

Терапия системных микозов у онкологических пациентов

Сытов А.В.

ФГБУ «НМИЦ онкологии
им.Н.Н.Блохина» МЗ РФ

Патогенные грибы

- Из 250,000 известных разновидностей грибов, лишь около 200 видов являются патогенными для человека.
- Истинные возбудители грибковых инфекций, такие как *Cryptococcus immitis* и *Histoplasma capsulatum*, способны поражать организм «хозяина» вне зависимости от иммунного статуса последнего, образуют лишь небольшую группу.
- *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* вторгаются в ослабленные или иммунокомпрометированные организмы, вызывая инфекции, тяжесть которых варьирует в широких пределах, вплоть до угрожающих жизни состояний.

Почему кандидоз?

Грибковые инфекции в ОРИТ



- 13796 взрослых
- 1265 ОРИТ
- 75 стран
 - Европа – 89%
 - Др. страны - 85%

Vincent JL et al. JAMA. 2009; 302:2323-9

- Количество инвазивных кандидозов год от года увеличивается во всем мире
- Отсутствие специфических симптомов
- Диагноз, в основном, подтверждается ретроспективно

Диагностических критериев с
совершенной чувствительностью
и специфичностью для
системной грибковой инфекции
просто не существует.

- Флуконазол-резистентные штаммы
- Инвазивный кандидоз ассоциирован с развитием сепсиса, септического шока и полиорганной недостаточности
- Летальность 40-70%, несмотря на появление новых антимикотиков

Candida spp.

- 8 являются патогенными для человека, из них *Candida albicans* имеет наибольшее значение.
- Тенденция к распространению видов *Candida non-albicans* (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*), которые могут составлять до 40-50% случаев кандидемий.

Candida spp.

- *Candida albicans* или *Candida glabrata* - у больных с солидными опухолями.
- *Candida krusei* и *Candida tropicalis* - у больных с онкогематологическими заболеваниями.

Эпидемиология

- Грибы рода *Candida* являются 4-ой по частоте причиной инфекций кровотока в США, превосходя Гр- бактерии.

Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):309–317.

- В 1996-2004гг. в Европе, по различным данным, грибы рода *Candida* занимали 6-10 место среди причин ангиогенных инфекций.

1. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991—2000 / Marchetti O., Bille J., Fluckiger U., Eggimann P., Ruef C., Garbino J., Calandra T., Glauser M. P., Tauber M. G., Pittet D. // *Clin. Infect. Dis.* — 2004 — Vol. 38. — P. 311—320.
2. Spencer R. C. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1996. — Vol. 15. — P. 281—285.

- В 2008-2009гг. Грибы рода *Candida* занимают уже 3-7 место по частоте высеваемости из культур крови.

1. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(11):996-1011. <http://dx.doi.org/10.1086/591861> PMID:18947320
2. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses*. 2009;52(3):197-205. PMID:19391253
3. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(1):133-63.

Факторы риска

- Пожилой возраст
- Пациенты с фебрильной нейтропенией
- Пациенты, получающие цитостатическую терапию
- Иммуносупрессивная терапия (в т.ч. трансплантация органов)
- Иммунокомпрометированные пациенты

Факторы риска в ОРИТ

- Пациенты, находящиеся в ОРИТ более 4 дней
- Наличие центрального катетера
- Полное парентеральное питание
- Нутритивная недостаточность
- Сахарный диабет
- Длительная массивная антибиотикотерапия
- ХПН
- ИВЛ
- Предшествующее применение флуконазола

Достижения современной медицины

- Пересадка гемопоэтических стволовых клеток
- Трансплантация органов
- Химиотерапия аутоиммунных расстройств и злокачественных новообразований
- Протезирование клапанов сердца и ангиопластика

Достижения современной медицины

- «Большая» хирургия
- Парентеральное питание
- Использование антибиотиков широкого спектра действия
- Отделения реанимации и интенсивной терапии
- Недоношенные новорожденные с экстремально низкой массой тела при рождении

- Происходит сдвиг в выявлении грибов рода *Candida* в сторону non-albicans
- Количество *Candida fluco-R* растет
- Вопросы начала противогрибковой терапии остаются открытыми.

Candida albicans

- Условно-патогенный представитель дрожжевых грибов
- Входит в состав нормальной микрофлоры
- Наиболее распространенный возбудитель инвазивного кандидоза
- В основном, fluco-S, однако частота встречаемости fluco-R растет

Candida glabrata

- У пациентов, получавших азолы
- В основном, у лиц старше 60 лет (колонизация)
- Мутационная изменчивость
- Формирование резистентности к антимикотикам
- Резистентные штаммы более вирулентны
- Чувствительна к флуконазолу дозозависимо!!!
- Описаны случаи резистентности к эхинокандинам

Candida parapsilosis

- Катетер-ассоциированная инфекция
- Высокая способность к адгезии на чужеродных материалах (катетеры) и образованию биопленок

Собственный опыт

- с 2011 по 2013гг. –382 больных с инвазивными микозами –(8,9% от общего числа больных)
- Системный кандидоз в ОРИТ№1 – 76 (1,8% от общего числа больных)

РОНЦ им. Н.Н.Блохина

- Частота высеваемости грибов рода *Candida* -16,6%
- В ассоциации с бактериями - 74,1%
- В монокультуре – 25,9%

Удельный вес грибов рода Candida (РОНЦ им.Н.Н.Блохина)

- Мокрота – 32,9%
- Отделяемое при бронхоскопии – 15,8%
- Брюшная полость – 12,9%
- Моча – 12,1%
- Плевральная жидкость – 9,8%
- Желчь – 6,2%
- Раневое отделяемое – 6,9%
- Кровь – 3,4%

Противогрибковые средства.

- Азолы
- Эхинокандины
- Полиены

Азолы.

- Флуконазол – «Дифлюкан», «Майкониал», «Дифлазон», «Веро-флуканозол», «Микомакс», «Флюкозид» и др.
- Вориконазол – «Вифенд», «Виканд», «Бифлурин», и др.
- Позаконазол – «Ноксафил»
- Интраконазол – «Орунгал», «Ирунин», «Интразол», «Кандитрал» и др.

Азолы.

Механизм действия.

- ингибирование цитохром Р450-зависимого фермента ланостерола 14-альфа-деметилазы. Этот фермент необходим для превращения ланостерина в эргостерол, жизненно важный компонент клеточной мембраны грибов.

Азолы.

Флуконазол

- В/в и перорально
- Высокая биодоступность

Азолы.

Вориконазол.

- В/в и перорально
- Возможна резистентность к *Candida glabrata*

Азолы.

Позаконазол.

- для использования в качестве профилактического средства для грибковых инфекций у реципиентов аллогенных гематопозитических трансплантатов клеток с болезнью трансплантата против хозяина и у пациентов с длительной нейтропенией из-за химиотерапии гематологических злокачественных новообразований. Он также одобрен для орофарингеального кандидоза, но не для системного кандидоза.

Азолы.

Интраконазол.

- используется для лечения кандидоза слизистых оболочек, но не используется для лечения системных инфекций.

Эхинокандины.

- Каспофунгин - «Кансидас»
- Анидулафунгин – «Эраксис»
- Микафунгин – «Микамин»

Эхинокандины.

Механизм действия.

- Неконкурентные ингибиторы синтеза 1,3-бета-D-глюкана, который является неотъемлемым компонентом стенки грибковой клетки.
- Наиболее активны в отношении *C. glabrata* и *C. krusei*.
- Все чаще наблюдается резистентность, особенно к *C. glabrata*.

Эхинокандины.

Способы введения.

- Каспофунгин - вводится при начальной дозе 70 мг в первый день лечения, а затем 50 мг в день; снижение дозы требуется при печеночной дисфункции.
- Анидулафунгин - вводится при начальной дозе 200 мг в первый день, а затем 100 мг в день.
- Микафунгин - назначается в дозе 100 мг в день для кандидемии. Не требуется нагрузочная доза.

Эхинокандины.

Побочные действия.

- Лихорадка
- Тромбофлебит
- Головная боль
- Повышение ферментов печени

Полиены

- Нистатин
- Леворин
- Амфотерицин В

Амфотерицин В.

- полиеновый противогрибковый агент(антимикотик природного происхождения, продуцируемые *Streptomyces nodosum*), который разрушает синтез грибковых клеточных стенок из-за его способности связываться со стеринами, прежде всего с эргостеролом, что приводит к образованию пор, которые обеспечивают утечку клеточных компонентов.

Механизм действия.

- Препарат действует фунгицидно, связываясь с эргостеролом мембраны грибов, нарушая её целостность, а также имеет определенную оксидативную активность, повреждает функцию митохондрий грибов и способствует уничтожению грибковых клеток Т-клетками.

Особенности препарата

Спектр противогрибковой активности

| | Amphoteric B | Fluconazole | Itraconazole | Voriconazole | Caspofungin |
|---------------------|--------------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| Candida | Yes | Variable | Variable | Yes | Yes |
| Aspergillus | Yes | No | Yes | Yes | Yes |
| Fusarium | Yes | No | No | Yes | No |
| Mucor | Yes | No | No | No | No |
| Cryptococcus | Yes | Yes | Yes | Yes | No |

Побочные эффекты Амфотерицина В

- Токсические реакции на введение
- Нефротоксичность
- Дисэлектролитемия
- Гепатотоксичность, гипертензия, легочные осложнения (редки).

Как снизить побочные эффекты?

80-е годы XX века.

**Первые попытки : «самодельные» смеси
амфотерицина В с жирными эмульсиями.**

90-е годы XX века.

Технологически разработанные новые препараты:

Липидные формы АмВ.

**Новый шаг в лечении инвазивных
МИКОЗОВ**

Липидассоциированные формы

- **Амбизом** — липосомальный амфотерицин В инкапсулированный в липосомы — **Lamb**
- **Амфолип, Абельцет** — это липидный комплекс амфотерицина В - **ABLC**
- **Амфотек**- липидная коллоидная дисперсия.
Амфотерицина В + сульфат холестерина - **ABCD**

Молекулярная структура липид-ассоциированных препаратов АмВ

| | Препарат | Структура | Молярное соотношение липидов | Размер частиц | Форма комплекса |
|------|--------------------|----------------------|-------------------------------|---------------|-----------------|
| ABLC | Амфолип, Abelcet | Липидный комплекс | DMPC:DMPG (7:3) | 2-5 мкм | лента |
| LAMB | Амбизом | Липосомы | HSPC:холестерол:DSPG (10:5:4) | 80 нм | сфера |
| ABCD | Amphocil, Amphotec | Коллоидная дисперсия | Холестерола сульфат | 122+/-48нм | диск |

DMPC – димиристоил фосфатидилхолин

DMPG – димиристоил фосфатидилглицерол

HSPC – гидрогенизированный фосфатидилхолин сои

DSPG – дистеароил фосфатидилглицерол.

Фармакокинетика ABLC.

Быстрая элиминация из кровотока.

Связывание АМФ В в комплекс с фосфолипидами
меняет свойства Амфотерицина В, изменяет его аффинитет, увеличивает объем
распределения препарата в организме человека и накопление его в тканях

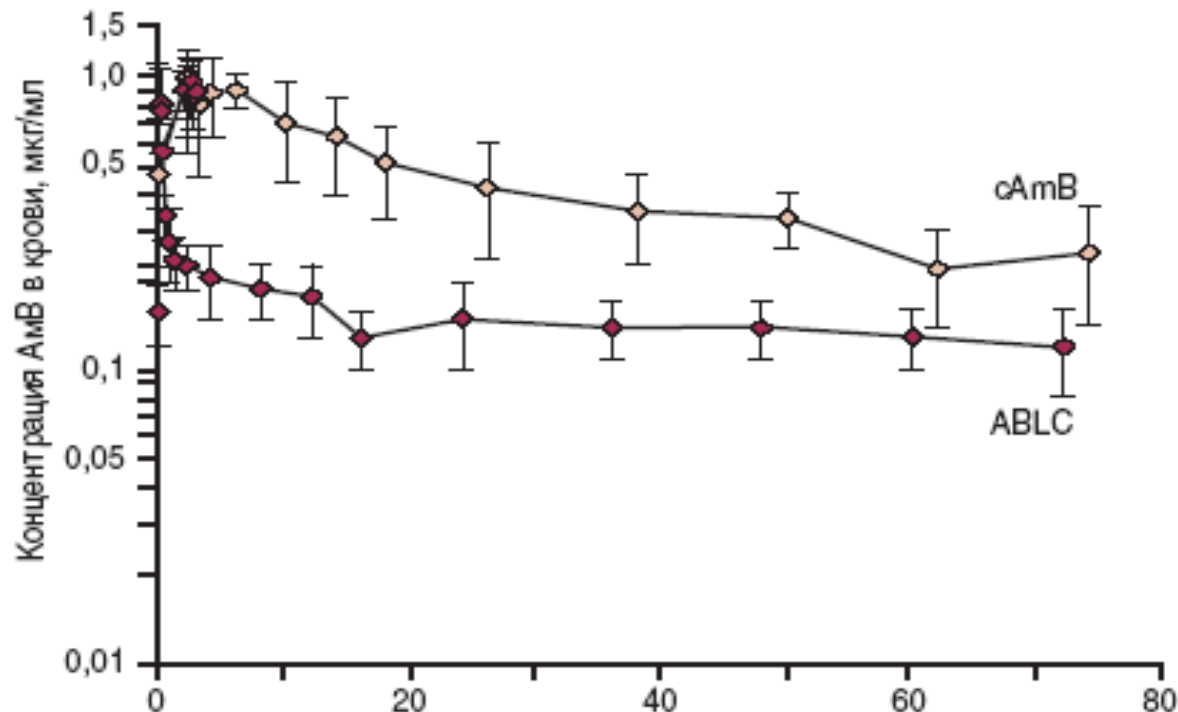
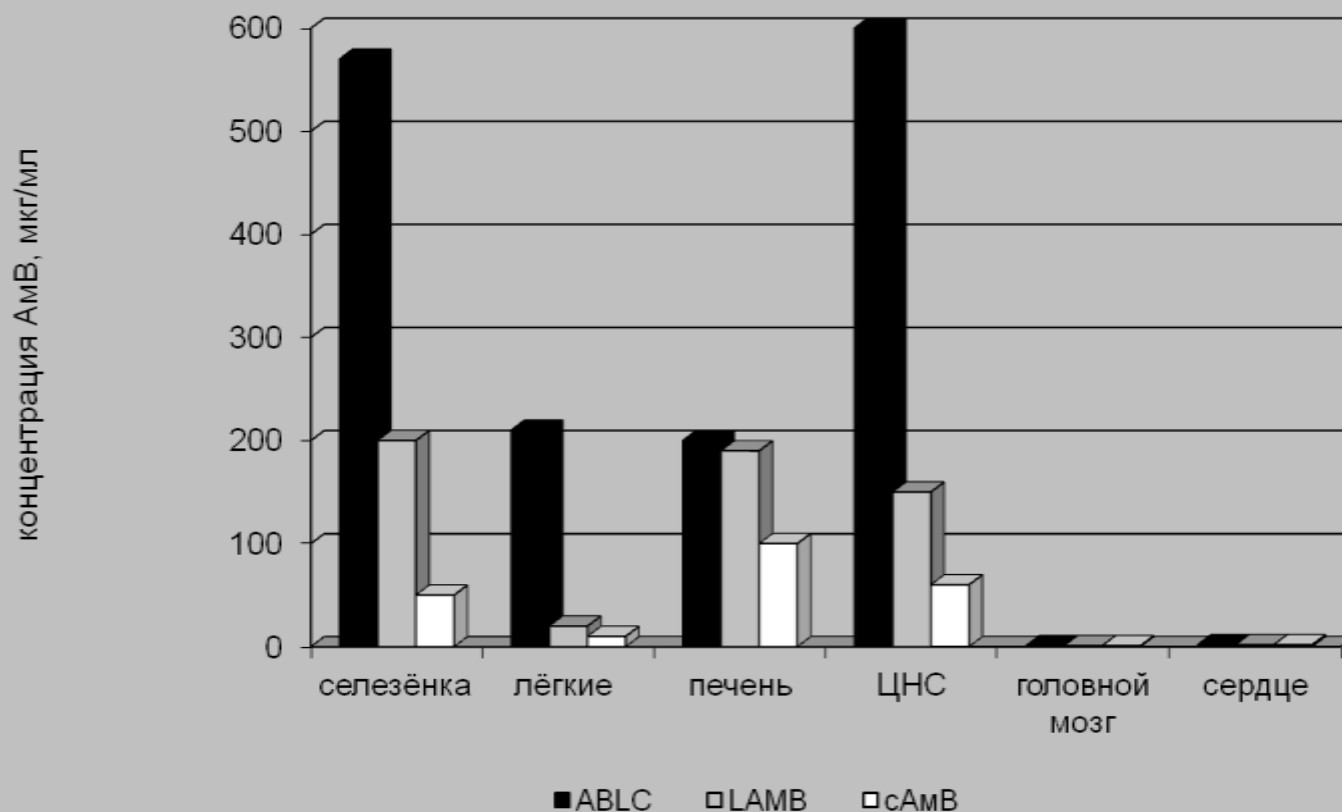


Рис. 1. Профиль концентрации АмВ в крови больного, измеренный после введения одинаковых доз (0,6 мг/кг) сАмВ и ABLC с течением времени (цитируется по [29]).

Особенности препарата

Концентрация АмВ в тканях, в зависимости от вида препарата (аутопсийный материал)



АМФОЛИП Липидный комплекс амфотерицина В

Широкий спектр активности (АмВ)

**Сниженная нефротоксичность (возможность
использования высоких доз – 5 мг/кг)**

**❖ Низкая токсичность и высокая
селективность к клеточным мембранам
грибов явились аргументом для
использования препарата:**

- В педиатрической практике;**
- Онкологические и онкогематологические
пациенты, в т.ч. после ТКМ;**

- Пациенты ОРИТ и у пациенты с распространенными ожогами ;
- Пациенты с длительной нейтропенией;
- У пациентов с длительным использованием системных ГКС;
- Пациенты с недавним или текущим использование препаратов, оказывающих значительный иммуносупрессивный эффект;
- Пациенты с первичными иммунодефицитами.

Амфолип - препарат выбора?

У иммунокомпромитированных пациентов **в критических состояниях в качестве эмпирического лечения** возможно применение - комбинированной антимикотической терапии, которая включает амфотерицина В липидный комплекс (Амфолип) и вориконазол (Вифенд)

У иммунокомпромитированных пациентов **при сочетанных микозах (аспергиллез и мукоромикоз)** возможно применение - комбинированной антимикотической терапии, которая включает амфотерицина В липидный комплекс (Амфолип) и вориконазол (Вифенд)

При **ИМ центральной нервной системы** - липидный комплекс амфотерицина В (Амфолип) может рассматриваться в качестве основной терапии

Липидный комплекс амфотерицина В (Амфолип) может быть рекомендован **при подозрении на азольную устойчивость Aspergillus**

Терапия мукоромикозов – у пациентов в критическом состоянии (при несостоятельности ЖКТ) - липидный комплекс амфотерицина В (Амфолип) может рассматриваться в качестве основной терапии

Дозировка Амфолип

| | |
|---|--|
| Системные микозы* | от 1 до 5 мг/кг/сут. |
| Профилактика | 1 мг/кг/сут. |
| ВИЧ + криптококкоз | 3 мг/кг/сут 42 дня |
| Висцеральный лейшманиоз | 1-1,5 мг/кг/сут. 21 день или 3 мг/кг/сут. 10 дней |
| Профилактика при нейтропении от химиотерапии или ГКС | 2 мг/кг/сут до восстановления нейтрофилов до $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$. |
| Орофарингеальный кандидоз | 1 мг/кг/сут. |
| Возрастные ограничения | Нет возрастных ограничений |
| Пересчет доза на возраст | Коррекция дозы при назначении пациентам пожилого или детского возраста не требуется |

***Системные микозы :**

- При подозрении на грибковую инвазию - 1-3 мг/кг/сут.;**
- При подтвержденной грибковой инвазии - 3 - 5 мг/кг/сут. , не менее 14 дней**

- **Озноб, гипертензия, гипотония, тахикардия, гипокалемия, анафилаксия, боли в поясничной области и грудной клетке.**

Побочные реакции развиваются в течении нескольких минут с момента начала инфузии и прекращаются после окончания введения;

Данные побочные эффекты НЕ проявляются при каждом введении препарата и НЕ появляются при медленном введении препарата (не менее 2 часов!!!).

Стоимость курса лечения Амфолипом и других антимикотических препаратов(2017)

| Торговое название | МНН/ Производитель | Форма выпуска | Стандартный режим дозирования | Стоимость 1 упаковки, рубли | Требуемая доза на 1 курса (из расчета площади тела = 1,8 м²) | Стоимость 1 курса терапии в рублях |
|-------------------|--|--|---|--|---|------------------------------------|
| Кансидас | Каспофунгин (Merck Sharp & Dohme B.V. (Нидерланды)) | Лиоф. для приг р-ра для инфузий 50 и 70 мг в 10 мл №1 фл | В первые сутки 70 мг, затем по 50 мг/сут - 2 недели | 50 мг - 16796 руб 70 мг - 21 879 руб | 720 мг (10 фл по 70 мг + 1 фл по 50 мг) | 235 586 руб |
| Вифенд | Вориконазол(Пфайзер (США)) | Лиоф. для приг р-ра для инфузий 200 мг №1 фл + таблетки | 4 мг/кг | 200 мг - 6500 руб | 1-й день - 780 мг, потом 10 мг/мл при ср массе тела 65 кг требуется 52 мл/сут в теч 2 недель = 7 800 мг | 253 500 руб |
| Микамин | Микафунгин(Астеллас (Япония/Нидерланды)) | Лиоф. для приг р-ра для инфузий 100 мг №1 фл | 100 мг/сут | 100 мг - 25415 руб | 1 400 мг (14 фл.) | 355 810 руб |
| Эраксис | Анидулафунгин(Пфайзер (США)) | Лиоф. для приг р-ра для инфузий 100 мг №1 фл | 100 мг/сут | 100 мг - 13 992 руб | 1 500 мг (15 фл.) - 200 мг в первые сутки, затем по 100 мг/сут - 2 недели | 209 880 руб |
| Амбизом | АмфотерицинВ (липосомальный)(Астеллас (Япония/Нидерланды)) | Лиоф. для приг р-ра для инфузий 50 мг №1 фл | 50 мг/ 2 раза/нед | 50 мг - 17 300 руб | Общий курс - 1-3г/ 2- 4 нед или 2г= 40 фл | 692 000 руб |
| Амфолип | Амфотерицин В(Бхарат(Индия)) | конц для приг р-ра для инфузий 10, 50 и 100 мг №1 фл | 50 мг/ 2 раза/нед | 10 мг - 2 772руб 50 мг - 9 900 руб 100 мг - 16 335 руб | Общий курс - 1-3г/ 2- 4 нед или 1г= 10 фл по 100мг | 320 300 руб |

C. Albicans

- Устойчивость к флуконазолу от 0,3% до 2%

C. krusei

- Устойчива к флуконазолу
- Чувствительна к вориконазолу, эхинокандинам, амфо В(5мг/кг препарата на основе липидов)

C. glabrata

- Устойчивы к азолам
- Чувствительны к эхинокандинам, но резистентность к данной группе препаратов увеличивается
- Дозы амфотерицина В, рекомендованные при лечении инфекции, вызванной *C. glabrata* (1 мг / кг в день амфотерицина В дезоксихолата или 5 мг / кг в день препаратов на основе липидов).

C. parapsilosis

- Устойчивость к флуконазолу от 2% до 6%
- Чувствительны к эхинокандинам

C. tropicalis

- Азолы, эхинокандины, амфо В

C. lusitaniae

- Азолы и эхинокандины
- Устойчив к амфо В

C. guilliermondii

- У пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями
- Чувствительна к амфо В
- Мало чувствительна к азолам и эхинокандинам

C. dubliniensis

- 90 годы у больных СПИДом
- Чувствительна к азолам, эхинокандинам, амфо В.

C. auris

устойчивость

- 86% - флуконазол
- 43% - амфотерицин В
- 3% - эхинокандины

Профилактика в ОРИТ.

- Оптимальный подход не определен

Факторы риска:

ЦВК

ПП

Гемодиализ

Хирургия

Антибиотики широкого спектра действия

Кандиemia без лечения

- Смертность - более 60%
- 0 дней - 15%
- 1 день – 24%
- 2 дня - 37%
- 3 дня – 41%

У пациентов с катидемией
следует продолжать лечение
антимикотиками еще в течение
14 дней после отрицательного
результата при посеве крови.

Спасибо за внимание.