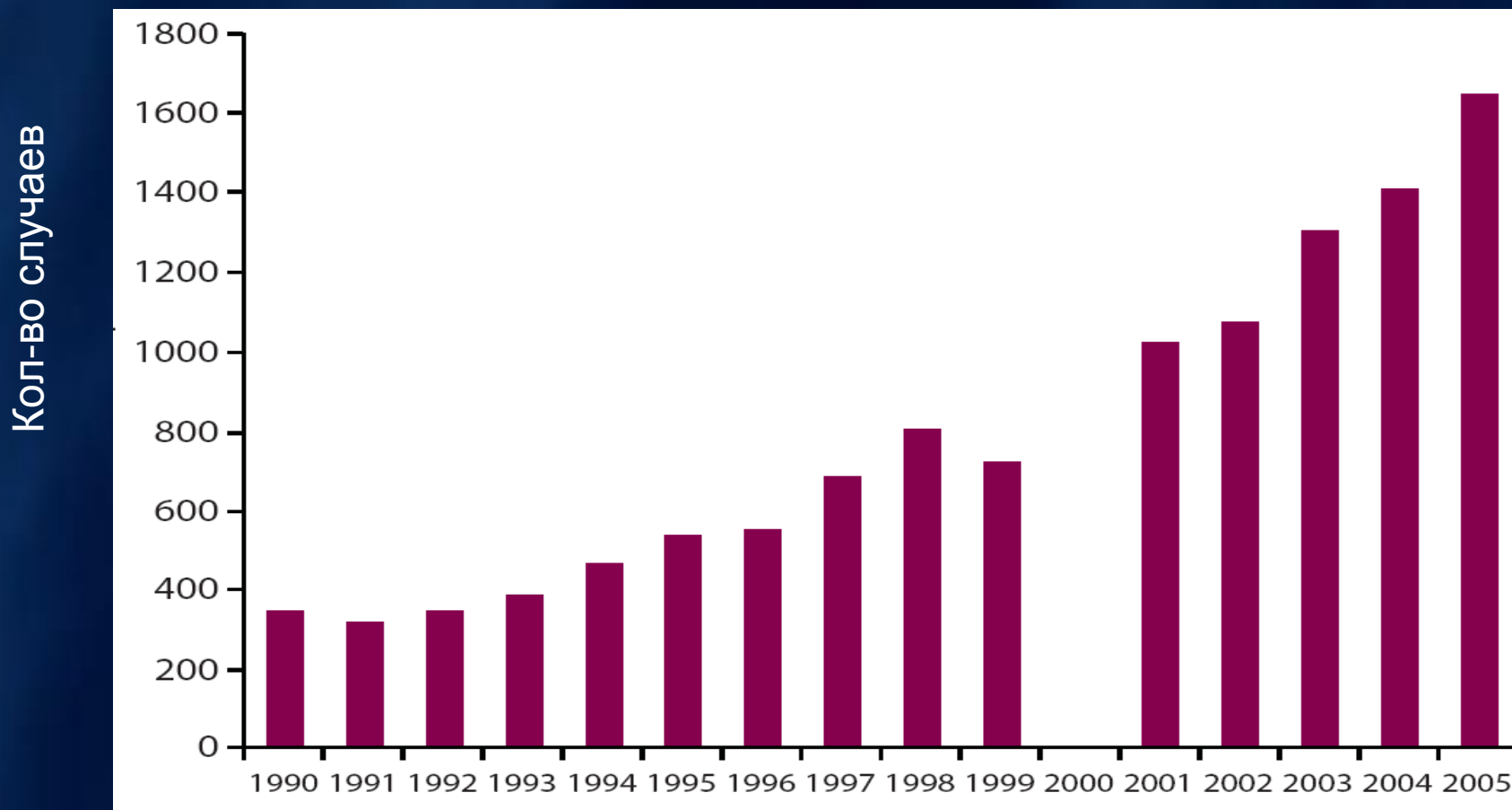


**КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ
ПРОТИВОГРИБКОВЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

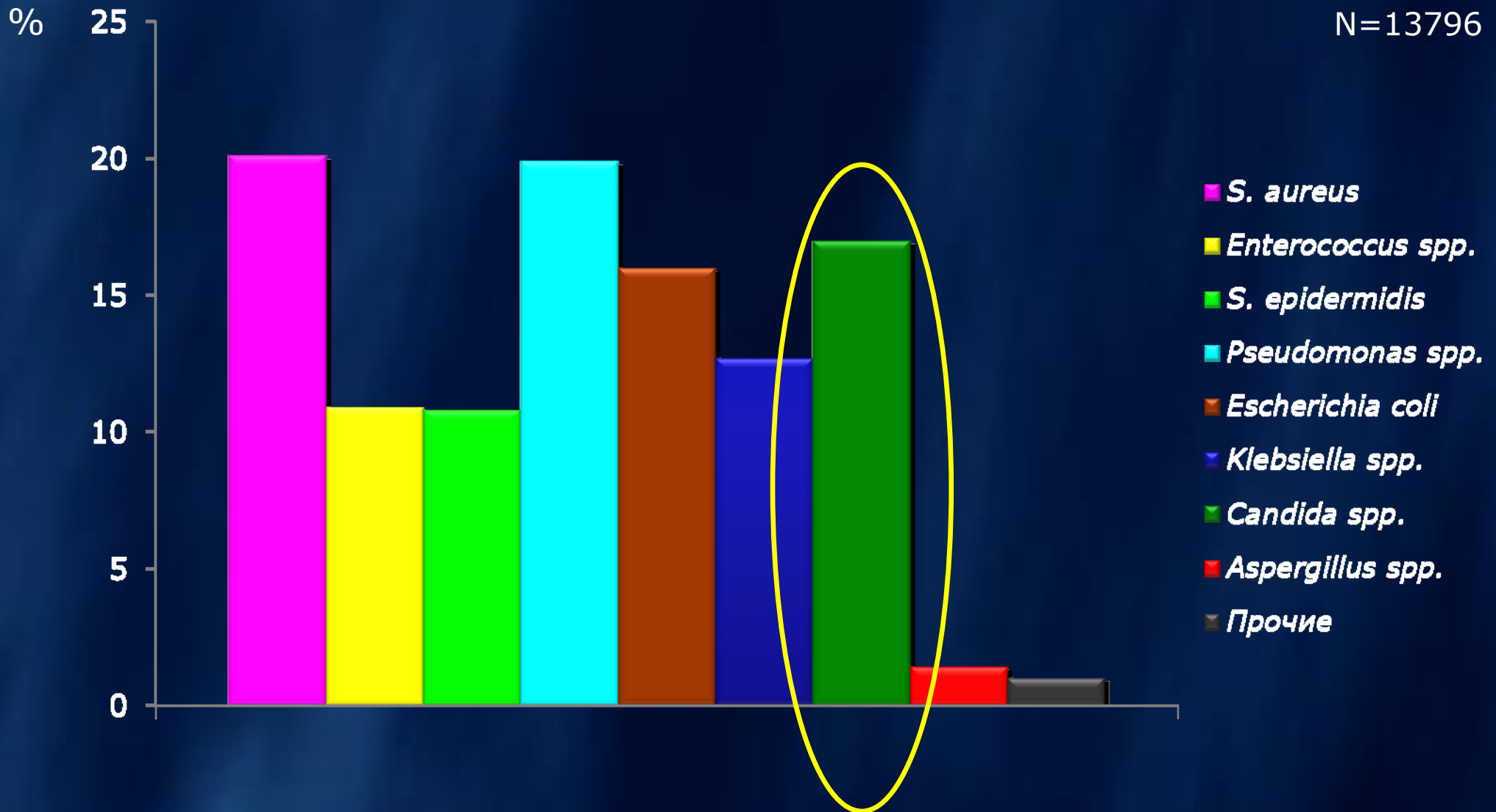
СТРУКТУРА ЛЕКЦИИ

- **Эпидемиология грибковых инфекций, классификация микромицетов**
- **Клиническая фармакология основных классов противогрибковых ЛС**
- **Применение противогрибковых ЛС для профилактики и терапии некоторых инвазивных микозов**

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА В АНГЛИИ И УЭЛЬСЕ



ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

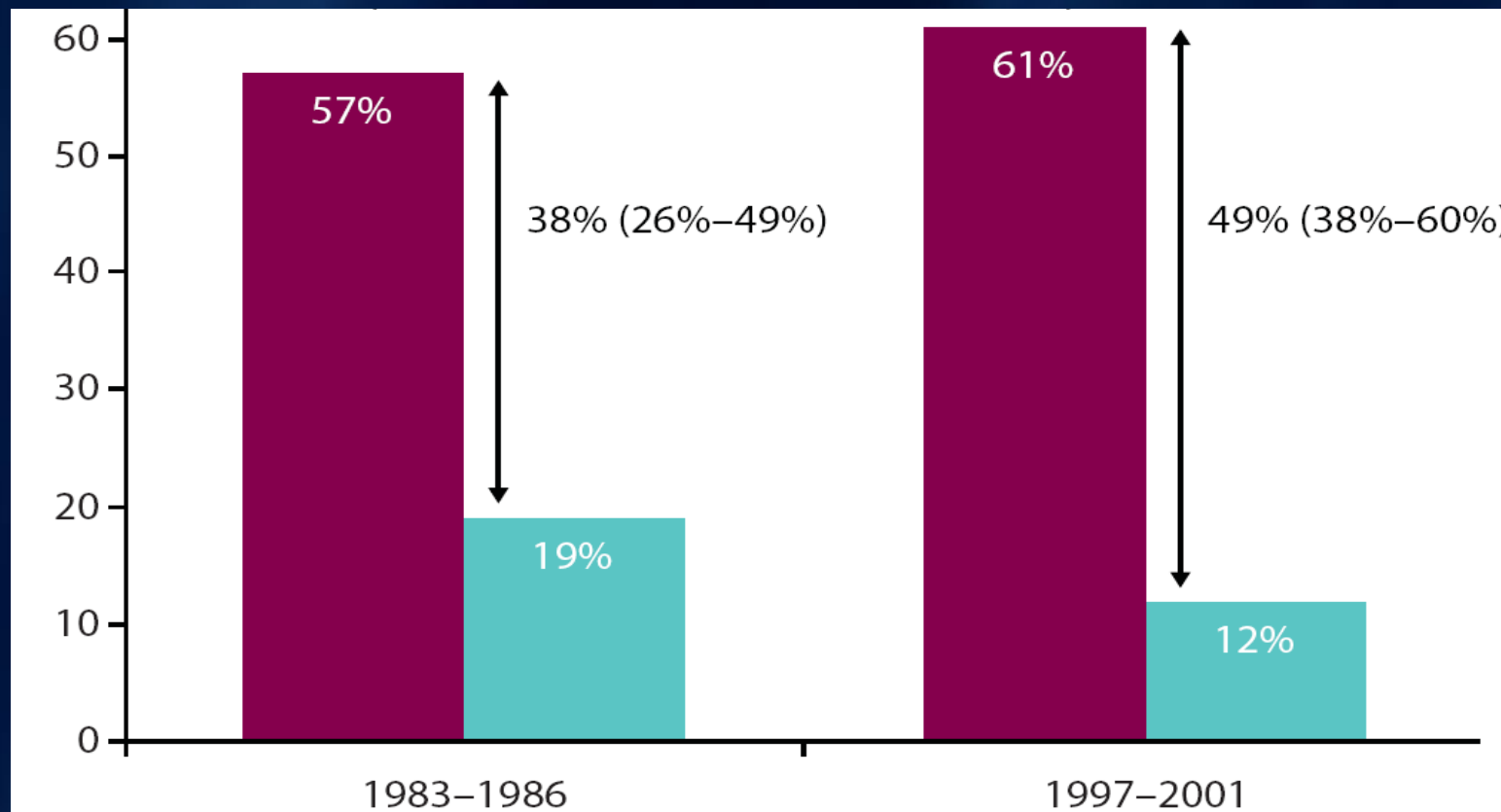


АТТРИБУТИВНАЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ КАНДИДЕМИИ

Летальность, %

Случай

Контроль



ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ

- Клинические симптомы, данные лабораторных, инструментальных исследований недостаточно специфичны
- Характеризуются быстро прогрессирующим течением и очень высокой летальностью
- Бактериологическое и гистологическое исследование клин. образцов требует времени, экспресс-методы (определение галактоманнана, 1-3- β -D-глюкана, антител к ростовым трубкам *C.albicans*) рутинно недоступны и/или недостаточно валидированы

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ МИКОЗОВ ПО МОРФОЛОГИИ (I)

Дрожжевые

Candida spp.,
Cryptococcus spp.,
Malassezia spp.,
Saccharomyces spp.
Rhodotorula spp.
Trichosporon spp.
Blastoschizomyces spp.
Geotrichum spp.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA* (I)

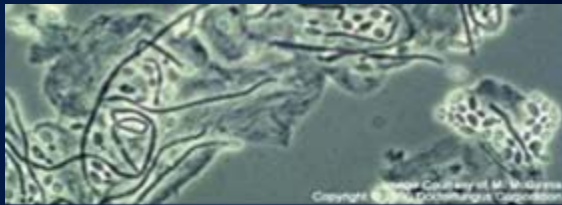
- Колонизируют слизистую полости рта и ЖКТ у 30-50% здоровых лиц, гениталий – у 20-30% здоровых женщин
- Могут вызывать поверхностные инфекции кожи, слизистых оболочек, ногтей и тяжелые системные поражения (кандидемия, острый, хронический диссеминированный кандидоз, кандидоз внутренних органов)



КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA* (II)

- Известно > 150 видов, 5 – наиболее часто вызывают инфекции человека

Candida albicans



Candida glabrata



Candida parapsilosis



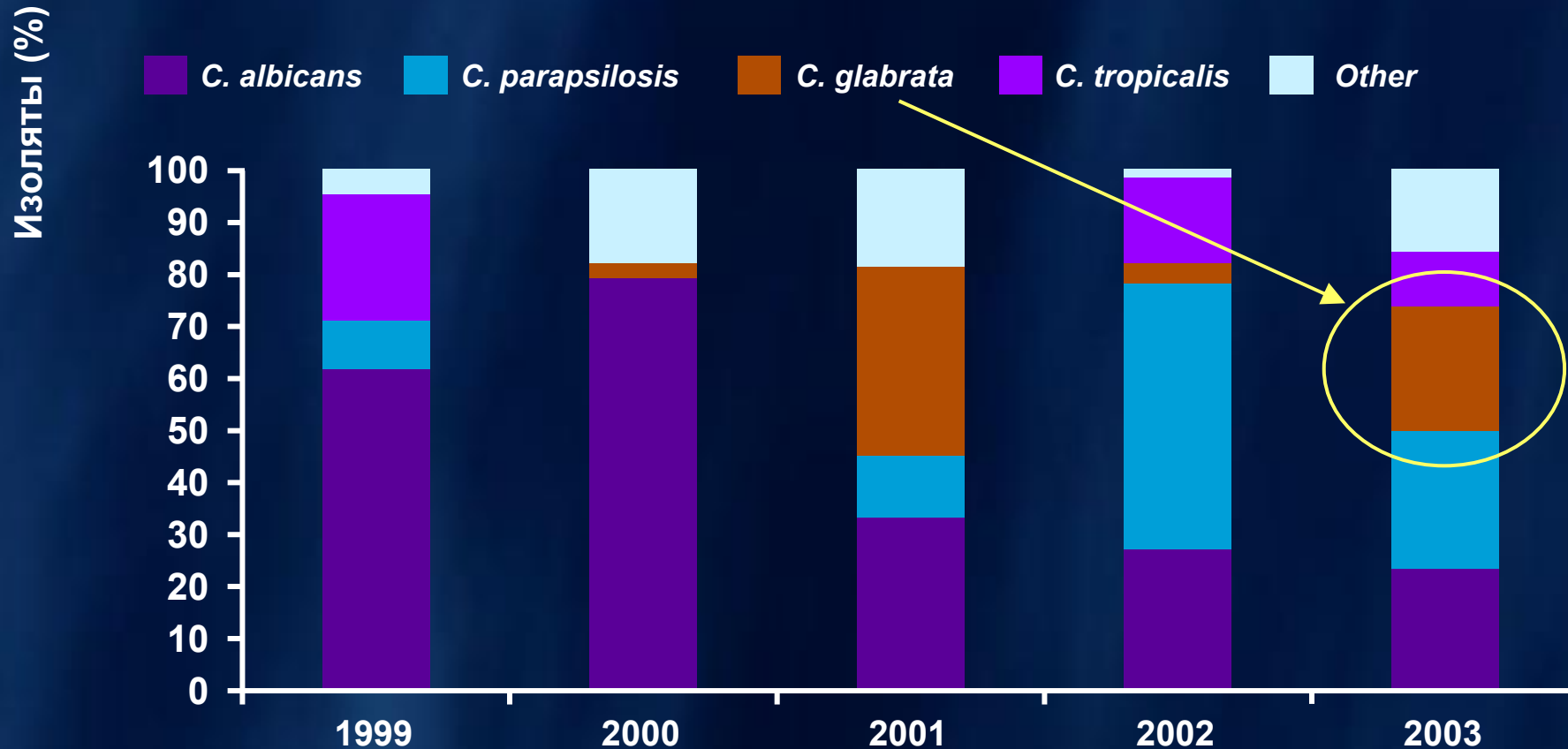
Candida tropicalis



Candida krusei



ДИНАМИКА В ЭПИДЕМИОЛОГИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КАНДИДЕМИИ



КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ МИКОЗОВ ПО МОРФОЛОГИИ (II)

Мицелиальные

Дерматомицеты

Trichophyton spp.

Microsporum spp.

Epidermophyton spp.

Aspergillus spp.

Зигомицеты

Rhizopus spp., *Mucor* spp.

Rhizomucor spp. и др.

Гиалогифомицеты

Fusarium spp., *Scedosporium* spp.,

Trichoderma spp. и др.

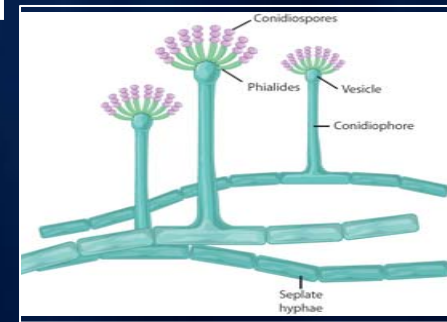
Феогифомицеты

Alternaria spp., *Curvularia* spp.,

Cladophialophora spp. и др.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГРИБОВ РОДА *ASPERGILLUS*

- Второй по частоте возбудитель системных микозов, наиболее частый - микоза легких
- Заболевания у человека могут вызывать 17 видов, наиболее часто *A.fumigatus* (70- 90%), *A.flavus* (10-15%), *A.niger* (2-6%)
- Характерно быстрое прогрессирование симптомов и высокая летальность
- Клинические проявления - инвазивный аспергиллез, хронический некротизирующий аспергиллез, аспергиллома, аллергический бронхолегочный аспергиллез



КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ МИКОЗОВ ПО МОРФОЛОГИИ (III)

Диморфные

Sporotrix schenckii

Blastomyces dermatitidis

Histoplasma capsulatum

Coccidioides immitis

Paracoccidioides brasiliensis

Penicillium marneffeii

Pneumocystis jirovecii (carinii)

Emmonsia crescens

Loazia loboii

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ МИКОЗОВ ПО ПАТОГЕННОСТИ

1. Возбудители эндемичных микозов:

- *Blastomyces dermatitidis*
- *Histoplasma capsulatum*
- *Coccidioides immitis*
- *Paracoccidioides brasiliensis*

2. Возбудители оппортунистических микозов:

- Любые микромицеты, способные к росту при температуре тела человека (обязательное условие – наличие иммуноскомпрометированного “хозяина”)

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ МИКОЗОВ ПО ХАРАКТЕРУ ПОРАЖЕНИЯ

1. Возбудители поверхностных микозов:

- *Trichophyton* spp.
- *Epidermophyton* spp. и др.

2. Возбудители инвазивных микозов:

- *Sporotrix* spp.
- *Blastomyces* spp.
- *Pneumocystis jiroveci*
- *Aspergillus* spp. и др.

3. Возбудители поверхн. и инвазив. микозов:

- *Candida* spp.
- *Malassezia* spp. и др.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ (I)

Полиены:

- Для системного применения

Амфотерицин В

Коллоидная дисперсия амфотерицина В

Липидный комплекс амфотерицина В

Липосомальный амфотерицин В

- Для местного применения

Леворин

Натамицин

Нистатин

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ (II)

Азолы:

•Для системного применения

<i>Вориконазол</i>	—————→	II поколение
<i>Итраконазол</i>	—————→	I поколение
<i>Кетоконазол</i>	—————→	I поколение
<i>Позаконазол</i>	—————→	II поколение
<i>Флуконазол</i>	—————→	I поколение

•Для местного применения

<i>Бифоназол</i>	<i>Оксиконазол</i>
<i>Изоконазол</i>	<i>Сертаконазол</i>
<i>Клотримазол</i>	<i>Фентиконазол</i>
<i>Миконазол</i>	<i>Эконазол</i>

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ (III)

Эхинокандины:

- Для системного применения

Анидулафунгин

Каспофунгин

Микафунгин

Флюоропиримидины:

Флуцитозин (5-фторцитозин)

Аллиламины:

- Для системного применения

Тербинафин

- Для местного применения

Нафтифин

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ (IV)

Препараты разных групп:

- Для системного применения

Гризеофульвин

Калия йодид

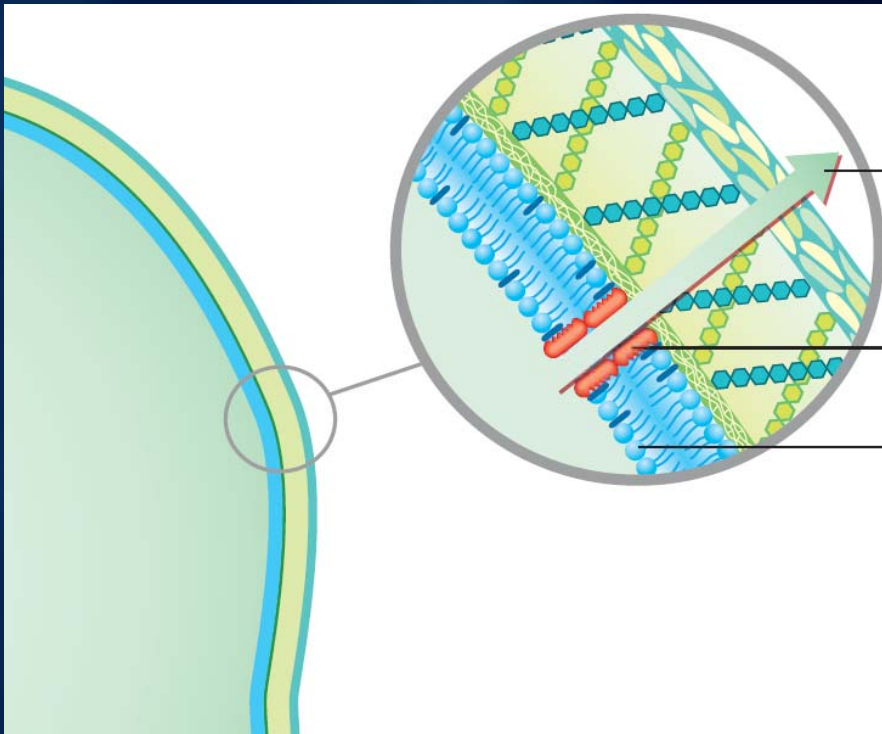
- Для местного применения

Аморолфин

Циклопирокс

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПОЛИЕНОВ

Механизм действия



**Связывание с эргостеролом
цитоплазматической мембраны
→ нарушение ее целостности,
потеря содержимого цитоплазмы**

**В зависимости от концентрации
могут оказывать как
фунгистатическое, так и
фунгицидное действие**

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АМФОТЕРИЦИНА В (I)

Спектр активности

- Большинство видов *Candida* spp.*, *Aspergillus* spp.**
- *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*,
- Возбудители эндемичных микозов (*Histoplasma*, *Coccidioides*, *Blastomyces* spp. и др.)
- Чувствительность зигомицетов (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp.) варьиабельна
- Устойчивы *Trichosporon* spp., *P. boydii*, *S. prolificans*, *Scopulariopsis* и *Fusarium* spp.
- Дерматомицеты обычно нечувствительны
- Активен в отношении лейшманий и амеб
- Вторичная резистентность встречается редко

**C. lusitaniae* ** *A. terreus*, *A. nidulans* и *A. conicus*

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АМФОТЕРИЦИНА В (II)

Особенности ФК

- Не всасывается в ЖКТ (в/в инфузия)
- Распределяется во многие органы и ткани (легкие, печень, почки, надпочечники, мышцы и др.), плевральную, перитонеальную, синовиальную и внутриглазную жидкость
- Плохо проходит через ГЭБ
- Экскретируется почками, характерна кумуляция в тканях
- T_{1/2} 24-48 ч, при длительном применении ↑ до 2 нед

Показания

- Эмпирическая антифунгальная терапия*
- Криптококковый менингит
- Тяжелые инвазивные микозы* (кандидоз, аспергиллез, мукомицоз, фузариоз, трихоспоровоз, споротрихоз, феогифомикозы, эндемичные микозы)
- Лейшманиоз
- Первичный амебный менингоэнцефалит (*N. fowleri*)

*При невозможности использовать другие антимикотики

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АМФОТЕРИЦИНА В (III)

Профиль НЛР

Реакции на в/в инфузию: лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, гипотензия

Местные реакции: боль в месте инфузии, флебит, тромбофлебит

Нефротоксическое действие: олигоурия или полиурия, гиперкреатининемия

Гепатотоксическое действие: ↑ активности трансаминаз, билирубина и др.

Нарушения электролитного баланса: гипокалиемия, гипомагниемия

Гематотоксическое действие: чаще анемия, реже лейкопения или тромбоцитопения

ЖКТ: боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея.

Нервная система: головная боль, головокружение, парезы, нарушение чувствительности, тремор, судороги

Аллергические реакции: сыпь, зуд, бронхоспазм

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНЫХ ФОРМ АМФОТЕРИЦИНА В

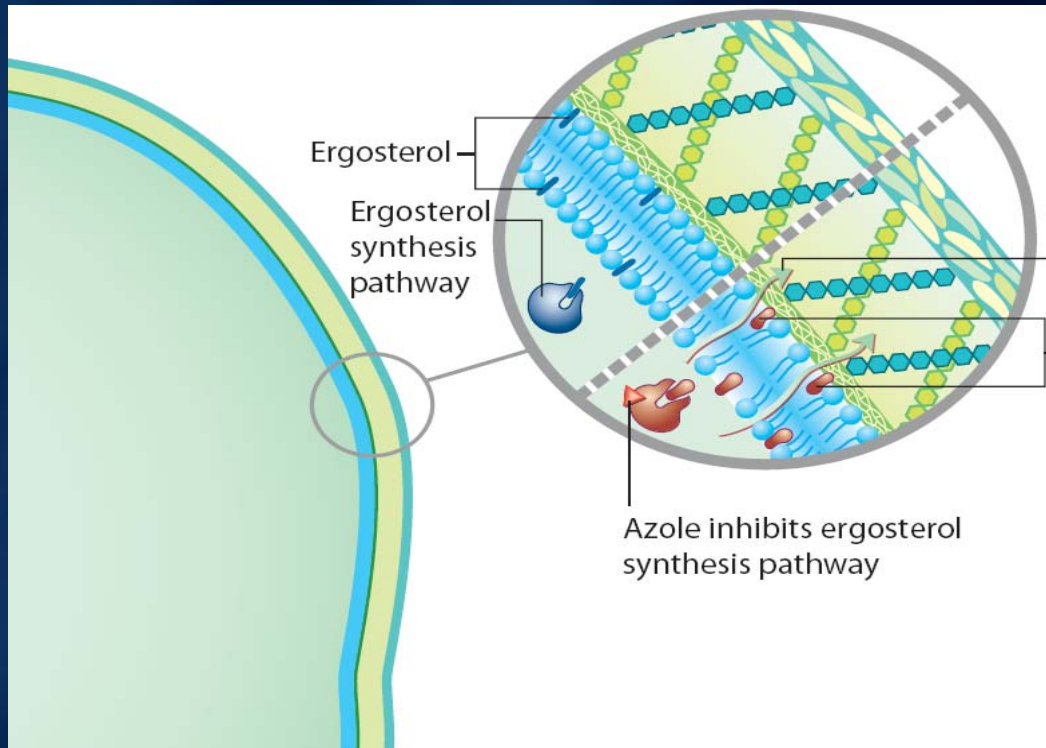
Спектр активн.	<ul style="list-style-type: none">• Аналогичен амотерицину В
Особенности ФК	<ul style="list-style-type: none">• Более высокие концентрации в крови• Лучше проникают через ГЭБ, более высокие концентрации в спинномозговой жидкости• Низкое проникновение в паренхиму почек• T_{1/2} 6-18 ч, более выражена кумуляция
Показания	<ul style="list-style-type: none">• Эмпирическая антифунгальная терапия• Инвазивный кандидоз (неэффективность или невозможность применения эхинокандинов)• Тяжелые инвазивные микозы (плохая переносимость/неэффективность препаратов выбора)• Поражение ЦНС (аспергиллез или др. мицелиальные микозы)• Мукормикоз
Профиль НЛР	<ul style="list-style-type: none">• Реже встречаются инфузион.реакции и анемия• Менее выражено нефротоксическое действие

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИЕНОВ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Спектр активности	<ul style="list-style-type: none">• Преимущественно на грибы рода <i>Candida</i>• Активны против трихомонад (натамицин)
Особенности ФК	<ul style="list-style-type: none">• Не всасываются при приеме внутрь и наружном применении (только местное действие!)
Показания	<p><u>Нистатин, леворин, натамицин:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника.• Кандидозный вульвовагинит <p><u>Натамицин:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Кандидозный баланопостит• Трихомонадный вульвовагинит
Профиль НЛР	<p>Прием внутрь:</p> <p><u>ЖКТ:</u> боль в животе, тошнота, рвота, диарея.</p> <p><u>Аллергические реакции:</u> сыпь, зуд, синдром Стивенса–Джонсона</p> <p>Наружное применение:</p> <p>Раздражение кожи и слизистых (чувство жжения)</p>

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АЗОЛОВ

Механизм действия



Ингибирование 14α -диметилазы, осуществляющей превращение ланостерола в эргостерол*

Как правило, фунгистатическое действие**

*Вориконазол угнетает дополнительно хитинсинтазу

** Топические азолы могут оказывать фунгицидное действие

СПЕКТР АКТИВНОСТИ АЗОЛОВ I ПОКОЛЕНИЯ

Флуконазол

- Большинство видов *Candida* spp. (*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.lusitaniae* и др.)*
- Дерматомицеты
- *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*
- *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Paracoccidioides* spp., *Sporotrix schenckii* - умеренная активность
- Не действует на *Aspergillus* spp. и подавляющее большинство мицелиальных грибов

Итраконазол

Те же, что флуконазол +:

- *Aspergillus* spp.
- *Fusarium* spp.
- *Paracoccidioides brasiliensis*
- *Penicillium marneffe*
- *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Paracoccidioides* spp., *Sporotrix schenckii* – более высокая активность

**C. glabrata*, *C. krusei* - как правило устойчивы

СПЕКТР АКТИВНОСТИ АЗОЛОВ II ПОКОЛЕНИЯ

Вориконазол

- *Candida spp.* (в т.ч устойчивые к азолам I пок.)
- *Aspergillus spp.*
- *Fusarium spp.*
- *Cryptococcus spp.*
- *Scedosporium apiospermum*
- Дерматомицеты
- Возбудители эндемичных микозов (*Histoplasma, Blastomyces, Paracoccidioides spp.*)

Позаконазол

Те же, что вориконазол +:

- *Mucor spp.*
- *Rhizopus spp.*

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ АЗОЛОВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Параметр	Флуконазол	Итраконазол	Вориконазол	Позаконазол
Биодоступность при приеме внутрь, %	90	90-100 (натощак) 55 (с пищей)*	96 (натощак), 70-75 (с жирн. пищей)	52-100 (↑ при приеме с жирн. пищей)
Период полувыведения, ч	30	45	6-7	16-35
Связь с белками, %	11	99	55	99
Проникновение через ГЭБ, ГОБ	Высокое	Низкое	Низкое	Высокое
Концентрация в моче	Высокая	Низкая	Низкая	Высокая
Элиминация**	Почки	Печень, ЖКТ	Печень, ЖКТ	Печень, ЖКТ (66%)
Форма выпуска	Внутрь, в/в	Внутрь	Внутрь, в/в	Внутрь

*Раствор для приема внутрь, для капсул биодоступность ниже

** При ХПН требуется коррекция дозы флуконазола, не рекомендуется в/в введение вориконазола; при печеноч. недостаточности противопоказан итраконазол, требуется коррекция дозы вориконазола

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ СИСТЕМНЫХ АЗОЛОВ (I)

Флуконазол

- Кандидоз кожи и ее придатков, слизистых, пищевода, мочевыводящих путей, вульвовагинит
- Инвазивный кандидоз
- Криптококкоз
- Микозы кожи, ногтей, волосистой части головы, вызванные дерматомицетами
- Отрубевидный лишай
- Споротрихоз
- Сцедоспориоз
- Трихоспороз
- Некоторые эндемичные микозы
- Эмпирическая противогрибковая терапия
- Первичная и вторичная профилактика микозов

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ СИСТЕМНЫХ АЗОЛОВ (II)

Итраконазол

- То же, что для флуконазола +:
- Аспергиллез: инвазивный, хронический некротизирующий, аллергический бронхолегочный, аспергиллома
- Феогифомикозы
- Хромомикоз

Не применяется при инвазивном кандидозе, кандидозе МВП, эмпирической противогрибковой терапии

Вориконазол

- Аспергиллез
- Инвазивный кандидоз
- Кандидоз пищевода
- Фузариоз
- Сцедоспориоз
- Прочие инвазивные микозы
- Профилактика «прорывных» грибковых инфекций у пациентов группы высокого риска

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ СИСТЕМНЫХ АЗОЛОВ (III)

Позаконазол

- Первичная профилактика инвазивных микозов
- Тяжелые инвазивные грибковые инфекции (инвазивный кандидоз, аспергиллез, зигомикоз, криптококкоз, фузариоз, хромомикоз, мицетома, кокцидиоидоз) при неэффективности или плохой переносимости препаратов первой линии
- Орофарингеальный кандидоз (при необходимости системной терапии)

СПЕКТР АКТИВНОСТИ И ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ТОПИЧЕСКИХ АЗОЛОВ

Бифоназол
Оксиконазол
Изоконазол
Сертаконазол
Клотримазол
Фентиконазол
Миконазол
Эконазол

Спектр активности:

- *Candida* spp.
- Дерматомицеты
- *Malassezia furfur*
- Грам(+) кокки, коринебактерии
- *G.vaginalis*, *Bacteroides* spp. (клотримазол)
- *T.vaginalis* (клотримазол)

Показания:

- Кандидоз кожи, полости рта и глотки, кандидозный вульвовагинит
- Микозы кожи, вызванные дерматомицетами (огранич. поражения)
- Отрубевидный лишай
- Эритразма

НЛР АЗОЛОВ СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ

Все азолы

ЖКТ: боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор

Нервная система: головная боль, головокружение, сонливость, нарушение зрения, парестезии, тремор, судороги

Аллергические реакции: сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона

Гематотоксическое действие: тромбоцитопения, агранулоцитоз

Гепатотоксическое действие: ↑ активности трансаминаз, холестатическая желтуха

Итраконазол

СС система: застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия

Метаболические нарушения: гипокалиемия, отеки

Эндокринная система: нарушение продукции ГКС

Вориконазол

Орган зрения: размытое изображение объектов, изменения зрительного восприятия, фотофобия

Фотосенсибилизация

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АЗОЛОВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ (I)

Препарат



Нарушают метаболизм ЛС в печени:

- пероральных антидиабетических ЛС (глипизид и др.)
- непрямых антикоагулянтов группы кумарина
- циклоспорина, дигоксина (итраконазол и вориконазол), теофиллина
- терфенадина, астемизола, цизаприда, хинидина, пимозида

↓ метаболизма

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АЗОЛОВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ (II)

Атациды, сукральфат, холиноблокаторы, H₂-блокаторы, ИПП:

- ↓ всасывание итраконазола и позаконазола

Рифампицин, рифабутин, изониазид и ритонавир:

- ↑ метаболизма и ↓ эффективности

Ингибиторы цитохрома P-450 (циметидин, эритромицин, кларитромицин и др.):

- ↓ всасывание итраконазола

Итраконазол + ловастатин или симвастатин:

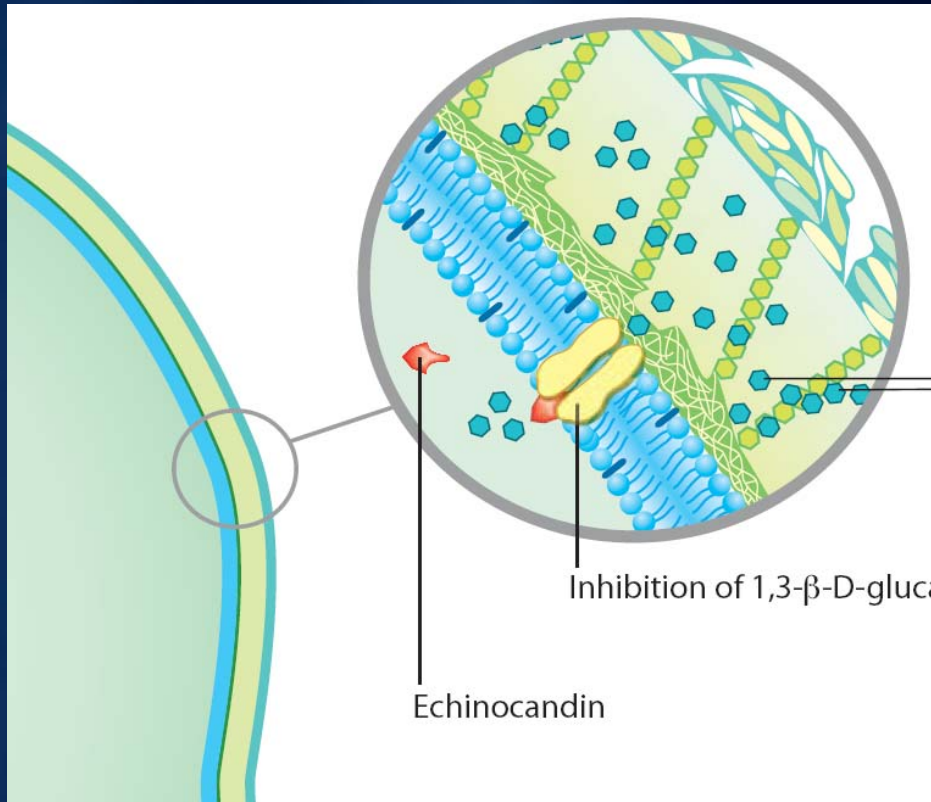
- ↑ риск рабдомиолиза

Итраконазол + эритромицин:

- ↑ риск кардиотоксичности

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЭХИНОКАНДИНОВ (I)

Механизм действия



Каспофунгин

Микафунгин

Анидулафунгин

Ингибирование

**1,3-β-D-глюкан-синтетазы →
нарушение синтеза 1,3-β-D-
глюкана - ключевого
компонента клеточной стенки**

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЭХИНОКАНДИНОВ (II)

Спектр активности

- *Candida* spp. (в т.ч. устойчивые к азолам)
- *Aspergillus* spp. (в т.ч. устойчивые к амфотерицину В)
- *P.jiroveci*
- *Acremonium* spp.
- *Curvularia* spp.
- *Bipolaris* spp.
- Не действуют на *Cryptococcus* spp., *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp., мукормицеты
- Нет перекрестной резистентности с другими классами противогрибковых ЛС

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЭХИНОКАНДИНОВ

Параметр	Каспофунгин	Микафунгин	Анидулафунгин
Форма выпуска	в/в	в/в	в/в
Период полувыведения, ч	10-15	13	24
Связь с белками, %	97	99,5	80
Концентрация в тканях	Высокая	Высокая	Высокая
Проникновение через ГЭБ, ГОБ	Умеренное	Умеренное	Умеренное
Элиминация**	Печень, ЖКТ	Печень, ЖКТ	ЖКТ
Коррекция дозы при ХПН	Нет	Нет	Нет
Коррекция дозы при печен. недостаточности	Да	Применение не рекомендовано	Нет
Лек. взаимодействия	Рифампицин, дексаметазон, карбамазепин, циметидин, такролимус	Сиролимус, нифедипин и итраконазол	Нет

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЭХИНОКАНДИНОВ (III)

Показания к применению

- Инвазивный кандидоз
- Кандидоз пищевода
- Инвазивный аспергиллез (**каспофунгин**)*
- Эмпирическая противогрибковая терапия при фебрильной нейтропении (**каспофунгин**)
- Профилактика кандидоза после аллогенной ТКСК или предполагаемой длительной нейтропении (**микафунгин**)

Профиль НЛР

Частые: лихорадка, флебит, головные боли

Редкие:

ЖКТ: тошнота, диарея

Кожа: сыпь, зуд

Печень: повышение активности трансаминаз, ЩФ

Кровь: снижение гематокрита и гемоглобина

* При неэффективности или плохой переносимости других антимикотиков

ДРУГИЕ ГРУППЫ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Флуцитозин

- Активен против *Candida* spp., *C. neoformans*, *S. cerevisiae* и некот. возбудит. феогифомикозов
- Показания: криптококковый менингит, рефрактерный инвазивный кандидоз, вызванный не-*albicans* видами (только в составе комбинированной терапии)
- Выпускается только в ЛФ для в/в введения
- Высокая частота НЛР
- Требуется коррекция дозы при почечной недостаточности

СТРАТЕГИИ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНЫХ АНТИМИКОТИКОВ

Профилактика

- Факторы риска инфекции
- Нет признаков инфекции

Эмпирическая терапия

- Факторы риска инфекции
- Клинические признаки инфекции
- Нет лабораторного подтверждения

Превентивная терапия

- Факторы риска инфекции
- Положительные "суррогатные" маркеры (экспресс-тесты, КТ высокого разрешения, ПЦР)

Этиотропная терапия

- Факторы риска инфекции
- Наличие лабораторного подтверждения (культурально и/или гистоморфологически)

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА

Онкогематология

- Аллогенная ТКСК
- Аутологичная ТКСК (у больных гемобластозами, при риске продолжительного агранулоцитоза и/или мукозита, у пациентов, получавших флударабин или 2-хлордеоксиаденозин)

Трансплантология

- Трансплантация печени + высокий риск ИК

Неонатология

- Недоношенные новорожденные с массой тела < 1500 г

Хирургия

- повторные перфорации ЖКТ
- несколько факторов риска ИК (распространенная поверхностная колонизация *Candida spp.*, инфицированный панкреонекроз, гемодиализ, применение системных АБ и пр.).

ПРЕПАРАТЫ, РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА

Онкогематология

- Позаконазол
- Флуконазол (при благоприятных локальных эпидемиологических данных)
- Микафунгин

Трансплантология

- Флуконазол
- Каспофунгин
- Липидные формы амфотерицина В

Неонатология

- Флуконазол

Хирургия

- Флуконазол

ЭМПИРИЧЕСКАЯ И ПРЕВЕНТИВНАЯ ПРОТИВОГРИБКОВАЯ ТЕРАПИЯ: ПОКАЗАНИЯ (I)

Нейтропеническая лихорадка (нейтрофилы $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$), резистентная к адекватной системной АБ терапии ($> 4-6$ сут.)

- Препараты выбора:
каспофунгин в/в 70 мг/сут в 1-й день, в последующие дни 50 мг/сут в/в; липосомальный амфотерицин В 3,0 мг/кг/сут;
вориконазол в/в 6,0 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4,0 мг/кг в 2 введения
- Альтернативные режимы:
флуконазол 6,0 мг/кг/сут (только при отсутствии клинических и рентгенологических признаков инфекции, которая может быть обусловлена мицелиальными возбудителями)

Длительность не < 7 дней после нормализации температуры тела и завершения периода нейтропении ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$)

ЭМПИРИЧЕСКАЯ И ПРЕВЕНТИВНАЯ ПРОТИВОГРИБКОВАЯ ТЕРАПИЯ: ПОКАЗАНИЯ (II)

Высокий риск инвазивного кандидоза, нет нейтропении

- лихорадка неясной этиологии > 4-6 сут, резистентная к адекватной системной АБ терапии
- распространенная (от 2 локусов) колонизация *Candida* spp.
- наличие ≥ 2 факторов риска развития инвазивного кандидоза (в/в катетер, абдоминальное хирургическое вмешательство, выраженный мукозит, полное парентеральное питание, применение ГКС или иммунодепрессантов)
- Препараты выбора:
 - флуконазол 6,0 мг/кг/сут, эхинокандины (при высоком риске выделение не-albicans видов *Candida* или у тяжелых пациентов)
- Альтернативные режимы:
 - липидные формы амфотерицина В 3,0-5,0 мг/кг/сут; амфотерицин В 0,6-0,7 мг/кг/сут

Длительность не < 5 дней после нормализации температуры тела

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ КАНДИДЕМИИ И ОСТРОГО ДИССЕМНИРОВАННОГО КАНДИДОЗА

1. Возбудитель не определен и/или состояние нестабильное (шок, полиорганная недостаточность)

- эхинокандины; липидные формы амфотерицина В 3,0-5,0 мг/кг/сут

2. Возбудитель определен

C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis:

- Флуконазол 6,0 мг/кг/сут; амфотерицин В 0,6 мг/кг/сут; вориконазол в/в 6,0 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4,0 мг/кг в 2 введения; эхинокандины*

C. glabrata:

- эхинокандины; липидные формы амфотерицина В 3,0-5,0 мг/кг/сут; Флуконазол 12,0 мг/кг/сут.

Показано раннее удаление (замена) всех внутрисосудистых катетеров и других возможных источников возбудителя (мочевых катетеров, шунтов, протезов и пр.)

Длительность терапии – не < 2 нед после исчезновения всех клинических признаков и последнего выявления *Candida* spp. при посеве крови и биосубстратов из очагов поражения

ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ ПРИ ИНВАЗИВНОМ АСПЕРГИЛЛЕЗЕ ЛЕГКИХ, ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ НОСА

- Препараты выбора:
вориконазол в/в 6,0 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4,0 мг/кг в 2 введения; после стабилизации состояния пациента возможен переход на прием вориконазола внутрь 0,4 г/сут
- Альтернативные режимы*:
каспофунгин, липидные формы амфотерицина В 3,0-5,0 мг/кг/сут; позаконазол внутрь 0,4 г каждые 12 ч
- у клинически стабильных пациентов итраконазол р-р для приема внутрь 0,6 г/сут в течение 4 дней, затем 0,4 г/сут

Длительность терапии: 3-6 мес.

* Возможна комбинация 2-х и более препаратов + хирургическое лечение

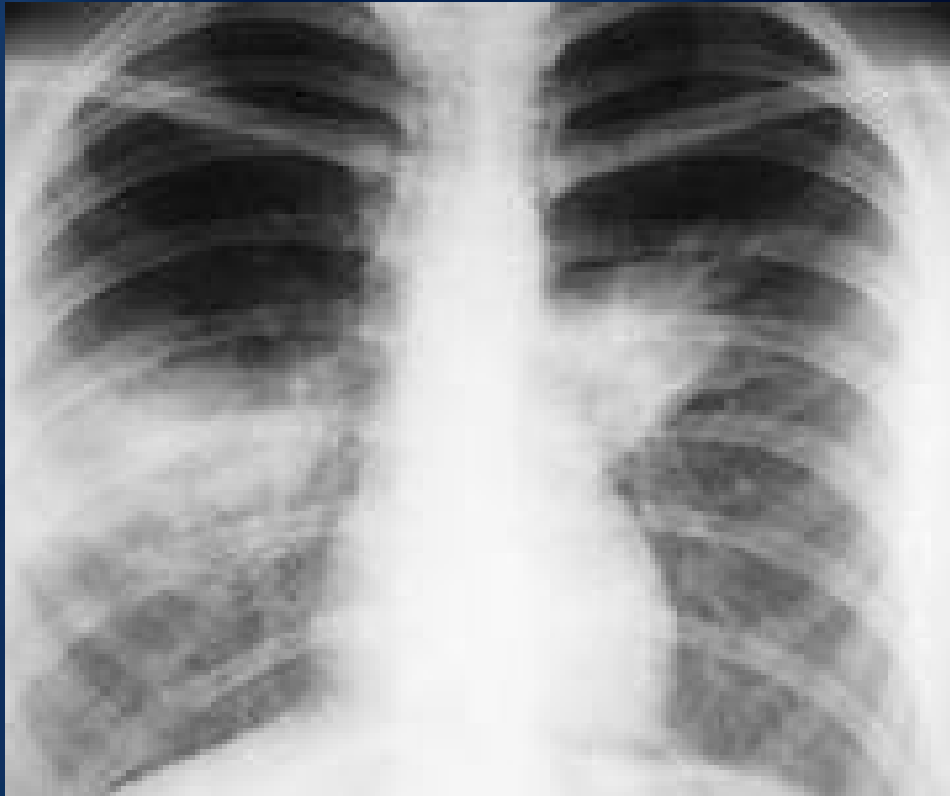
ПОКАЗАНИЯ К ТЕРАПИИ ПРИ НЕИНВАЗИВНЫХ ФОРМАХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С *ASPERGILLUS* SPP.



- повторное кровохарканье
- легочное кровотечение
- инвазивный рост при иммуносупрессии

Аспергиллома

ПОКАЗАНИЯ К ТЕРАПИИ ПРИ НЕИНВАЗИВНЫХ ФОРМАХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С *ASPERGILLUS* SPP.



Аллергический бронхо-легочный аспергиллез

Не менее 6 признаков:

- бронхообструктивный синдром
- увеличение абсолютного числа эозинофилов в периферической крови ($>0,4 \times 10^9/\text{л}$)
- "летучие" инфильтраты на рентгенограмме легких
- Проксимальные бронхоэктазы
- Увеличение концентрации общего IgE в сыворотке крови;
- выявление специфического IgE к *Aspergillus* в сыворотке крови;
- выявление специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови;
- положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus*