

Стратегія вибору антимікотичних засобів для профілактики та лікування грибкових інфекцій у пацієнтів онкогематологічного профілю

За відсутності інноваційних препаратів для лікування пацієнтів онкогематологічного профілю одним із способів підвищення його ефективності є інтенсифікація режимів хіміотерапії. Це призводить до підвищення частоти токсичних ускладнень і приєднання інвазивних грибкових інфекцій (ІГІ).

З метою ознайомлення профільних фахівців з оновленими протоколами ведення пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями за ініціативи ГО «Асоціація гематологів України» 19-21 травня в онлайн-форматі було проведено науково-практичну конференцію «Нові можливості та невирішені питання гематології». Про тактику антимікотичної терапії в онкогематологічних пацієнтів розповів дитячий гематолог, завідувач відділення онкогематології КНП «Миколаївська обласна дитяча клінічна лікарня» Михайло Васильович Адіров.



М.В. Адіров

— Однією з причин неможливості досягнення бажаного ефекту лікування пацієнтів онкогематологічного профілю є приєднання ІГІ, що не дозволяє інтенсифікувати режими хіміотерапії. За останніми даними Європейської конференції з питань зараження лейкемією (ESIL-8) 2019 р., виділяють групу пацієнтів високого, низького та спорадичного ризику розвитку інвазивних мікозів (ІМ). До групи високого ризику належать хворі на гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ), гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), із рецидивами ГМЛ і ГЛЛ та після аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). До групи низького ризику включають пацієнтів з ГЛЛ, неходжкінськими лімфомами, після аутологічної ТГСК, до групи спорадичних випадків — осіб із солідними злоякісними новоутвореннями, пухлинами центральної нервової системи, лімфома Ходжкіна. Однак не слід вважати, що у пацієнтів з низьким і спорадичним ризиком немає ризику виникнення ІМ (Hale et al., 2010; Mor et al., 2011).

Провідними клінічними факторами ризику розвитку ІМ є відсутність ремісії в осіб з онкогематологічними захворюваннями, наявність початкової та тривалої нейтропенії (<500 мк/л нейтрофілів протягом більше ніж 7 днів), попередня терапія кортикостероїдами тривалістю понад 14 днів (в еквіваленті >0,5 мг/кг маси тіла за преднізолоном), рецидив основного захворювання, невідповідність донора при проведенні ТГСК, наявність гострої форми реакції трансплантат проти хазяїна та встановленого центрального венозного катетера. Частота ІГІ найбільша при гаплогенетичній ТГСК, а найменша — при аутогенетичній ТГСК.

Спектр грибкових інфекцій з часом змінюється. Протягом останнього десятиліття з'явилося багато нових мікозів, спричинених *Mucorales*, *Fusarium*, *Rhizopus*, наявність яких зумовлює труднощі у продовженні хіміотерапії в онкогематологічних пацієнтів, що є однією з причин високої летальності у них.

Сьогодні у світі виділяють чотири основні типи проти-грибкової терапії: профілактичну, емпіричну, випереджувальну та таргетну. Профілактичну терапію проти-грибковими препаратами призначають пацієнтам без ознак ІГІ, але з високим ризиком їх розвитку, емпіричну — при наявності клінічних ознак і симптомів інфекції до ідентифікації збудника та при відсутності чітких рентгенологічних ознак ІГІ. Випереджувальну терапію проводять у пацієнтів з групи ризику із фебрильною лихоманкою та лабораторними/рентгенологічними ознаками грибкової інфекції (наявність β-D-глюкану, галактотригліцеридів в крові, гострого синуситу, типової картини на комп'ютерній томографії — КТ). Таргетну терапію призначають хворим із підтвердженою грибковою інфекцією (R. Herbrecht et al., 2008).

У настановах ESIL-8 (2019) зазначено про роль галактотригліцеридів у ранньому виявленні ІГІ, зокрема інвазивного аспергильозу. У пацієнтів із персистуючою фебрильною нейтропенією та наявністю патологічних змін на КТ варто визначати цей біомаркер. КТ показана особам із високим ризиком розвитку ІМ при фебрильній нейтропенії, яка триває більше ніж 96 год, а магнітно-резонансна томографія головного мозку — при наявності інфільтративних змін у легенях, що вказують на ІМ, навіть при відсутності неврологічної симптоматики.

У рекомендаціях ESIL-8 (2019) зазначено, що профілактична терапія є обов'язковою для всіх пацієнтів із високим ризиком розвитку ІМ (при мієлодиспластичному синдромі/ГМЛ, апластичній анемії, рецидиві/рефрактерному перебігу ГЛЛ чи після ТГСК). З метою профілактики можна призначати посаконазол (препарат **Ноксаксил**) у стартовій дозі 6 мг/кг 3 рази на добу у формі суспензії з подальшою корекцією дози під час моніторингу стану хворого. Посаконазол володіє широким спектром проти-грибкової

активності проти нових атипичних патогенів *Mucorales*, *Fusarium*, *Scedosporium* spp., які складно піддаються терапії у пацієнтів онкогематологічного профілю. Про переваги застосування посаконазолу у профілактичних схемах у пацієнтів з ГМЛ та осіб, які перенесли ТГСК, зазначено у сучасних рекомендаціях ESIL-5, Німецького товариства гематології та медичної онкології (DGHO) та Американського товариства інфекційних захворювань (IDSA). За ESIL-8 іншим варіантом профілактичної терапії при неможливості застосування азолів через супутню хіміотерапію вінкристином є ліпосомальний амфотерицин В у дозі 1 мг/кг через день чи по 2,5 мг/кг 2 рази на тиждень.

Якщо профілактична терапія виявилася неуспішною чи не проводилася у пацієнтів групи низького ризику ІМ, слід розглянути можливість емпіричної терапії, яку варто розпочати через 96 год при персистуючій фебрильній лихоманці у пацієнтів з високим ризиком розвитку ІМ, незважаючи на адекватну антибактеріальну терапію. Показаннями до застосування емпіричної терапії можуть також бути рецидив лихоманки після призначення антибактеріальної терапії чи повторне підвищення рівня С-реактивного білка. З цією метою слід розглянути застосування каспофунгіну (препарат **Кансидаз**) у разовій навантажувальній дозі 70 мг/м² площі поверхні тіла з подальшим введенням препарату >50 мг/м² до стійкого підвищення рівня нейтрофілів або ліпосомального амфотерицину В.

Як таргетну терапію 1-ї лінії при аспергильозі рекомендовано призначати вориконазол чи ліпосомальний амфотерицин В, а як 2-гу лінію терапії — ті самі препарати або поєднання азолів з амфотерицином чи ехінокандинами. При підтвердженні кандидозу слід призначати каспофунгін, який характеризується хорошим профілем безпеки та фунгіцидною активністю проти кандид порівняно з азолами, що чинять фунгістатичну дію. Якщо пацієнт попередньо приймав ехінокандини, слід рекомендувати ліпосомальний амфотерицин В. У разі мукормікозу варто призначати ліпосомальний амфотерицин В у дозі до 10 мг/кг, а також можна поєднувати цей препарат із каспофунгіном чи посаконазолом через виражений руйнівний вплив цього виду мікозу на організм людини.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка, 7 років.

Скарги на закладеність лівого носового ходу.

Анамнез захворювання: хвора госпіталізована в онкогематологічне відділення із віддаленого села Миколаївської області. Проживала у незадовільних соціально-побутових умовах. На момент госпіталізації кількість лейкоцитів (WBC) складала 0,2×10⁹/л, абсолютна кількість нейтрофілів (ANC) — 0,03 кл./мм³, рівень гемоглобіну (Hb) — 47 г/л, кількість тромбоцитів (PLT) — 5×10⁹/л.

Діагноз: гострий В-лімфобластний лейкоз, типовий варіант common-B-ALL.

Лікування призначене згідно з протоколом Берліно-Франкфурт-Мюнстерської групи лікування дітей та дорослих з ГЛЛ (BFM AIEOP, 2009).

Результати лабораторних та інструментальних досліджень. У загальному аналізі крові відмічалася тяжка панцитопенія; при проведенні пункції кісткового мозку на 15-й день кількість бластів складала 12%, ступінь мінімальної резидуальної хвороби (MRD) — 5,1%.

Перебіг захворювання. Через 2 дні перебування у стаціонарі у дитини виникла стійка фебрильна лихоманка, яка не зменшувалася у відповідь на інтенсифікацію антибактеріальної терапії та застосування мікафунгіну. Крім того, у дівчинки з'явилися виділення кольору іржі з лівого носового ходу та набряк і гіперемія повік лівого ока. До лікування було додано ліпідний комплекс амфотерицину В у дозі 5 мг/кг та посаконазол перорально. Крім того, у дівчинки спостерігалася персистенція фебрильної нейтропенії, незважаючи

на початок прийому гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора. Через 2 дні у дитини виникла білатеральна сліпота внаслідок тромбозу очних артерій, судом, відмічалася пригнічення свідомості й ознаки гострого панкреатиту з наростанням рівня амілази сироватки крові до 1200 ОД/л. При проведенні КТ виявлено ознаки ураження приносової пазухи, очного яблука, лівої гемісфери головного мозку, на основі чого встановлено діагноз риноорбітоцеребральний мукормікоз. Через 2 дні у пацієнтки виникли ознаки нейтропенічного тифліту з розвитком токсичного мегаколону, з приводу чого було проведено ургентне оперативне втручання з подальшою інтенсифікацією антимікотичної терапії (ліпідний комплекс амфотерицину В у дозі 10 мг/кг, вориконазол і каспофунгін). За результатами оперативного втручання у пацієнтки діагностовано інтестинальний мукормікоз. У хворой зберігалася стійка аплазія кровотворення (WBC — 0,1×10⁹/л). Пацієнтка померла через 10 днів.

Цей клінічний випадок свідчить про руйнівну дію мукормікозу, боротьба з яким виявилася неуспішною через неможливість відновити нормальний мієлопоез у пацієнтки.

Клінічний випадок 2

Пацієнт, 12 років.

Скарги на стійку кровотечу з лівого носового ходу.

Анамнез захворювання: хворого було госпіталізовано в онкогематологічне відділення із віддаленого села Миколаївської області. При госпіталізації WBC — 0,3×10⁹/л, ANC — 0,05 кл./мм³, Hb — 49 г/л, PLT — 5×10⁹/л.

Діагноз: гострий В-лімфобластний лейкоз, типовий варіант.

Лікування призначене за протоколом, розробленим Берліно-Франкфурт-Мюнстерською групою (ALL-IC BFM, 2009).

Перебіг захворювання. Через 6 днів преднізолонової префази у пацієнта виникла закладеність носа, виділення кольору іржі з лівого носового ходу. Зберігалася стійка аплазія кровотворення та з'явилася стійка фебрильна лихоманка з різким підвищенням рівня С-реактивного білка, незважаючи на адекватну інтенсифікацію антибактеріальної терапії. Через декілька днів виник набряк лівої повіки. Крім того, незважаючи на проти-грибкову терапію каспофунгіном з додаванням ліпідного комплексу амфотерицину В, персистували локальні зміни. Однак після отримання результатів цитогенетичного дослідження (виявлено транслокацію t(12;21)(p13;q22) TEL/AML1, яку вважають сприятливою) було прийнято рішення про деінтенсифікацію лікування з проведенням немієлосупресивної терапії метилпреднізолоном та аспарагіназою з підвищенням дози до 10 000 МО/м² на одне введення. Після 2 введень аспарагінази з'явилися ознаки відновлення мієлопоезу. При проведенні пункції кісткового мозку на 15-й день кількість бластів складала 0,2%, MRD — 0,14%, гранулоцитопоез — 40%, еритропоез — 51% при нормальній клітинності. Отримані хороші результати пункції кісткового мозку дозволили прийняти рішення про продовження попередньої терапії основного захворювання та інтенсивної комбінованої проти-грибкової терапії (каспофунгін, ліпідний комплекс амфотерицину В, посаконазол, тербінафін). Надалі терапію було продовжено згідно з протоколом і рекомендовано приймати посаконазол для вторинної профілактики ІГІ.

Цей клінічний випадок є свідченням ефективності деінтенсифікації хіміотерапії при наявності сприятливої мутації за даними цитогенетичного дослідження, що дозволило відновити мієлопоез у хворого та провести інтенсивну проти-грибкову терапію.

Таким чином, при проведенні хіміотерапії у хворих онкогематологічного профілю слід оцінювати ризик розвитку чи наявності ІМ та рекомендувати сучасні проти-грибкові лікарські засоби з широким спектром антимікотичної активності для профілактики чи лікування.

Підготувала **Ірина Неміш**



Для імуноскпрометованих пацієнтів
вибір протигрибкового препарату є дуже важливим

Допоможіть пацієнтам у боротьбі за життя!

МСД допомагає у боротьбі з інвазивними грибовими інфекціями

 **НОКСАФІЛ®****
посаконазол, МСД

 **Кансидаз®***
каспофунгін, МСД

КАНСИДАЗ®1. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Особливості застосування.** Під час введення каспофунгіну повідомлялося про випадки анафілаксії, висипання, набряк обличчя, ангіоневротичний набряк, свербіж, відчуття тепла або бронхоспазм. Каспофунгін можна вводити пацієнтам, які приймають циклоспорин, якщо потенційна користь переважає над потенційним ризиком. Слід контролювати показники активності ферментів печінки, якщо каспофунгін та циклоспорин застосовують одночасно. Рекомендовано зменшувати добову дозу до 35 мг при призначенні препарату дорослим пацієнтам із помірними порушеннями функції печінки. Призначати з обережністю пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки та дітям із будь-якими порушеннями функції печінки. Пацієнтам із непереносимістю фруктози або недостатністю сахарази-ізомальтази не слід застосовувати цей препарат. Спостерігалися випадки синдрому Стівенса – Джонсона та токсичного епідермального некролізу. Каспофунгін слід призначати з обережністю пацієнтам з алергічними реакціями з боку шкіри в анамнезі. **Вагітність.** Не слід призначати протягом періоду вагітності, якщо немає безумовної необхідності. **Годування груддю.** Жінкам, які застосовують каспофунгін, не можна годувати груддю. **Побічні реакції: Дорослі.** Часто: зниження рівня гемоглобіну, зменшення гематокриту, зменшення кількості лейкоцитів, гіпокаліємія, головний біль, флебіт, задишка, нудота, діарея, блювання, підвищення рівнів АЛТ, АСТ, лужної фосфатази крові, зв'язаного білірубину, білірубину крові, висипання, свербіж, еритема, гіпергідроз, артралгія, підвищення температури тіла, озноб, свербіж у місці інфузії, зниження рівня калію у крові, зниження рівня альбуміну в крові. **Діти.** Дуже часто: гарячка. Часто: збільшення кількості еозинофілів, тахікардія, припливи крові до обличчя, артеріальна гіпотензія, підвищення рівнів АЛТ, АСТ, свербіж, озноб, біль у місці введення катетера, зниження рівня калію, гіпомагніємія, підвищення рівня глюкози, головний біль, висипання, зниження рівня фосфору, підвищення рівня фосфору.

НОКСАФІЛ®2. Протипоказання. Підвищена чутливість до посаконазолу або будь-якого іншого компонента препарату; одночасне застосування з: субстратами CYP3A4 терфенадином, астемізолом, цизапридом, пімозидом, галофантрином або хінідином, оскільки підвищені плазмові концентрації цих лікарських засобів можуть спричинити подовження інтервалу QT і дуже рідко – розвиток шлуночкової тахікардії torsades de pointes; алкалоїдами ріжків (у зв'язку з ризиком підвищення концентрації алкалоїдів ріжків у плазмі крові та розвитку ерготизму); інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази симвастатином, ловастатином та аторвастатином. **Особливості застосування.** Слід бути обережними при застосуванні посаконазолу пацієнтам із гіперчутливістю до інших азолів та пацієнтам з печінковою недостатністю. Пацієнти, у яких виявляють відхилення функціональних печінкових проб під час лікування препаратом Ноксафил®, потребують регулярного моніторингу. Пацієнти із синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати цей лікарський засіб. **Вагітність.** Не слід застосовувати під час вагітності, якщо користь для вагітної не перевищує ризику для плода. **Годування груддю.** З початком лікування посаконазолом годування груддю слід припинити. Слід бути обережними при керуванні транспортними засобами, оскільки іноді застосування препарату може спричинити запаморочення та сонливість. **Побічні реакції:** Часто: нейтропенія, дисбаланс електролітів, анорексія, зниження апетиту, гіпокаліємія, гіпомагніємія, парестезії, запаморочення, сонливість, головний біль, дисгевзія, артеріальна гіпертензія, блювання, нудота, біль у животі, діарея, диспепсія, підвищення температури тіла (лихоманка), слабкість, втома, сухість у роті, метеоризм, запор, аноректальний дискомфорт, підвищення рівнів АЛТ, АСТ, білірубину, лужної фосфатази, ГГТ, висипання, свербіж.

*зареєстрована торгова марка Merck Sharp & Dohme Corp. ** зареєстрована торгова марка МСД Інтернешенал Холдінгс ГмбХ. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КАНСИДАЗ® (РП UA/2841/01/01, РП UA/2841/01/02). 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НОКСАФІЛ® (РП UA/9269/01/01).

ТОВ «МСД Україна» | Бізнес-центр «Горизонт Парк», вул. Амосова, 12, 3 пов., корп. 1, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80, www.msd.ua
Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування. Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmacovigilance.ukraine@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії МСД, напишіть нам: medinfo@merck.com. Матеріал затверджено до розповсюдження: червень 2020. Матеріал придатний до: червень 2022. UA-ESH-00007. © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищено.