоксицилін/клавуланат* • Цефподоксиму проксетил • Цефуроскиму аксетил <p>Альтернативи** знижена ефективність, бактеріологічна неефективність у 20–25%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Азитроміцин • Кларитроміцин • Еритроміцин • ТМП/СМ 	<ul style="list-style-type: none"> • Амоксицилін* • Амоксицилін/клавуланат* • Цефподоксиму проксетил • Цефуроскиму аксетил <p>Альтернативи** знижена ефективність, бактеріологічна неефективність у 20–25%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Азитроміцин • Кларитроміцин • Кліндаміцин (якщо виявили <i>S. pneumoniae</i>) • Еритроміцин • ТМП/СМ
Діти приймали антибіотики за останні 4–6 тижнів	<ul style="list-style-type: none"> • Амоксицилін* • Амоксицилін/клавуланат* • Цефподоксиму проксетил • Цефуроскиму аксетил <p>Альтернативи** знижена ефективність, бактеріологічна неефективність у 20–25%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Азитроміцин • Кларитроміцин • Кліндаміцин (якщо виявили <i>S. pneumoniae</i>) • Еритроміцин • ТМП/СМ 	<ul style="list-style-type: none"> • Амоксицилін/клавуланат* • Комбінована терапія — грам(+) покриття (амоксицилін або кліндаміцин) + грам(-) покриття (цефіксим або цефподоксиму проксетил)

* Загальна денна доза амоксициліну та амоксицилінового компонента амоксициліну/клавуланату сягає 1,5–3,5 г/день; нижчі денні дози (1,5–2 мг/день у дорослих та 45 мг/кг/день у дітей) підходять при легких захворюваннях, якщо пацієнти раніше не приймали антибіотики. Вищі денні дози (3–3,5 мг/день у дорослих та 80–90 мг/кг/день у дітей) можуть бути корисними у регіонах із високою поширеністю медикаментозно-резистентного *S. pneumoniae* та у пацієнтів із помірним захворюванням або якщо пацієнти недавно приймали антибіотики. У пацієнтів двох останніх груп є найбільшими ризик невдачі лікування та/або ризик наявності резистентних патогенів. Вищі дози нині не схвалені у США, а формальні дослідження безпечності такого лікування не опубліковані. ** Для пацієнтів з алергією до бета-лактамів. ТМП/СМ — триметоприм/сульфаметоксазол.

Adapted from Sinus and Allergy Health Partnership: Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123(supl):1-32.

мотивовані тільки питаннями коштів. Мало того, засвідчено, що такий підхід може мати шкідливі наслідки. Прикладом є Австралія. Там на рівні державних керівних установ охорони здоров'я обмежили використання амоксициліну/клавуланату для лікування середнього отиту, синуситу, інфекцій нижніх дихальних шляхів та ЗХБ. Це призвело до зниження частоти застосування антибіотиків, але зросли кількість та частота небажаних наслідків (госпіталізації, скерування до отоларингологів, необхідність подальших діагностичних обстежень), що призвело до збільшення витрат на охорону здоров'я.

Пневмококові вакцини

З'ясовано, що пневмококові вакцини можуть потенційно запобігти 50% із середньорічних 40 000 смертей, спричинених пневмококовими інфекціями. Хоча ще тривають багатоцентрові клінічні дослідження, які вивчають кон'юговані пневмококові вакцини з огляду ефективності при різних пневмококово-асоційованих хворобах, усе ж уважають, що застосування таких вакцин може запобігти 85% інвазивних пневмококових захворювань та 65% пневмококових середніх отитів у дітей. Ці вакцини спроможні знизити смертність та захворюваність, асоційовану з пневмококовими інфекціями, тому багато клінічних лікарів рекомендують їх для вакцинації своїх пацієнтів.

Висновки

Найчастішим бактеріальним патогеном при ГСО та синуситі є *S. pneumoniae*, а частота штамів цього патогену, які є резистентними до бета-лактамів та інших антибіотиків, зростає. Так само драматично зростає резистентність до ампіциліну серед *H. influenzae*, іншого частого збудника при ЗХБ, синуситі та ГСО — нині майже половина штамів *H. influenzae* продукують бета-лактамазу. Також майже всі штами *M. catarrhalis*, які рідше трапляються при ГСО, синуситі та ЗХБ, нині продукують бета-лактамазу, тому цей збудник є резистентним до пеніциліну, ампіциліну та амоксициліну. Сучасне покоління пневмококових вакцин може допомогти запобігти або знизити резистентність *S. pneumoniae* та частоту респіраторних інфекцій, спричинених цим патогеном. Нині тривають роботи щодо розробки вакцини проти нетипованих *H. influenzae*.

Багато сучасних ключових МІК точок щодо чутливості патогенів до антибіотиків необхідно переглянути, оскільки багато з них встановлені тоді, коли частота резистентності була низькою і не корелювала з клінічним результатом. Сучасний підхід передбачає використання ключових ФК/ФД точок, що є раціональним підходом для з'ясування і чутливості патогенів та прогнозування антимікробної ефективності в пацієнта. На підставі ключових ФК/ФД точок та адекватних клінічних досліджень визначено, що найефективнішими препаратами при ІДШ, спричиненими *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *M. catarrhalis*, є амоксицилін/клавуланат та нові фторхінолони. Проте лікарі та пацієнти повинні зробити висновки з минулого досвіду застосування антибіотиків. Надмірне призначення фторхінолонів, дуже імовірно, призведе до розвитку резистентності, тому ці препарати слід використовувати дуже розсудливо.

Скорочений виклад Федора Юрочка

ФОТОДИНАМІЧНА ТЕРАПІЯ ПУХЛИН

Фотодинамічна терапія (ФДТ) пухлин є новим, дуже перспективним методом лікування пухлин. Складається з трьох елементів: фотосенсибілізуючого препарату, лазера та кисню. Жоден з цих елементів нетоксичний для пухлинних клітин, але їх комбінація призводить до знищення пухлини. На першому етапі пацієнту вводять фотосенсибілізуючий препарат (фотосенсибілізатор). Він накопичується у всіх клітинах організму з певною, залежною від виду фотосенсибілізатора селективністю щодо пухлинних клітин. Потім пухлину освітлюють лазером такої довжини хвилі, яка спроможна активувати фотосенсибілізатор. У присутності кисню в освітлених лазером клітинах ініціюються складні фотохімічні реакції, при яких утворюються вільні радикали і реактивні форми кисню, які пошкоджують внутрішньоклітинні структури.

Для ФДТ характерна подвійна селективність. По-перше, багато фотосенсибілізуючих препаратів накопичується у більшій концентрації в пухлинних клітинах, а не в здорових. По-друге, лазером освітлюється тільки пухлина з невеликим краєм здорової тканини. А за допомогою тонких світловодів можна вплинути на пухлини, недоступні навіть зовні. Великою перевагою є неінвазивність. Більшість процедур можна виконувати амбулаторно, а пацієнт може повернутися додому навіть у день виконання процедури. Переваги та недоліки ФДТ наведено в таблиці 1. Вражаючи результати лікування певних типів пухлин при застосуванні ФДТ є поясненням того, що вона є найбільш перспективним методом лікування, який з'явився в онкології за останні роки.

Таблиця 1. Переваги та недоліки ФДТ

Переваги	Недоліки
Більша селективність	Іноді настає стеноз порожнистих органів
Менший ризик помилки	Підвищена чутливість до сонячних променів (легкі сонячні опіки), яка утримується навіть до 6–8 тижнів
Менший ступінь руйнування здорових тканин	Неефективність лікування дифузних процесів, особливо метастазів у лімфовузлах
Рідше є причиною перфорації органів	Великі пухлини з ділянками гіпоксії часто резистентні до ФДТ
Переважно зберігає структуру органа	Незначний вплив на ріст дифузних пухлин
Її можна повторювати неодноразово	
Не призводить до кровотечі	
Мінімальні косметичні зміни	
Не вимагає стерильності	
Можна застосовувати амбулаторно	
Рідші ускладнення	

Фотосенсибілізатори та джерела світла у ФДТ

Фотосенсибілізатори активуються світлом певної довжини хвилі, які перехрещуються зі смугою їх абсорбції. За більшістю показників найбільш відповідним світлом є лазер.

Серед фотосенсибілізаторів найчастіше застосовують похідні порфірину, хлорину та бактеріохлорину. Фотосенсибілізуючі препарати, які застосовують у ФДТ, нетоксичні і ліпше накопичуються в пухлинній, ніж у здоровій тканині. Серед багатьох досліджуваних препаратів поки що тільки три схвалили для лікування в людей (табл. 2).

Таблиця 2. Схвалені показання для застосування фотодинамічної терапії в людей

Пухлина	Фотосенсибілізатор	Країни
Плоскоклітинний рак	Metvix	Країни Євросоюзу
Рак шийки матки	Photofrin	Японія
Рак бронха	Photofrin	Канада, Данія, Фінляндія, Франція, Ірландія, Японія, Німеччина, Нідерланди, Велика Британія, США
Рак стравоходу	Photofrin	Канада, Данія, Фінляндія, Франція, Ірландія, Японія, Нідерланди, Велика Британія, США
Рак шлунка	Photofrin	Японія
Рак голови та шиї	Foscan	Країни Євросоюзу
Рак сечового міхура	Photofrin	Канада

Механізми протипухлинної дії ФДТ

Протипухлинний ефект ФДТ є наслідком дії трьох явищ: безпосереднє знищення пухлинних клітин, руйнування судин, які живлять пухлину, та індукування протипухлинної імунної відповіді. Донині не з'ясовано, який із цих трьох механізмів найважливіший.

Безпосередній вплив ФДТ на пухлинні клітини відбувається кількома етапами. Спочатку світло лазера активує фотосенсибілізатор, унаслідок чого утворюється радикал і реактивні форми кисню. Потім ці сполуки пошкоджують або модифікують макромолекули внутрішньоклітинних органел. Пошкодження деяких з них ініціює каскади передавання сигналів, які призводять до самовбивчої смерті клітини (апоптозу). Іноді смерть клітини настає внаслідок некрозу.

Вплив ФДТ на судини комплексний і полягає у змінах перфузії регіону дії, збільшення їх проникності і утворення через це набряку, збільшення адгезії лейкоцитів та утворення тромбу. Всі ці явища ведуть до місцевої аноксії пухлини та зменшення доступу поживних речовин. Наслідком цього є утворення некрозу. Спазм артеріол діаметром 20–30 мкм з'являється вже під час опромінення лазером. Істотне зменшення кровоплину настає вже через 6 годин після опромінення і утримується принаймні протягом 60 годин.

Клінічні аспекти застосування фотодинамічної терапії

Фотодинамічна терапія має застосування передусім у лікуванні передракових станів, пухлин та фотодіагностиці.

ФДТ є найефективнішим методом лікування передракових станів. Вона особливо ефективна у лікуванні передракових станів порожнини рота, травного каналу, верхніх дихальних шляхів та сечового міхура. Поверхнєве опромінення лазером призводить до некрозу епітеліальних клітин, спорадично залишаючи невеликі рубці. Найбільше повідомлень стосується ефективності лікування за допомогою ФДТ стравоходу Баррета, що є передраковим станом. Ефективність такого лікування дуже висока.

Захворювання ЛОР органів

ФДТ особливо корисна у випадках, коли з різних причин неможливе хірургічне, радіологічне лікування або хіміотерапія.

З огляду на складну анатомічну будову та велику травматизацію ділянка носоглотки та гортані виглядає особливо сприятливою для застосування неінвазивних методів лікування. Перевагами ФДТ при захворюваннях цього регіону є висока ефективність, добрий косметичний ефект, можливість збереження правильної функції та мала інвазивність щодо глибших структур. Велику надію дає ФДТ у хворих з пухлинами носоглотки, яких неодноразово лікували радіологічними методами та в яких вичерпані всі інші методи лікування.

ФДТ застосовують також у лікуванні передракових станів гортані (рецидивуюча лейкоплакія) та папілом гортані. У випадку раку голосових складок, резистентного до радіотерапії, ФДТ дуже ефективна і, що також важливо, зберігає голос і дає можливість уникнути операції. Вивчають ФДТ при лікуванні первинних дисплазій гортані та за давних пухлин гортані. Підкреслюють малу інвазивність ФДТ та можливість застосування при вичерпанні традиційних методів онколікування.

Пухлини слизових оболонок і шкіри в ділянці голови та шиї важко лікувати класичними методами. Хірургія та радіотерапія у вигляді монотерапії або комбінаційного лікування дають задовільні результати, проте складна анатомічна структура цього регіону призводить до того, що поки дійде до вилікування, настають ускладнення (наприклад ксеростомія, остеорадіонекроз). ФДТ в таких випадках може дати більше користі з огляду на невеликий вплив на здорові тканини. Має значення також і косметичний ефект. ФДТ вважають перспективним методом лікування пухлин обличчя та глотки.

Фотодіагностика

ФДТ використовують для діагностики пухлинних вогнищ, використовуючи здатність фотосенсибілізаторів до продукування флюоресценції та вибіркового накопичення в пухлинній тканині. Флюоресценція, яку застосовують під час онкологічних операцій, дає змогу хірургові виявити малі зміни, яких не видно неозброєним оком і неможливо побачити жодною з доступних методик.

Перспективи

Швидко розвивається лікування за допомогою ФДТ пухлин паренхіматозних органів методом внутрішньопухлинного опромінення лазером, світло якого доставляють за допомогою тонких голок зі світловодом. Така методика дає змогу ефективно усувати пухлини об'ємом аж до 60 см³, а також доставляти лазерне світло до пухлин мозку. Є повідомлення про спроби комбінації ФДТ з радіотерапією та імунотерапією.

ФДТ є одним із методів лікування сучасної онкології, який розвивається найбільш динамічно. Крім незаперечних переваг, такий метод все ж має певні обмеження. Протягом найближчих років переконаємося, чи справді ФДТ є лікуванням майбутнього в онкології.

Рекомендована література: 1. Biel M.A. (1994) Photodynamic therapy and the treatment of neoplastic diseases of the larynx. *Laryngoscope* 104, 399-403. 2. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W. et al. (1998) Photodynamic therapy. *J. Nat. Cancer Inst.* 90, 889-905. 3. Feyh J., Goetz A., Muller R. et al (1990) Photodynamic therapy in head and neck surgery. *J. Photochem. Photobiol. B* 7, 353-358. 4. Hopper C. (2000) Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. *Lancet Oncol.* 1, 212-219. 5. McCaughan J.S. (1999) Photodynamic therapy: a review. *Drug Aging* 15, 49-68. 6. Sieron A., Namysłowski G., Misiolek M. et al. (2001) Photodynamic therapy of premalignant lesions and local recurrence of laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 258, 349-352. 7. Wie-man T.J., Fingar V.H. (1992) Photodynamic therapy. *Surg. Clin. North Am.* 72, 609-622.

Підготував *Федір Юрочко*

ОПЕРАЦІЙНІ ТЕХНІКИ У ФУНКЦІОНАЛЬНІЙ КОРЕКЦІЙНІЙ РИНОХІРУРГІЇ¹

Скорочений виклад

Huizing E. H., de Groot J. A. M.

Functional Reconstructive Nasal Surgery, Thieme Int. Stuttgart 2002, www.thieme.com

21. Резекція горба хрящової частини піраміди носа

Інструменти: носове дзеркало середньої довжини, гачок з губою, яким відхиляють крило носа, распатор Котля, ніж Бівера №64, гострі прямі ножички, кутові ножички Котля для переділки носа.

- ◆ За допомогою скальпеля з лезом №11 з'єднують міжхрящовий та напів-поперечний розрізи з правої сторони. За потреби відшаровують шкіру спинки носа. Після введення носового гачка Ауфріхта можна добре візуально оцінити хрящовий скелет носа (рис. 21).
- ◆ За допомогою распатора Котля продовжують носові тунелі вгору, аж до ділянки кута носового клапана.
- ◆ Латеральні хрящі носа (їх також називають латеральними верхніми хрящами) відділяють від хряща переділки носа за допомогою ножа Бівера №64. Цей маневр виконують через переділковий доступ (про нього вже було сказано в пункті 13 — Доступ до клапана та латерального хряща носа).
- ◆ З внутрішньої частини порожнини носа мукоперихондральний клапоть відшаровують на довжину приблизно 3 мм від латерального хряща за допомогою малих гострих ножичок (або ножа Бівера) і атравматичних щипців (Аксона-Брауна або фон Грєфе).
- ◆ Пониження хрящового склепіння носа досягають після висікання від вентральної сторони носа малої смужки хряща переділки носа та малих смужок обох латеральних хрящів. Такого ж ефекту можна досягнути при застосуванні малих кутових переділкових ножичок або прямих малих ножичок (рис. 21).



Рис. 21

¹ Закінчення. Початок у додатку "Практична оториноларингологія" №1-3 до журналу "Медицина світу".

22. Корекція клапана носа

Інструменти: щипці Аксона-Брауна, малі прямі та кутові ножички.

- ◆ Корекція каудального краю латерального хряща може бути потрібна як при наявній у цьому місці патології, так і при потребі вкорочення надто довгого носа або ротації кінчика носа вгору.
- ◆ Слід знати, що при резекції смужки зі сторони каудального краю латерального хряща забирається одночасно її злегка вигнута частина.
- ◆ Після відшарування мукоперихондрального клаптя за допомогою гострих, злегка викривлених ножичок або ножа Бівера видно каудальний край латерального хряща.
- ◆ Плановану резекцію фрагмента хряща виконують за допомогою атравматичних щипців і малих кутових ножичок. З метою вкорочення носа і ротації дещо вгору кінчика носа найчастіше витинають трикутний фрагмент, обернений основою медіально.
- ◆ Можна також резектувати малу смужку слизової оболонки.
- ◆ Наприкінці операції рекомендують зшивання хряща переділки носа і обох хрящів у місці їх роз'єднання за допомогою ниток 4-0.
- ◆ Міжхрящовий розріз слід ретельно закрити принаймні 3-4 швами, які розсмоктуються. Якщо необхідна ротація кінчика носа, то використовують "дотягуючі" шви.

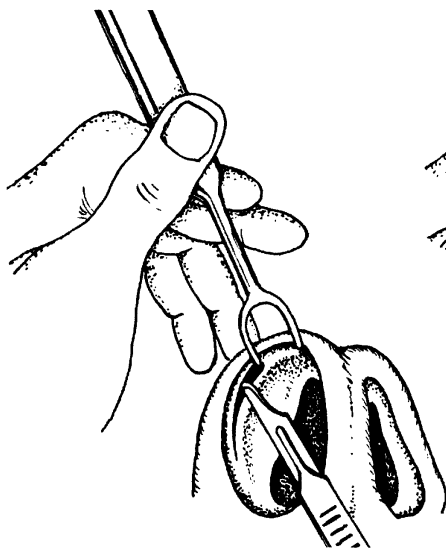


Рис. 22 а

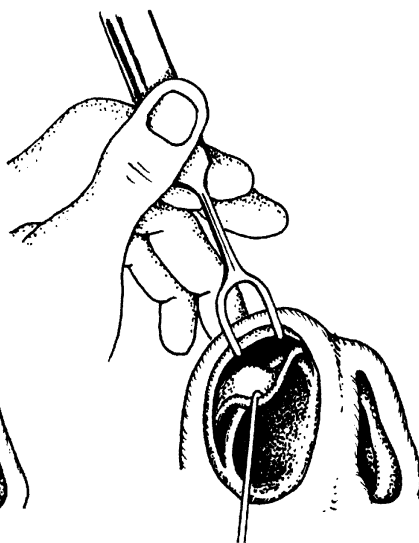


Рис. 22 б

23. Звуження кінчика носа "технікою відвертання"

Інструменти: чотиризубий тупокінцевий шкірний гачок, атравматичні малі щипці, малі гострі ножички: викривлені, прямі та кутові, ніж Бівера №64.

- ◆ Відмічають положення склепінь крильних хрящів.
- ◆ Відвертання склепіння виконують із міжхрящового розрізу. Міжхрящовий доступ розширюють за допомогою чотиризубого гачка та четвертого пальця лівої руки. У відміченому місці "зачіпляють" склепіння хряща, пронизуючи шкірним гачком хрящ і шкіру.

- ◆ Чотиризубий гачок (права рука) і шкірний гачок (ліва рука) тепер тримає асистент.
- ◆ Різного виду резекції хряща та шкіри краніального краю латеральної ніжки виконують за допомогою малих ножичок і атравматичних щипців. Найбільш відомою є резекція трикутного фрагмента хряща і шкіри з основою, оберненою медіально. Таким чином після зшивання міжхрящового доступу кінчик носа звужується і відвертається дещо ввєрх (рис. 24).
- ◆ Дуже важливо зберегти симетрію при резекції хряща і шкіри (за умови, що передопераційні зміни також симетричні).
- ◆ Треба підкреслити, що не слід виконувати широку резекцію одномоментно. Ліпше усунути менший фрагмент, перевірити результат і тільки тоді приймати рішення про імовірну подальшу резекцію.

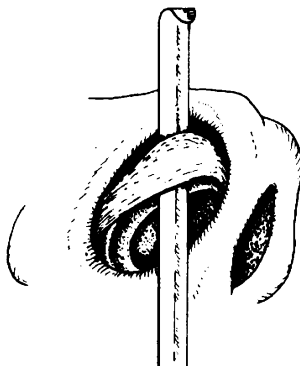


Рис. 23

24. Крайовий розріз

Інструменти: двозубий гачок (гостро-тупий і тупо-гострий), скальпель — лезо № 15, гострі злегка викривлені ножички.

- ◆ Крайовий розріз — це розріз шкіри і підшкірної тканини, який проходить уздовж каудального краю латеральної ніжки, склепіння та вентральної частини медіальної ніжки крильних хрящів. Розріз починається латерально на кінці латеральної ніжки.
- ◆ Ідентифікують нижній край латеральної ніжки.
- ◆ Вводять двозубий гачок, край ніздрі захоплюють між гачком і третім пальцем лівої руки і дещо вивертають.
- ◆ Делікатними рухами скальпеля розрізають шкіру і підшкірну тканину нижнього краю латеральної ніжки. Це треба робити обережно, аби не надрізати хрящ (рис. 22а).
- ◆ Після розрізу шкіри довжиною 3–4 мм виймають гачок, щоб переставити його вище (медіальніше). Гострий зуб вставляють у ділянку верхнього краю розрізу, а тупий гачок — у каудальний край хряща.
- ◆ Таким чином розріз подовжують уздовж склепіння крильного хряща, спрямовуючи його потім униз до точки, розміщеної на половині довжини медіальної ніжки.
- ◆ Гострими, злегка викривленими ножичками відшаровують шкіру, яка вкриває крила носа та кінчик носа. Крильні хрящі таким чином мобілізуються і стають рухомими зі збереженням охрястя і шкіри зі сторони присінка носа.
- ◆ Тепер хрящ можна вийняти за допомогою округлого гачка (техніка люксації або вивиху) (рис 22b).

25. Хірургія крил носа технікою люксації або вивиху

Інструменти: заокруглений гачок, тупокінцевий чотиризубий нерівний гачок, носовий гачок Нейверта, гострі ножички, атравматичні щипці, ніж Бівера.

◆ Крила носа відтягують чотиризубим гачком. Хрящ крила разом із прилягаючою зі сторони порожнини носа шкірою зачіпляють заокругленим гачком і випихають назовні з присінка носа. Іноді для вивиху та експозиції хряща необхідно додатково відшарувати шкіру та охрястя за допомогою гострих викривлених ножичок.

◆ Носовий гачок Нейверта (викривлений кінець) вставляють через міжхрящовий розріз і спрямовують далі, вставляючи його через крайовий розріз назовні носа. Тепер видно крильний хрящ (хрящ над гачком, а шкіра під гачком на поверхні в серединній частині носового гачка Нейверта) (рис. 23).

◆ Під прямим контролем зору можна виконувати різні форми корекції (рис. 24):

- 1) резекцію малої смужки краніального краю (звуження кінчика носа і вкорочення носа),
- 2) резекцію малого хрящового трикутника, основою спрямованого краніально стосовно склепіння крильного хряща (ефект звуження),
- 3) повне відділення склепінь крильного хряща разом із зшиванням медіальних ніжок; таким чином досягають ефекту “відставлення ввєрх” кінчика носа.



Рис. 24

26. Забір реберного хряща

Інструменти: скальпель — лезо №12, великі хірургічні та анатомічні щипці, препарувальні ножички.

- ◆ Розріз довжиною 5–7 см по шкірі, яка вкриває V та VI ребра в місці їх прикріплення до груднини.
- ◆ Відпрепаровують ребро, не пошкоджуючи міжреберної артерії, яка проходить уздовж нижнього краю ребра.
- ◆ Вирізають кусок хряща потрібної величини.

27. Імплантація ребра в ділянці спинки носа

- ◆ Кусок ребра обробляють і висікають відповідно до бажаних форми і розмірів, пам'ятаючи, що каудальний кінець імплантата повинен розміститися між склепіннями крильних хрящів, а краніальний кінець має розміститися в полі К у випадках, коли у хрящовій частині піраміди носа ніс має сідлоподібний вигляд.

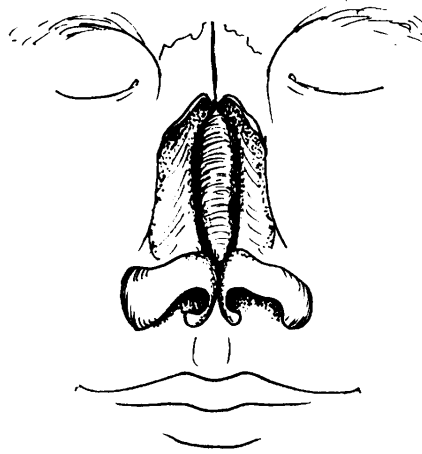


Рис. 25

- ◆ При сідлоподібному вигляді в кістковій і хрящовій частинах імплантат повинен повністю “лягати в сідло” (рис. 25).
- ◆ Імплантат виконують із внутрішньої частини забраного реберного хряща, щоб уникнути його самовільного вигинання.
- ◆ Приготування ложа для імплантата: поле К, спинку носа в кістковій частині освіжають за допомогою рашпіїв.
- ◆ Розміщенню імплантата у відповідному місці допомагає накладення на обидва його кінці двох направляючих швів (шовний матеріал 3–0).
- ◆ З обох сторін імплантата можна накласти дрібно розчавлену хрящову тканину.
- ◆ Міжхрящовий розріз ретельно зшивають.
- ◆ Слід порадити пацієнтові носити зовнішню пов’язку на спинці носа протягом 2–3 тижнів для метою фіксації імплантата у правильному положенні.

Видавництво «Медицина світу»

Адреса редакції журналу: 79071, м. Львів, вул. Кульпарківська, 131.
Тел./факс: (0322) 63-34-65, Е-пошта: msvitu@mail.lviv.ua, тел.: (044) 249-70-05.

www.msvitu.lviv.ua

Передплата журналу на 2007 рік здійснюється у всіх відділеннях зв'язку України.
Передплатний індекс (укр. мовою) 40299.
Передплатний індекс (рос. мовою) 90140.

Читайте:
Переклади статей
для практичних лікарів
з популярних медичних
журналів США і Європи

Оглядові статті
провідних фахівців України

Сучасні міжнародні рекомендації
з діагностики і лікування

Редакційна колегія

Відповідальний редактор Володимир Павлюк

Науковий редактор Олег Жарінов

Відповідальний за випуск Федір Юрочко

Члени редакційної колегії

Ігор Грицюк, Роман Шиян, Володимир Семенів, Ігор Тумак, Юрій Матвієнко,
Богдан Борис, Федір Юрочко, Вікторія Харламова, Андрій Ягенський

Літературний редактор Василь Юрчук

Художньо-технічний редактор Зіновій Матчак

Комп'ютерна верстка Мирослав Дуб

Кольороподіл Петро Клим

Передрук із журналу — тільки з письмового дозволу редакції.

Реєстраційне свідоцтво: серія КВ №8612 від 05.04.2004

Підписано до друку 15 вересня 2006. Формат 70x100/16. Папір офсетний. Друк офсетний.

Обл. вид. арк. 8,5. Зам.

Друк ТзОВ «Видавництво Мс», тел. (0322) 63-34-65