

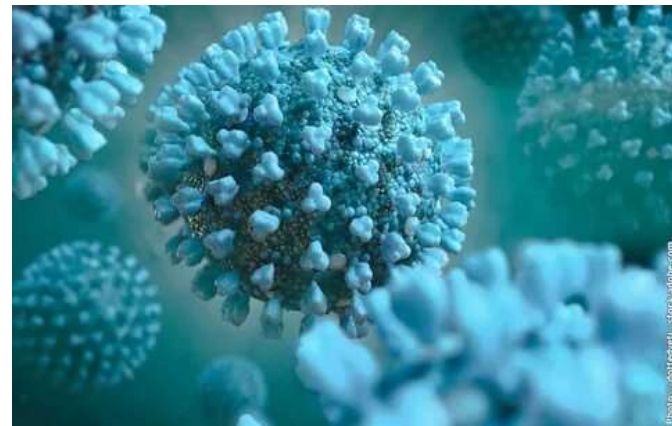


# **Обзор антимикотических лекарственных средств, используемых для лечения инвазивных микозов у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19**

Доклад подготовили: доц.,к.мед.н. Сидоренко И.А., профессор, д.мед.н. Налетов С.В., профессор, д.мед.н. Налетова Е.Н., доц.,к.мед.н. Конышева Н.В.

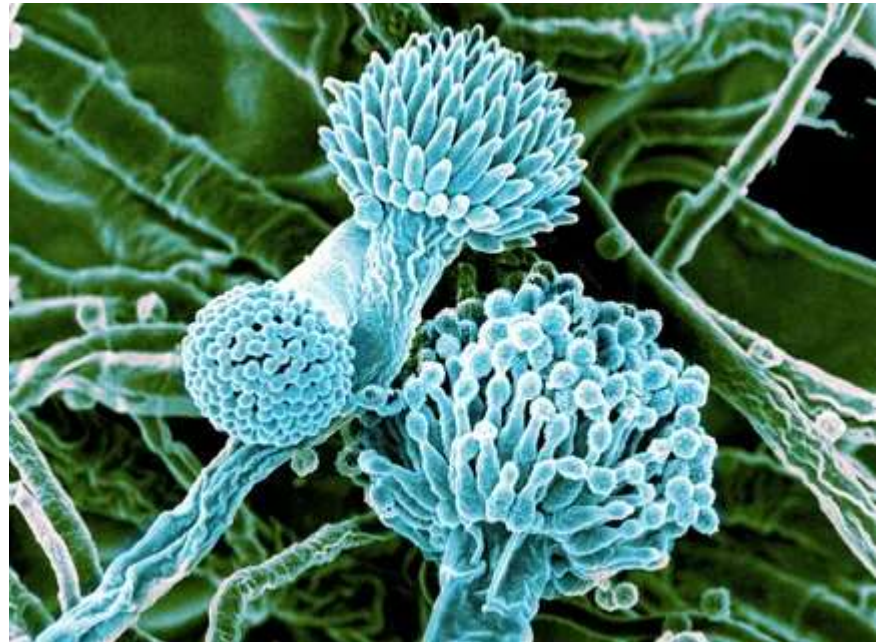
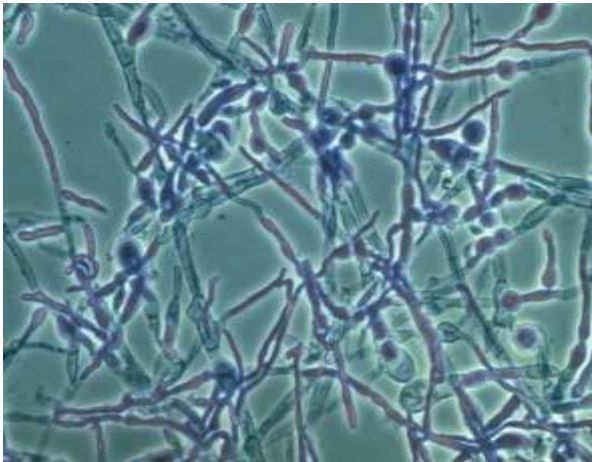
Кафедра фармакологии и клинической фармакологии им.проф. И.В. Комиссарова

За последние десятилетия инвазивные микозы в связи с неуклонным ростом заболеваемости стали актуальной медицинской проблемой. Наиболее часто они развиваются у больных гемобластозами, реципиентов трансплантатов кроветворных стволовых клеток. Увеличению числа иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском развития глубоких микозов способствует всё большее распространение инвазивных диагностических и лечебных процедур, иммуносупрессивной терапии, возрастание числа ВИЧ-инфицированных, широкое применение антибактериальных препаратов. При этом наиболее высокому риску таких микозов подвержены пациенты в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Еще одну группу пациентов высокого риска составляют больные с тяжелым течением вирусных инфекций.



В эпоху новой коронавирусной инфекции, к сожалению, количество больных тяжелыми микозами увеличилось. Это связано с несколькими обстоятельствами. Первое – сама тяжелая коронавирусная инфекция, при которой пациент нередко вынужден находиться в отделении реанимации и интенсивной терапии. Тяжелая коронавирусная инфекция характеризуется мощной иммуносупрессией, причем нарушением не только местных, но и системных механизмов иммунной защиты. При этом могут возникнуть тяжелые угрожающие жизни инфекции, обусловленные необычными патогенами, в том числе микромицетами. Ситуацию усугубляет очень широкое применение системных глюкокортикостероидов и биологических иммуносупрессоров.

Инвазивные микозы у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 представляют собой тяжелые осложнения с высокой летальностью. По имеющимся данным, у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, наиболее часто развиваются инвазивный кандидоз, инвазивный аспергиллез и мукоромикоз.





Согласно эпидемиологическим данным, полученным еще до пандемии новой коронавирусной инфекции, острый диссеминированный кандидоз и кандидемия составляют 75–90% всех случаев инвазивного кандидоза, при этом риск летального исхода в период госпитализации увеличивается в два раза. *Candida* spp. – одноклеточные дрожжевые микроорганизмы размером 6–10 мкм. В 93–97% случаев возбудителями кандидемии и острого диссеминированного кандидоза выступают *C. albicans* (15–60%), ***C. parapsilosis*** (5–40%), ***C. glabrata*** (5–25%), ***C. tropicalis*** (5–15%) и ***C. krusei*** (3–7%).

Источник возбудителя инвазивного кандидоза обычно эндогенный, поскольку *Candida spp.* – естественные обитатели слизистых оболочек и кожи человека; также возможно внутрибольничное заражение этими возбудителями. Грибковой пневмонии и грибкового сепсиса практически не бывает у больных, которые лечатся амбулаторно. У половины больных эта инфекция протекает или бессимптомно, или с минимальными симптомами, а реально тяжелых – процентов пять. Именно у тех пациентов, которые находятся в стационаре или в отделении реанимации и интенсивной терапии, которых дополнительно лечили системными глюкокортикостероидами и биологическими иммуносупрессорами – именно эта когорта пациентов уязвима с точки зрения развития тяжелых грибковых инфекций. Кандидоз является самым распространенным инвазивным микозом у больных с COVID-19 и встречается в этом случае, по результатам ряда исследований, с частотой до 10%. Присоединение вторичной грибковой инфекции происходит обычно через семь и более дней после госпитализации, летальность составляет более 50%. Так, в когортном исследовании, проведенном Chowdhary A. et al. (2020), у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, кандидоз или кандидемия обнаруживались у 20 % пациентов.



В связи с этим адекватность противогрибковой терапии у пациентов с инвазивным кандидозом имеет особое значение.

Эмпирическая антифунгальная терапия - назначение антимикотиков пациентам с высоким риском инвазивного микоза до его лабораторного подтверждения. В настоящее время эмпирическая антифунгальная терапия рекомендована пациентам с резистентной к антибиотикам нейтропенической лихорадкой, а также при высоком риске развития острого диссеминированного кандидоза у некоторых категорий пациентов без нейтропении. Неоправданное эмпирическое применение антимикотиков в группах с низким риском инвазивного кандидоза может сопровождаться НР и способствовать селекции резистентных к противогрибковым препаратам штаммов *Candida spp.*

# Препараты для системного противогрибкового лечения

- **Полиены. (Амфотерицин В и его липидные лекарственные формы)**
- **Эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин)**
- **Флуцитозин**
- **Различные производные азола (флуконазол, изавуконазол, итраконазол, позаконазол и вориконазол)**



# Полиены

Полиены связываются с эргостеролом в цитоплазматической мембране грибка, вызывая утечку ионов и осмотическую нестабильность.

Кроме того, они вызывают окисление цитоплазматической мембраны. Полиены обладают фунгицидными свойствами. Наиболее известными представителями являются амфотерицин В и нистатин. Оба препарата обладают выраженными токсическими эффектами, которые часто ограничивают их применение у пациентов с органной / системной недостаточностью. С целью уменьшения токсичности, были разработаны амфотерицина В на липидной основе, что уменьшило токсичность данного препарата.

# Амфотерицин В и его липидные композиции

Амфотерицин В вырабатывается *Streptomyces nodosus* и является одним из старейших и наиболее широко используемых противогрибковых средств.

Амфотерицин В обладает активностью *in vitro* и *in vivo* в отношении большинства изолятов *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Mucorales*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.* и *Sporothrix schenckii*.

Менее чувствительны или фактически устойчивы к амфотерицину В: *Aspergillus terreus*, *Trichosporon spp.* и *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium prolificans*). *Candida lusitanae*, легко приобретает устойчивость к полиенам. Устойчивость среди изолятов *Candida* в остальном встречается редко.

# *Амфотерицин В и его липидные композиции*

Амфотерицин В является гидрофобным и в сочетании с дезоксихолатом обеспечивает возможность внутривенного введения в водном растворителе. Попадая в кровоток, он диссоциирует и связывается с белками плазмы и липопротеинами. Он накапливается в печени и других органах и медленно выводится. Метаболизм препарата сложный, медленно выводится из организма.

Гемодиализ и перитонеальный диализ не выводят препарат. Проникновение в спинномозговую жидкость низкое. Хотя амфотерицин В в основном используется для внутривенной инфузии, его также можно применять местно при локализованных инфекциях желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей или вводить непосредственно для лечения инфекций центральной нервной системы.

Дезоксихолатная форма амфотерицина В вводится внутривенно при 0.от 5 до 1,0 мг / кг / день, но его также можно вводить через день, удваивая дозу. Чтобы избежать образования осадка, его необходимо разводить в растворе без электролитов в концентрации не более 0,1 мг /мл. Препарат следует вводить в течение не менее 1 часа, и большинство специалистов предпочитают 2-3-часовую инфузию. Поскольку у отдельных пациентов наблюдается сильная реакция на препарат, перед введением всей первой дозы может быть введена начальная тестовая доза в размере 1 мг препарата. Объемная нагрузка, по-видимому, снижает нефротоксичность, и рекомендуют вводить от 500 до 1000 мл физиологического раствора непосредственно перед каждой дозой амфотерицина В.



# *Амфотерицин В и его липидные композиции*

Существует три варианта препарата на основе липидов: коллоидная дисперсия амфотерицина В (АВСD, торговое название Amphotec и Amphocil), липидный комплекс амфотерицина В (АВLС, продается как Abelcet) и липосомальный амфотерицин В (L-AmB, продается как AmBisome). Названия этих соединений часто сбивают с толку. Только один из препаратов (L-AmB) является настоящей липосомой. Однако нередко врачи называют терапию этими соединениями в целом терапией “липосомальным амфотерицином В”. Предпочтительной терминологией является “липидассоциированный препарат амфотерицина В” (LFAB). Эти препараты сопоставимы по эффективности между собой, их отличает значительно меньшая нефротоксичность по сравнению с обычным амфотерицином В.

Также считается, что они концентрируются и распределяются в ретикулоэндотелиальной системе, теоретически достигая более высокой доставки дозы в ткани. Липидный носитель кардинально меняет фармакологию и доставку этих соединений, значительно снижая токсичность амфотерицина В. Дозировка для ABLC 5 мг / кг / день, 3-6 мг / кг / день для ABCD и 3-5 мг / кг / день - AmBisome. Для лечения наиболее серьезных *кандидозных* инфекций используются 3 мг / кг / сут доза. При плесневых инфекциях используются дозы не менее 5 мг / кг / сут, при этом некоторые авторы рекомендуют даже более высокие дозы. Все три LFAB проявляют активность в отношении того же спектра грибковых инфекций, которые можно лечить амфотерицином В.

ABCD, по-видимому, обладает значительной токсичностью и используется не часто. AmBisome и ABLC переносятся хорошо.

# Флуцитозин

Флуцитозин (5-FC) является фтористым аналогом цитозина. Первоначально он был синтезирован как противоопухолевое средство, но низкая противоопухолевая активность и открытие его противогрибковых свойств привели к его дальнейшему развитию в качестве противогрибкового средства. Он действует путем дезаминирования до 5-фторурацила и последующего превращения в неконкурентный ингибитор тимидилатсинтазы, который препятствует синтезу ДНК и РНК грибов. Было продемонстрировано, что он эффективен при криптококкозе, кандидозе и хромомикозе, являясь препаратом выбора при последней инфекции. Лекарственная устойчивость *in vivo* развивается быстро, поэтому стандартной практикой является комбинирование препарата с другим средством. 5-FC растворим в воде и обладает высокой биодоступностью. Связывание с белками незначительно, и примерно 90% выводится с мочой. Проникновение ликвора хорошее, и как гемодиализ, так и перитонеальный диализ устраняют его. Он является тератогенным у крыс и поэтому противопоказан во время беременности. Побочные эффекты включают сыпь, диарею и печеночную дисфункцию. Высокие уровни в крови (>100 мкг/мл) связаны с выраженной лейкопенией и тромбоцитопенией. Обычно используется дозировка 100-150 мг / кг / день, разделенная на четыре приема. При почечной недостаточности требуется коррекция дозы на половину. Комбинация с амфотерицином требует постоянного мониторинга параметров токсичности и коррекции дозы.

# Азольные противогрибковые средства

Азолы - наиболее представительная группа синтетических антимикотиков, включающая в себя ЛС для системного (**кетоконазол, флуконазол, итраконазол**) и местного (бифоназол, изоконазол, клотримазол, миконазол, оксиконазол, эконазол) применения. Следует отметить, что первый из предложенных «системных» азолов - кетоконазол после введения в клиническую практику итраконазола свое значение практически утратил из-за высокой токсичности, и в последнее время его чаще используют местно.



- \* **Механизм действия.** Азолы обладают преимущественно фунгистатическим эффектом, который связан с ингибированием цитохром-Р-450-зависимой 14а-деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол - основной структурный компонент грибковой мембраны. Местные препараты при создании высоких локальных концентраций в отношении ряда грибов могут действовать фунгицидно.
- \* **Спектр активности.** Азолы обладают широким спектром противогрибковой активности. К итраконазолу чувствительны основные возбудители кандидоза (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*), *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *C. neoformans*, дерматомицеты (*Epidermophyton spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*), *S. schenckii*, *P. boydii*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *C. immitis*, *P. brasiliensis* и некоторые другие грибы. Резистентность часто встречается у *C. glabrata* и *C. krusei*.

Кетоконазол по спектру близок к итраконазолу, но не действует на *Aspergillus spp.* Флуконазол наиболее активен в отношении большинства возбудителей кандидоза (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*), криптококка и кокцидиоида, а также дерматомицетов. К нему несколько менее чувствительны бластомицеты, гистоплазмы, паракокцидиоид и споротрикс. Не действует на аспергиллы.



# Нежелательные лекарственные реакции

ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор. ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги. Аллергические реакции: сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса - Джонсона (чаще при использовании флуконазола). Гематологические реакции: тромбоцитопения, агранулоцитоз. Печень: повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха.

Внедрение препаратов этого класса стало значительным достижением в противогрибковой терапии, поскольку они предлагают как внутривенные, так и пероральные препараты для лечения системного микоза. Их широкое применение привело к возникновению резистентности. Поскольку эти препараты снижают выработку эргостерола, с которым полиены должны связываться для достижения своего эффекта, существует вероятность того, что азолы и полиены будут антагонистами. Следует избегать использования таких комбинаций.

# Кетоконазол, флуконазол и итраконазол

Кетоконазол, флуконазол и итраконазол хорошо всасываются из ЖКТ. При этом для всасывания кетоконазола и итраконазола необходима достаточная кислотность в желудке, поскольку, реагируя с соляной кислотой, эти препараты превращаются в хорошо растворимые гидрохлориды. Биодоступность итраконазола, назначаемого в виде капсул, выше при приеме с пищей, а в виде раствора - натошак. Пиковые концентрации в крови флуконазола достигаются через 1-2 ч, кетоконазола и итраконазола - через 2-4 ч. Для флуконазола характерна низкая степень связывания с белками плазмы (11%), в то время как кетоконазол и итраконазол связываются с белками почти на 99%. Флуконазол и кетоконазол относительно равномерно распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных органах, тканях и жидкостях. Флуконазол проникает через ГЭБ и гематоофтальмический барьер. Концентрация флуконазола в спинномозговой жидкости у пациентов с грибковым менингитом составляет 52-85% концентрации в плазме крови. Кетоконазол плохо проходит через ГЭБ и создает очень низкие концентрации в спинномозговой жидкости.

**Итраконазол**, будучи высоко липофильным, распределяется преимущественно в органы и ткани с высоким содержанием жира: печень, почки, большой сальник. Способен накапливаться в тканях, предрасположенных к грибковому поражению, таких, как кожа (включая эпидермис), ногтевые пластинки, легочная ткань, гениталии, где его концентрации почти в 7 раз выше, чем в плазме. В воспалительных экссудатах концентрация итраконазола в 3,5 раза превышает плазменную. В то же время в «водные» среды - слюну, внутриглазную жидкость, спинномозговую жидкость итраконазол практически не проникает.

# Кетоконазол и итраконазол

**Кетоконазол и итраконазол** биотрансформируются в печени, экскретируются преимущественно ЖКТ. Итраконазол частично выделяется с секретом сальных и потовых желез кожи. Флуконазол частично биотрансформируется, выводится почками преимущественно в неизмененном виде. Период полувыведения кетоконазола - 6-10 ч, итра-коназола - 20-45 ч, при почечной недостаточности не изменяется. Период полувыведения флуконазола - 30 ч, при почечной недостаточности может возрастать до 3-4 сут.

# Вориконазол

Вориконазол является одним из новейших триазолов, поступивших на рынок. Он лицензирован для лечения инвазивного кандидоза и инвазивного аспергиллеза, а также для лечения инфекций, вызванных фузариозом и скедоспориумом. Считается вариантом выбора при инвазивном аспергиллезе. В крупном клиническом исследовании вориконазол не уступал амфотерицину В, за которым следовал флуконазол, но неизвестно, имеет ли он какие-либо преимущества перед флуконазолом или эхинокандинами при лечении инфекций, вызванных устойчивым к флуконазолу *C. glabrata*.

Существенным пробелом в его активности является класс зигомицетов (таких как *Mucor spp.*, *Absidia spp.* и *Rhizopus*). Тем не менее, клиницисты должны знать, что этот препарат не обладает активностью против этих микроорганизмов, и поэтому его не следует использовать для эмпирической терапии плесневых инфекций, если в дифференциальном диагнозе фигурируют зигомицеты.



Вориконазол выпускается в виде пероральных (таблетки и суспензия) и внутривенных препаратов с 96% биодоступностью. Обычная дозировка составляет 4-6 мг / кг внутривенно каждые 12 часов или 200-300 мг перорально каждые 12 часов. Вориконазол обладает нелинейной фармакокинетикой; таким образом, увеличение дозы не обязательно приведет к повышению уровня в крови. В настоящее время рекомендуется рутинное измерение уровня в крови для документирования всасывания, хотя уровни в крови, связанные с определенной эффективностью и запасами безопасности, не установлены. Вориконазол метаболизируется ферментами цитохрома P-450 печени человека, CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4, и имеет обширные лекарственные взаимодействия со многими препаратами, обычно используемыми в условиях интенсивной терапии. Как и итраконазол, препарат для внутривенного введения готовится на основе циклодекстрина, и поэтому его не рекомендуется применять у пациентов с CrCl менее 50 мл / мин. У таких пациентов можно безопасно применять пероральный препарат. Побочные эффекты включают самоограничивающиеся нарушения зрения и галлюцинации, нечастые сообщения о печеночной недостаточности и, как и в случае с другими азолами, редкие сообщения об аритмиях и удлинении интервала QT. Во время терапии вориконазолом рекомендуется контролировать печеночные ферменты.

# Позаконазол

Позаконазол является новейшим триазолом на рынке и, хотя он лицензирован в основном для профилактики грибковых инфекций у пациентов с высоким риском, он обладает многообещающей активностью в отношении плесневых инфекций, в частности инфекций, вызываемых зигомицетами и *фузариозом*. Он также продемонстрировал отличную активность *in vitro* и *in vivo* против *Candida spp.* с продемонстрированной эффективностью при заболеваниях пищевода. Он доступен только в форме перорального приема.

# Эхинокандины

Противогрибковые средства с эхинокандином представляют собой совершенно новый класс противогрибковых препаратов. В настоящее время на рынке представлены три эхинокандина: каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин. Эти агенты представляют собой циклические липогексапептиды, которые действуют путем ингибирования синтеза глюкана. Доклинические исследования показали эффективность против всех видов *Candida* без каких-либо доказательств перекрестной устойчивости с полиенами или азолами, *Aspergillus* spp. и некоторыми другим грибам. Хотя целевой фермент присутствует в большинстве грибов, эхинокандины не активны против *C. neoformans* и плесневых грибов, отличных от Аспергилл. Эхинокандины, по-видимому, быстро оказывают фунгицидное действие на вид *Candida*, но их активность в отношении *Aspergillus* может быть лучше охарактеризована как фунгистатическая. Тем не менее, они довольно активны на животных моделях как кандидоза, так и аспергиллеза. Эти препараты имеют длительный период полувыведения, что позволяет принимать их один раз в день, и выводятся из организма в печени. Они не влияют на систему цитохромов и, как известно, не являются нефротоксичными, имея замечательные профили безопасности. В настоящее время различия между тремя препаратами кажутся незначительными, требующими дальнейшего изучения.

# Каспофунгин

Каспофунгин был первым эхинокандином на рынке. Обладает превосходной активностью *in vitro* и *in vivo* против *Aspergillus* и *Candida spp.* Он продемонстрировал эффективность при лечении инвазивного кандидоза, лечении инвазивного аспергиллеза и эмпирической терапии грибковых инфекций в условиях фебрильной нейтропении. Обычная дозировка включает загрузку 70 мг внутривенно, затем 50 мг внутривенно каждые 24 часа. Профиль безопасности хороший при умеренном повышении уровня печеночных ферментов. Пациентам с печеночной недостаточностью (класс В или С по Чайлд-Пью) требуется коррекция дозы до 35 мг / кг внутривенно каждые 24 часа. Лекарственные взаимодействия встречаются редко, но рекомендуется контролировать уровень циклоспорина у пациентов, получающих каспофунгин. Недавнее клиническое исследование показало, что более высокие дозы каспофунгина (100 мг / сут) хорошо переносятся, но не обязательно приводят к дополнительным клиническим преимуществам.

# Микафунгин

Микафунгин одобрен FDA для лечения кандидоза пищевода, профилактики кандидозных инфекций у пациентов с трансплантацией стволовых клеток и лечения кандидемии. Хотя микафунгин обладает превосходной активностью *in vitro* и *in vivo* против *Aspergillus* и *Candida spp.*, клинические данные об инвазивном аспергиллезе ограничены. Микафунгин продемонстрировал эффективность как для лечения инвазивного кандидоза, так и в качестве профилактического средства для грибковых инфекций у реципиентов аллогенного трансплантата стволовых клеток. Профилактическая доза составляет 50 мг внутривенно каждые 24 часа, а терапевтическая доза при инвазивном кандидозе составляет 100 мг внутривенно каждые 24 часа. Как и в случае с другими эхинокандинами, наиболее частым побочным эффектом является умеренное повышение активности печеночных ферментов. При почечной недостаточности или умеренной печеночной недостаточности коррекция дозы не требуется. Сообщалось о незначительных лекарственных взаимодействиях при одновременном применении сиролимуса и нифедипина.

# Анидулафунгин

Анидулафунгин – самый современный из эхинокандинов, который прошел испытания при лечении кандидемии, кандидоза и кандидозного эзофагита;

Как и другие эхинокандины, анидулафунгин обладает превосходной активностью *in vitro* и *in vivo* против *Aspergillus* и *Candida spp.* В настоящее время препарат показан для лечения инвазивного кандидоза, продемонстрировав не уступающее, а, возможно, и превосходство в клиническом исследовании по сравнению с флуконазолом. Обычная дозировка включает нагрузочную дозу 200 мг внутривенно, затем 100 мг внутривенно каждые 24 часа. Анидулафунгин не требует коррекции дозы для пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, и о каких-либо значительных лекарственных взаимодействиях не сообщалось. В целом анидулафунгин хорошо переносится, но следует вводить его медленно. Частым побочным эффектом является гипокалиемия. К серьезным нежелательным явлениям относятся тромбоз глубоких вен и редко гепатотоксичность.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Если не лечить инвазивные микозы, то они практически всегда заканчиваются летальным исходом. Задача клинициста состоит в своевременном выявлении данной патологии, назначении адекватного лечения, используя достаточно широкий арсенал антимикотических лекарственных средств.