

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
- Своевременная диагностика отсутствует
- Диагноз, в основном, подтверждается ретроспективно

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

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

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. – больных с инвазивными микозами – 382 (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%
- Принцип де-эскалационной терапии!
- Антимикробная терапия должна охватывать не только бактерии, но и грибы.

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. parapsilosis* и *C. guilliermondii*.
- 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
- Диэлектролитемия
- 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

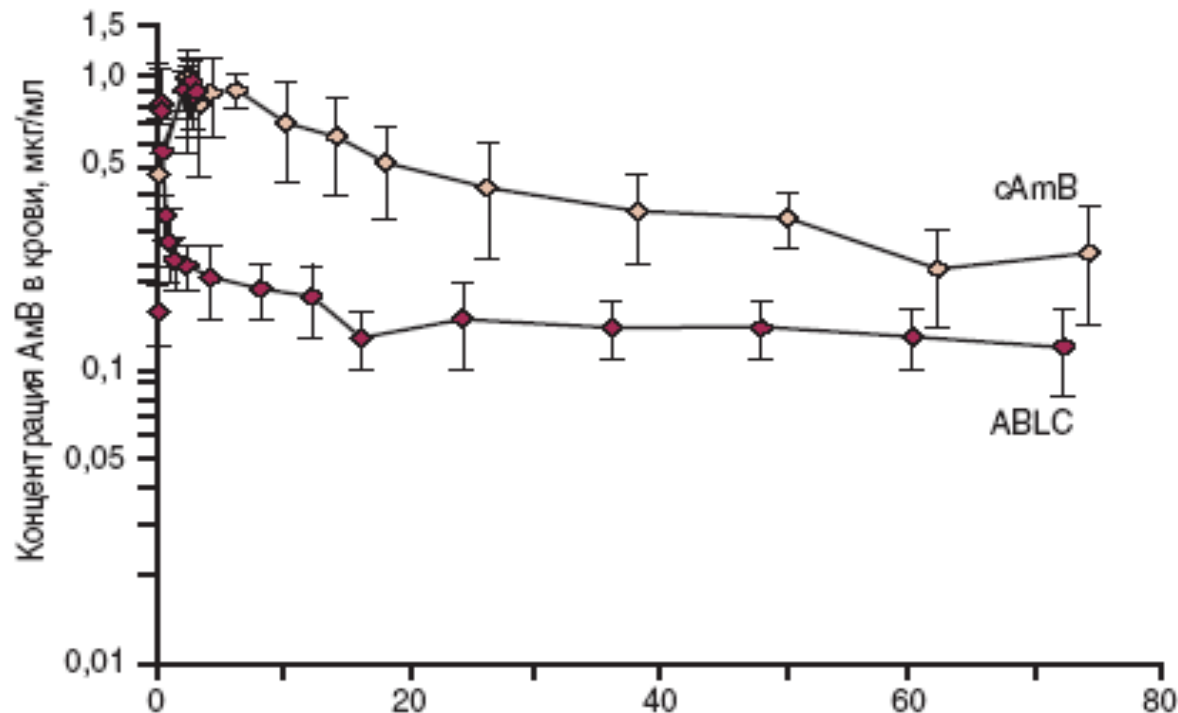
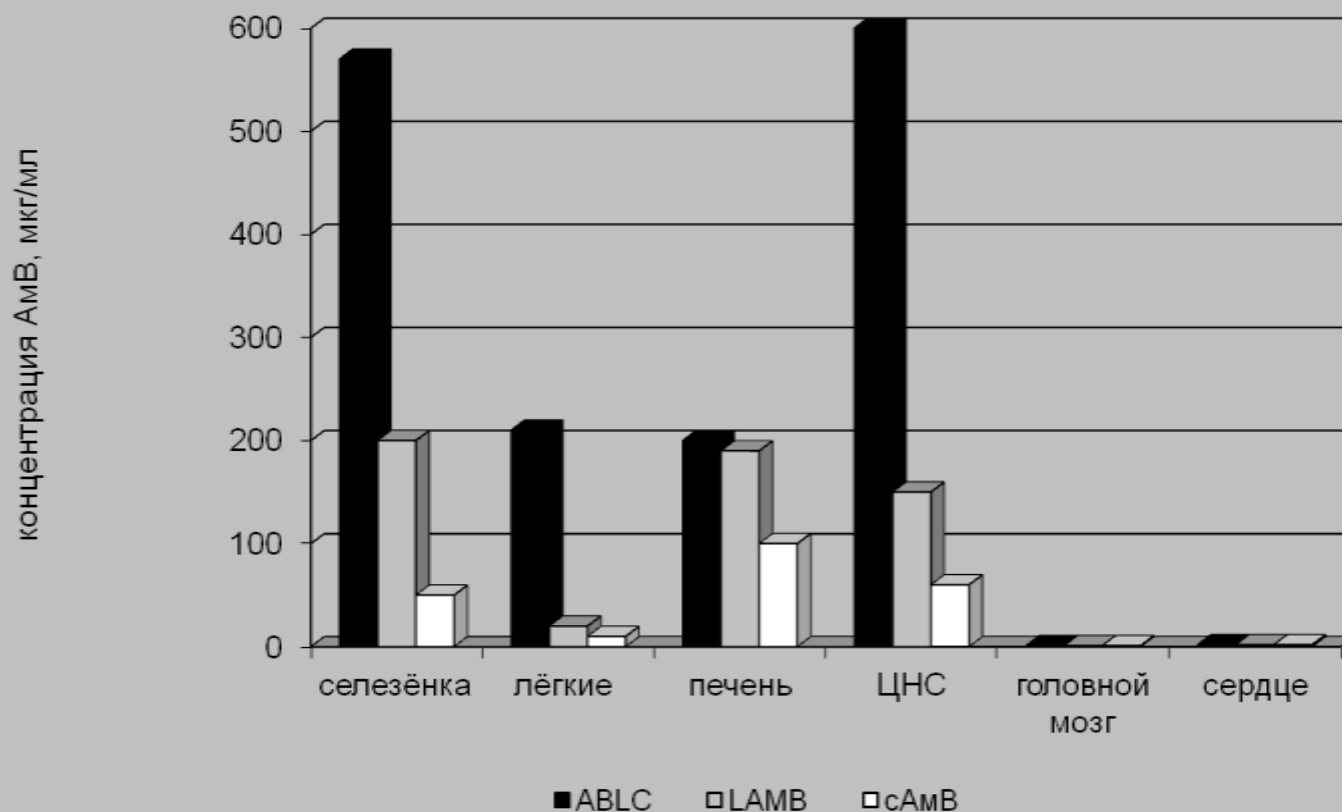


Рис. 1. Профиль концентрации АмВ в крови больного, измеренный после введения одинаковых доз (0,6 мг/кг) сАмВ и ABLC с течением времени (цитируется по [29]).

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

- В большинстве случаев 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

Кандидемия 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.