

Эффективность микафунгина в лечении микозов

Повышение частоты грибковых заболеваний (в т. ч. микозов, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, онкогематологическими заболеваниями) наряду с развитием устойчивости возбудителей к лекарственным средствам ставит перед исследователями вопрос о поиске эффективных противогрибковых препаратов. Для лечения заболеваний, вызванных дрожжеподобными грибами, используют ряд лекарственных средств, различных по происхождению (природные или синтетические), спектру и механизму действия, оказываемому эффекту (фунгицидный или фунгистатический), показаниям (местные или системные инфекции) и способу применения (парентерально или перорально). Выбор препарата для терапии микозов зависит от вида возбудителя и его чувствительности к данному препарату, особенностей его фармакокинетики и фармакодинамики, токсичности, а также от клинического состояния пациента.

Среди доступных в настоящее время противогрибковых средств одними из наиболее мощных агентов против различных видов *Candida* и большинства видов *Aspergillus* являются эхинокандины. Эти препараты оказывают быстрый фунгицидный эффект и обладают хорошей переносимостью.

Эхинокандины представляют собой новый класс полусинтетических липопептидов, механизм действия которых связан с блокадой синтеза составного компонента клеточной стенки грибов, что приводит к нарушению ее образования. При этом эхинокандины, не теряя эффективности, имеют значительно меньше побочных эффектов, чем другие противогрибковые средства для системного применения. Они не метаболизируются цитохромами P450 и не обладают большим количеством лекарственных взаимодействий. Это позволяет рассматривать этот класс в качестве препаратов выбора при системных микозах, особенно в ситуациях, когда другие противогрибковые средства неэффективны. Кроме того, из-за особого механизма действия эхинокандины имеют потенциал для комбинированной терапии с другими классами антимикотиков. Все препараты класса эхинокандинов назначают только внутривенно. Они обладают дозозависимой фармакокинетикой с периодом полувыведения 10–15 ч, что позволяет назначать их 1 раз в сутки. Все эхинокандины имеют высокую (>95%) степень связывания с белками и распределяются в основные ткани организма, включая головной мозг, однако концентрации в неинфицированной спинномозговой жидкости низкие.

Впервые препарат из группы эхинокандинов для системного применения у человека был одобрен почти 10 лет назад. С тех пор эффективность препаратов этого класса в лечении и профилактике кандидоза у детей и взрослых подтверждена многими учеными. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях, в которых изучалась эффективность эхинокандинов в лечении инвазивного кандидоза в сравнении с другими противогрибковыми средствами, установлено, что эти препараты обладают стабильно высокой клинической и микологической активностью у пациентов с различными формами кандидоза, включая инвазивный кандидоз и кандидозный эзофагит. Учитывая благоприятные клинические результаты, эхинокандины стали препаратами первого выбора при большинстве форм инвазивного кандидоза у пациентов со среднетяжелым и тяжелым состоянием, у которых высок риск инфекции, вызванной *Candida non-albicans spp.*, или недавно получавших лечение азолами.

Наиболее изученным на сегодняшний день препаратом класса эхинокандинов является микафунгин — препарат с высокой активностью *in vitro* против большинства видов *Candida* и *Aspergillus*. В клинических исследованиях показана высокая эффективность и безопасность данного препарата при парентеральном введении у большого числа пациентов с инвазивным кандидозом и кандидозным эзофагитом.

Микафунгин в лечении кандидемии и других форм инвазивного кандидоза

Проведено три крупных исследования микафунгина для лечения инвазивного кандидоза. В открытом мультицентровом исследовании (Ostrosky-Zeichner L. et al., 2005) микафунгин применялся в качестве препарата спасения у больных (n=148) с кандидемией. Участники получали микафунгин в виде монотерапии или в комбинации с другими противогрибковыми препаратами. В целом благоприятный исход был достигнут у 83% пациентов. Частота успешного лечения несущественно зависела от вида возбудителя, составив 85,1%, 93,8%, 86,4% и 83,3% у пациентов с *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* соответственно. Проанализировав полученные результаты, авторы пришли к выводу, что микафунгин в дозе 50–100 мг/сут безопасен и эффективен в лечении кандидемии.

В другом рандомизированном исследовании (Kuse E.R. et al., 2007) с участием 531 пациента сравнивали микафунгин 100 мг/сут и липосомальный амфотерицин В 3 мг/кг 1 раз в сутки для лечения кандидемии и инвазивного кандидоза. Исследуемые препараты применяли в течение не менее 14 дней, но не более 8 нед (для пациентов с осложнениями, включая хронический диссеминированный кандидоз, кандидозный остеомиелит и эндокардит). При отсутствии адекватного ответа на терапию допускалось повышение дозы на усмотрение исследователя (до 200 мг микафунгина и до 5 мг/кг липосомального амфотерицина В). В обеих группах подавляющее число выделенных штаммов составили *Candida non-albicans*. Всего в анализ были включены данные 494 пациентов (лица, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата). Лечение было успешным у 74% больных в группе микафунгина и у 70% — в группе липосомального амфотерицина В. Авторами был сделан вывод, что микафунгин не менее эффективен, чем липосомальный амфотерицин В. В группе пациентов, получавших последний, отмечена более высокая частота инфузий-ассоциированных нежелательных реакций, в т. ч. нарушение функции почек и гипокалиемия. Согласно результатам данного исследования, микафунгин является безопасным и эффективным препаратом для лечения инвазивного кандидоза, в частности наиболее тяжелых форм этого заболевания, таких как хронический диссеминированный кандидоз, кандидозный остеомиелит и кандидозный эндокардит. Также было продемонстрировано, что микафунгин имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с липосомальным амфотерицином В.

Целью еще одного исследования (Pappas P.G. et al., 2007) было сравнение эффективности микафунгина в двух разных дозах (100 и 150 мг/сут) и каспофунгина в стандартной дозе (50 мг/сут). Исследуемый препарат применяли не менее чем 10 дней, после чего при необходимости допускался переход на пероральный прием флуконазола. В общей сложности лечение продолжали в течение 14 дней после последнего положительного результата посева крови. В исследование включали только взрослых больных. Группы были сопоставимыми

по демографическим характеристикам. По клиническим проявлениям заболевания участники распределились следующим образом: у 85% пациентов исходно диагностирована кандидемия, у остальных 15% — другие формы инвазивного кандидоза, кроме эндокардита и остеомиелита. Медиана продолжительности лечения в каждой группе равнялась 14 дням. Более половины выделенных штаммов составили *Candida non-albicans* с приблизительно равным представителем в группах. Частота успешного лечения составила 72; 76 и 71% при применении каспофунгина и микафунгина 100 и 150 мг/сут соответственно. Среднее время до получения отрицательных результатов посева составляло 2 дня в группе каспофунгина и при применении 100 мг микафунгина и 3 дня у пациентов, получавших 150 мг микафунгина. Существенных различий между исследуемыми группами в показателях смертности, частоты рецидивирования инфекции или развития побочных эффектов не обнаружено.

В этом же исследовании установлено, что у пациентов с *C. parapsilosis* и *C. glabrata* наблюдались более благоприятные исходы при любой дозе микафунгина (74 и 87% соответственно) по сравнению с каспофунгином (64 и 67% соответственно). В то же время у пациентов с *C. tropicalis* при лечении каспофунгином исходы были лучше, чем при лечении микафунгином (75 против 64%). Ни в одном из этих случаев разница не была статистически значимой и не могла быть обусловлена устойчивостью возбудителя к тому или иному препарату.

Таким образом, было доказано, что микафунгин в дозе 100 мг/сут эффективен у большинства больных инвазивным кандидозом. В большой выборке пациентов не обнаружено зависимости положительного результата лечения от дозы.

В обобщенном анализе (Horn D.L. et al., 2010) результатов двух крупных проспективных сравнительных исследований микафунгина у пациентов с кандидемией оценивались независимые факторы, влияющие на выживаемость пациентов и успех лечения. Были проанализированы показатели выживаемости в течение 42 дней от начала лечения и исходы в конце терапии. Исследователи обнаружили, что при кандидемии лечение было успешным значительно чаще, чем при инвазивном кандидозе без кандидемии. Кроме того, авторы выяснили, что факторами, отрицательно влияющими на выживаемость больных и эффективность лечения, были: наличие сосудистых катетеров, оценка тяжести состояния пациента по шкале APACHE II >20 баллов, возраст старше 70 лет, исходное лечение кортикостероидами, почечная недостаточность или упорная нейтропения.

С учетом результатов этих исследований есть основания считать микафунгин высокоэффективным средством лечения кандидемии и других форм инвазивного кандидоза. Установлено, что по своей активности этот препарат сопоставим с другими эхинокандинами и вызывает меньше побочных эффектов, чем липосомальный амфотерицин В. Кроме того, не выявлено значимой разницы в активности воздействия на разные виды *Candida*. Обобщенные данные свидетельствуют о том, что

доза микафунгина 100 мг/сут достаточна для большинства пациентов с инвазивным кандидозом.

В руководстве (2009) Американского общества по борьбе с инфекционными болезнями (IDSA) по лечению инвазивного кандидоза уделено внимание менее частым формам кандидоза, однако в силу недостатка данных рекомендации по большей части основаны на мнении экспертов. Несмотря на ограниченное количество данных, полученных из описаний клинических случаев, единичных сообщений и ретроспективных наблюдений, все они свидетельствуют о целесообразности применения микафунгина при таких относительно редких формах инвазивного кандидоза, как инфекционный эндокардит, остеомиелит, гнойный артрит, менингит и эндофтальмит. Наиболее надежные данные касаются применения эхинокандинов при кандидозном эндокардите. В большинстве публикаций изложены результаты применения каспофунгина, а сведений относительно использования микафунгина при этом заболевании существенно меньше. В самом крупном на сегодня ретроспективном исследовании эхинокандины продемонстрировали значительное преимущество перед амфотерицином В в комбинации с флуцитозином или без такового в отношении общей эффективности у больных с кандидозным эндокардитом. Данных о применении микафунгина и других эхинокандинов в лечении остеомиелита и гнойного артрита опубликовано меньше. Сведения о применении эхинокандинов при кандидозном менингите и эндофтальмите крайне ограничены, и в целом эти препараты для первичного лечения таких заболеваний не рекомендуются.

Микафунгин в лечении кандидозного эзофагита

Кандидозный эзофагит — это СПИД-индикаторное заболевание, осложнение, возникающее на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Эффективность всех препаратов класса эхинокандинов в лечении кандидозного эзофагита изучена в рандомизированных многоцентровых исследованиях. В одном из них (Pettengell K. et al., 2004) оценивалась активность микафунгина в различных дозировках, еще в двух крупных рандомизированных двойных слепых исследованиях (de Wet N. et al., 2004; 2005) микафунгин сравнивался с флуконазолом.

В первом из упомянутых исследований 120 пациентов с эндоскопически подтвержденным диагнозом кандидозного эзофагита получали препарат в дозах от 12,5 до 100 мг/сут. Лечение продолжалось до 14 дней. В исследовании продемонстрирована прямая корреляция между клиническим и микологическим эффектом и дозой препарата: излечение было достигнуто у 33; 54; 87; 84 и 96% пациентов, получавших препарат в дозе 12,5; 25; 50; 75 и 100 мг/сут соответственно. Полученные результаты свидетельствовали о высокой результативности (минимальная эффективная доза составляла 12,5 мг), хорошей переносимости и безопасности микафунгина даже в высоких дозах (>100 мг/сут).

Сравнение эффективности микафунгина и флуконазола в лечении кандидозного эзофагита выполнено в исследованиях N. de Wet и соавт. В рандомизированном двойном слепом исследовании (2004) оценивались различные дозы (50, 100 и 150 мг/сут) микафунгина в сравнении с флуконазолом 200 мг/сут в течение 14–21 дня. В нем также была показана линейная зависимость частоты успешного лечения

Продолжение на стр. 15.

Микамин — препарат для стартовой терапии инвазивного кандидоза



- Фунгицидное действие и высокая антимикотическая активность в отношении широкого спектра грибов рода *Candida*^{2,3}
- Включен в международные рекомендации по терапии инвазивного кандидоза в ОРИТ¹ (уровень рекомендаций для стартовой терапии у взрослых больных без нейтропении – A-I)¹
- Зарегистрирован для применения у детей и взрослых³
- Низкий потенциал лекарственных взаимодействий³
- Преимущества для практики:
 - не требует нагрузочной дозы³
 - не требует коррекции дозы при заместительной почечной терапии^{3,4}
 - не требует коррекции дозы при легкой и средней степени тяжести печеночной недостаточности³
 - при необходимости лечебная доза может быть увеличена в 2 раза³
 - препарат в оригинальной упаковке не требует хранения в холодильнике³

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

МІКАМІН

(MYCAMINE®)

Склад: діюча речовина: мікафунгін;

1 флакон містить 50 мг або 100 мг мікафунгіну (у вигляді мікафунгіну натрію);

Допоміжні речовини: лактози моногідрат, кислота лимонна безводна, натрію гідроксид.

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок (ліофілізована маса) білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антимікотичні засоби для системного застосування.

Код АТХ J02A X05.

Фармакологічні властивості.
Фармакокінетика.

Мікафунгін неконкурентно інгібує синтез 1,3-β-D-глюкану, важливого компонента клітинної стінки грибів. У клітинах ссавців 1,3-β-D-глюкану немає.

Мікафунгін виявляє фунгіцидну активність відносно грибів роду Candida і чинить виражену фунгістатичну дію проти Aspergillus spp.

Мікафунгін in vitro активний відносно різних видів Candida spp., у т.ч. Candida albicans, Candida glabrata, Candida tropicalis, Candida krusei, Candida kefyr, Candida parapsilosis, Candida guilliermondii, Candida lusitanae та Aspergillus spp., у т.ч. Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus, Aspergillus niger, Aspergillus terreus, Aspergillus nidulans, Aspergillus versicolor, а також диморфних грибів (Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis). Препарат in vitro не активний проти Cryptococcus spp., Pseudallescheria spp., Scedosporium spp., Fusarium spp., Trichosporon spp. і зигоміцетів.

Імовірність розвитку вторинної резистентності до препарату є дуже низькою.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Мікамін — лікарський засіб, що вводиться внутрішньовенно.

Фармакокінетика лінійна в діапазоні добових доз від 12,5 мг до 200 мг і від 3 мг/кг до 8 мг/кг. Немає ніяких даних про систему кумуляцію препарату при введєнні багаторазових доз, стійка концентрація встановлюєься протягом 4–5 днів з початку застосування.

Розподіл. Після внутрішньовенного введення спостерігається біекспоненційне зниження концентрації мікафунгіну. Лікарський засіб швидко розподіляється в тканинах. У системному кровотоці мікафунгін активно зв'язується з білками плазми (>99 %), головним чином з альбуміном. Зв'язування з альбуміном стабільне в діапазоні концентрації 10–100 мг/мл. Об'єм розподілу при досягненні стійкої концентрації (Vss) становить 18–19 літрів.

Метаболізм. Мікафунгін циркулює в системному кровотоці переважно у незміненому вигляді. Мікафунгін метаболізується у утворенні декількох сполук: з них М-1 (катехолова похідна), М-2 (метоксипохідна М1) і М-5 (утворюється в результаті гідроксилування в бічному ланцюзі) похідні мікафунгіну були виявлені у системному кровотоці. Експозиція до цих метаболітів невелика, і вони не впливають на загальну ефективність мікафунгіну.

Незважаючи на те, що in vitro мікафунгін може метаболізуватись ізоферментами CYP3A, гідроксилування за участю CYP3A не є основним шляхом метаболічного перетворення препарату in vitro.

Елімінація та екскреція. Період напіввиведення становить приблизно 10–17 годин і залишається постійним у діапазоні доз до 8 мг/кг після одноразового і багаторазового введенні препарату. Загальний кліренс становить 0,15–0,3 мл/хв/кг у здорових добровольців і дорослих пацієнтів і не залежить від дози при одноразовому та багаторазовому введенні ліків. Через 28 днів після одноразової внутрішньовенної дози 14С-мікафунгіну (25 мг), введеної здоровим добровольцям, 11,6 % радіоактивної мітки виявили в сечі і 71,0 %—у фекаліях. Метаболіти М-1 і М-2 виявлялися лише в мікроконцентраціях у плазмі крові, а метаболіт М-5, що утворюється в більшій кількості, становив 6,5 % від вихідної сполуки.

Фармакокінетика у різних груп пацієнтів.

Діти. У дітей величина AUC була пропорційна дозі у діапазоні доз 0,5–4 мг/кг. Кліренс залежав від маси тіла. Середні величини кліренсу, скоригованого за масою тіла, в дітей молодшого віку (4 місяці–5 років) були в 1,35 рази вищі, а у дітей віком від 6 до 11 років — в 1,14 рази вищі. У дітей старшого віку (12–16 років) величини кліренсу були аналогічні відповідним показникам у дорослих пацієнтів. Середній кліренс, скоригований за масою тіла, у дітей віком до 4 місяців приблизно у 2,6 рази вищий, ніж у дітей старшого віку (12–16 років), та в 2,3 рази вищий, ніж у дорослих. Дослідження фармакокінетики/фармакодинаміки показало, що мікафунгін проникає в центральну нервову систему (ЦНС) з мінімальною AUC 170 мкг*год/літр, що є достатнім для досягнення максимальної ерадикації грибової інфекції в тканях ЦНС. Популяційне моделювання фармакокінетики свідчить, що доза 10 мг/кг дітям віком до 4 місяців достатня для досягнення цільової експозиції для лікування інфекцій ЦНС, спричинених Candida.

Літні пацієнти. При введєнні одноразової дози 50 мг протягом однієї інфузії фармакокінетика мікафунгіну у пацієнтів літнього віку (66–78 років) була аналогічною з фармакокінетикою у молодих пацієнтів (20–24 років). Для літніх пацієнтів коригування доз не потрібне.

Пацієнти з порушеною функцією печінки. У ході дослідження, що проводилося за участю пацієнтів з помірним порушенням функції печінки (статус Child-Pugh 7-9), фармакокінетика мікафунгіну незначно відзнялася від фармакокінетики у здорових добровольців. Тому для пацієнтів з легкою і помірною дисфункцією печінки немає необхідності коригувати дозу. У пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю фармакокінетика мікафунгіну не досліджувалася.

Пацієнти з нирковою дисфункцією. Тяжка ниркова недостатність (рівень клубочкової фільтрації [GFR] <30 мл/хв) суттєво не впливала на фармакокінетику мікафунгіну. Для пацієнтів з нирковою недостатністю коригування доз не потрібне.

Стать/раса. Стать і раса пацієнтів не впливають на фармакокінетичні параметри мікафунгіну.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі та діти віком від 16 років:

- лікування інвазивного кандидозу;
- лікування кандидозу стравоходу у пацієнтів, яким необхідна внутрішньовенна антимікотична терапія;
- профілактика кандидозу у пацієнтів, яким проводиться аlogenна трансплантація гематопоетичних ствобу-рових клітин або у яких прогнозується нейтропенія (кількість нейтрофілів <500 клітин на 1 мкл) протягом 10 або більше днів.

Діти (включаючи немовлят) віком до 16 років:

- лікування інвазивного кандидозу;
- профілактика інфікування збудником Candida у пацієнтів, яким проводиться аlogenна трансплантація гема-топоетичних ствобовирвих клітин або у яких прогнозується нейтропенія (кількість нейтрофілів < 500 клітин на 1 мкл) протягом 10 або більше днів.

При вирішенні питання щодо застосування лікарського засобу Мікамін слід брати до уваги потенційний ризик виникнення пухлин печінки (див. розділ «Особливості застосування»). Таким чином, Мікамін застосовують тільки тоді, коли інші протигрибкові засоби застосовувати не можна.

Противопозакання.

Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, до інших ехінокандинів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Мікафунгін має низький потенціал взаємодії з лікарськими засобами, що метаболізуються за участю CYP3A. Немає доказів зміни фармакокінетики мікафунгіну при одночасному застосуванні з такими препаратами, як мофетил, циклоспорин, такролімус, преднізолон, сиролімус, ніфедипін, флуконазол, ритонавір, рифампіцин, ітраконазол, вориконазол і амфотерицин В. Корекція режиму дозування мікафунгіну в таких випадках не потрібна.

При застосуванні мікафунгіну AUC ітраконазолу, сиролімусу і ніфедипіну незначно підвищувалася (на 22 %, 21 % і 18 % відповідно). Пацієнтам, які приймають сиролімус, ніфедипін або ітраконазол у комбинації з Мікаміном, необхідний моніторинг щодо токсичного впливу сиролімусу, ніфедипіну або ітраконазолу. У разі необхідності, слід знизити дозу вказаних препаратів.

При одночасному застосуванні мікафунгіну та амфотерицину В дезоксихолату на 30 % збільшується дія ам-фотерицину В дезоксихолату. Оскільки це може мати клінічне значення, то одночасний прийом цих препаратів призначають тільки у разі значного переважання користі над ризиками та за умови проведення ретельного контролю токсичності амфотерицину В дезоксихолату (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів, які приймають сиролімус, ніфеділін чи ітраконазол одночасно з Мікаміном, перевіряють токсич-ність сиролімусу, ніфедипіну чи ітраконазолу або зменшують дозу сиролімусу, ніфедипіну або ітраконазолу у разі необхідності (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

У тварин після лікування, що тривало 3 місяці або довше, спостерігалось утворення осередків змінених гепатоцитів (FАН) і печінково-клітинних пухлин. Можливий поріт утворення пухлин у тварин знаходиться приблизно в діапазоні клінічної експозиції. Значущість цього факту при лікуванні людей не можна виключати. Під час лікування мікафунгіном необхідний ретельний моніторинг функції печінки. Для того щоб звести до мінімуму ризик адаптивної регенерації з огляду на можливе утворення пухлини в печінці, при виявленні значного або персистуючого підвищення рівня АЛТ/АСТ рекомендується відміна препарату.

Лікування мікафунгіном необхідно проводити, ретельно зважуючи співвідношення ризику і користі, особливо для пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки або хронічними захворюваннями печінки, що являють собою передпруділанні стани, такі як виражений фіброз печінки, цироз, вірусний гепатит, хвороби печінки в немовлят або вроджені ферментопатії, а також у разі одночасного застосування препаратів, що чинять гепатотоксичну і/або генотоксичну дію.

Лікування мікафунгіном може супроводжуватись значним погіршенням функції печінки (збільшення рівня АЛТ, АСТ або загального білірубіну більш ніж у 3 рази понад верхню межу норми) як у здорових добровольців, так і у хворих. В окремих випадках відзначається більш тяжка дисфункція печінки, гепатит або печінкова недостатність із летальним наслідком. Діти віком до 1 року більше схильні до уражень печінки (*див. розділ «Побічні реакції»*).

При введєнні мікафунгіну можливі анафілаткоїдні реакції, включаючи шок. Якщо такі реакції виникнуть, інфузію мікафунгіну необхідно припинити і призначити належне лікування.

Повідомлялись про тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стивенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз. При виникненні у пацієнтів шкірних висипань необхідно спостерігати за пацієнтом, а при прогресу-ванні—відмінити застосування мікафунгіну.

У пацієнтів, що застосовували мікафунгін, спостерігалися рідкісні випадки гемолізу, включаючи гострий внутрішньосудинний гемоліз чи гемолітичну анемію. За пацієнтами, в яких розвинулись клінічні чи лабора-торні прояви гемолізу при застосуванні мікафунгін, необхідно ретельно спостерігати, а перед продовженням лікування необхідно оцінити показник ризик/користь.

Мікафунгін може спричинити ниркові ускладнення, ниркову недостатність і аномальні лабораторні показники функції нирок, тому необхідно забезпечити ретельний моніторинг функції нирок.

Одночасне застосування мікафунгіну та амфотерицину В дезоксихолату можливе тільки тоді, коли користь від застосування значно перевищує ризик та за умови проведення ретельного контролю токсичності амфотерици-

ну В дезоксихолату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У пацієнтів, які приймають сиролімус, ніфедипін чи ітраконазол одночасно з Мікаміном, перевіряють токсич-ність сиролімусу, ніфедипіну чи ітраконазолу або зменшують дозу сиролімусу, ніфедипіну чи ітраконазолу у разі необхідності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Частота деяких небажаних реакцій вища у дітей в порівнянні з дорослими (див. розділ «Побічні ефекти»).

Лікарський засіб для внутрішньовенного застосування містить лактозу. Не слід застосовувати пацієнтам із вродженою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа чи порушенням всмоктування глюкози-га-лактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Відсутні дані щодо застосування Мікаміну вагітним жінкам. В дослідженнях на тваринах мікафунгін проникав через плацентарний бар'єр і відмічалося репродуктивна токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. Мікамін не слід застосовувати під час вагітності без нагальної потреби.

Невідомо, чи екскретується мікафунгін у грудне молоко. Дослідження на тваринах показало, що мікафунгін виділяється з грудним молоком. Рішення про продовження/припинення годування груддю або про продовже-ня/припинення лікування Мікаміном слід приймати з огляду на користь для матері/ризик для дитини.

Тестикулярна токсичність відмічалась у дослідженнях на тваринах. Мікафунгін може впливати на чоловічу фертильність у людини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводи-лись. Однак побічні реакції можуть вплинути на таку здатність (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Слід дотримуватись офіційних настанов щодо застосування протигрибкових лікарських засобів.

Мікамін повинен призначати лікар, що має досвід лікування грибових інфекцій.

Проби для визначення грибових культур та інші релевантні лабораторні дослідження (включаючи гістопато-логічні) потрібно проводити до початку лікування.

Лікування можна розпочати до того, як стануть відомими результати лабораторних досліджень. Однак після одержання цих результатів протигрибкову терапію потрібно належним чином скоригувати.

Режим дозування Мікаміну залежить від маси тіла пацієнта (див. таблиці 1 та 2).

Таблиця 1. Режим дозування Мікаміну для дорослих та дітей віком від 16 років та осіб літнього віку

Показання	Маса тіла > 40 кг	Маса тіла < 40 кг
Лікування інвазивного кандидозу	100 мг/добу*	2 мг/кг/добу*
Лікування кандидозу стравоходу	150 мг/добу	3 мг/кг/добу
Профілактика інфікування збудником Candida	50 мг/добу	1 мг/кг/добу

* При недостатній відповіді пацієнта на лікування, наприклад при персистентності збудника чи відсутності позитивної клінічної динаміки, дозу можна збільшити до 200 мг/добу для пацієнтів з масою тіла >40 кг або до 4 мг/кг/добу для пацієнтів з масою тіла <40 кг.

Тривалість лікування.

Інвазивний кандидоз. Лікування кандидозу потрібно продовжувати мінімум 14 днів. Протигрибкове лікуван-ня потрібно продовжувати протягом щонайменше одного тижня після одержання двох послідовних негативних результатів при дослідженні культур крові та після зникнення клінічних симптомів кандидозу.

Кандидоз стравоходу. При лікуванні кандидозу стравоходу Мікамін слід застосовувати щонайменше протягом одного тижня після зникнення клінічних симптомів.

Профілактика інфікування збудником Candida. Для профілактики грибових інфекцій роду Candida Мікамін слід застосовувати щонайменше протягом одного тижня після відновлення нормальної кількості нейтрофілів.

Таблиця 2. Режим дозування Мікаміну для дітей віком ≥ 4 місяців та підлітків < 16 років

Показання	Маса тіла > 40 кг	Маса тіла <40 кг
Лікування інвазивного кандидозу	100 мг/добу*	2 мг/кг/добу*
Профілактика кандидозу	50 мг/добу	1 мг/кг/добу

* При недостатній відповіді пацієнта на лікування, наприклад, при персистентності збудника чи відсутності позитивної клінічної динаміки дозу можна збільшити до 200 мг/добу для пацієнтів з масою тіла >40 кг або до 4 мг/кг/добу для пацієнтів з масою тіла <40 кг.

Застосування дітям (включаючи новонароджених) віком <4 місяців

Показання	Дози
Лікування інвазивного кандидозу	4–10 мг/кг/добу*
Профілактика кандидозу	2 мг/кг/добу

* Мікафунгін при застосуванні в дозі 4 мг/кг у дітей віком до 4 місяців наближається до експозиції препарату у дорослих пацієнтів, які отримували 100 мг/добу для лікування інвазивного кандидозу. Якщо підозрюється інфекція центральної нервової системи (ЦНС), слід застосовувати вищі дози (наприклад 10 мг/кг), оскільки проникнення мікафунгіну в ЦНС (див. розділ «Фармакокінетика») залежить від дози.

Безпека та ефективність застосування дітям (включаючи новонароджених) віком до 4 місяців у дозі від 4 до 10 мг/кг на добу для лікування інвазивного кандидозу із ураженням ЦНС не були достатньо вивчені в контро-льованих клінічних дослідженнях.

Тривалість лікування.

Інвазивний кандидоз. Лікування кандидозу потрібно продовжувати мінімум 14 днів. Протигрибкове лікуван-ня потрібно продовжувати протягом щонайменше одного тижня після одержання двох послідовних негативних результатів при дослідженні культур крові та після зникнення клінічних симптомів кандидозу.

Профілактика інфікування збудником Candida. Для профілактики грибових інфекцій роду Candida Мікамін слід застосовувати щонайменше протягом одного тижня після відновлення нормальної кількості нейтрофілів. Досвід лікування Мікаміном пацієнтів віком до 2 років обмежений.

Стать/раса.

Немає необхідності коригувати дозу залежно від статі або раси пацієнта (див. «Фармакокінетичні властиво-сті»).

Лікування пацієнтів з порушенням функції печінки.

Немає необхідності коригувати дозу для пацієнтів з легкою або помірною печінковою недостатністю (див. «Фармакокінетичні властивості»).

Дотепер немає даних про застосування Мікаміну для лікування пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю, тому не рекомендовано застосовувати препарат пацієнтам цієї категорії (див. розділ «Особливості застосова-ня» та «Фармакокінетичні властивості»).

Лікування пацієнтів з порушенням функції нирок.

Немає необхідності коригувати дозу для пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»).

Спосіб застосування.

Після розведення і розчинення лікарський засіб необхідно вводити внутрішньовенно інфузією протягом 1 години. Більш швидке введення може спричинити розвиток алергічної реакції, спричненої гістаміном. Невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог. Мікамін не слід змішувати або одночасно вводити з іншими лікарськими засобами, крім зазначених нижче. Мікамін, порошок для приготування розчину для інфузій, розчиняють і розводять при кімнатній температурі з дотриманням правил асептики:

- Пластиковий ковпачок необхідно зняти з флакона, а пробку продезінфікувати спиртом.
- 1 мл розчину натрію хлориду 0,9 % для ін'єкцій або розчину глюкози 5 % для ін'єкцій (набирають із флакона/ пакета об'ємом 100 мл) слід асептично і повільно ввести в кожний флакон по внутрішній стінці. При приготуван-ні розчину потрібно звести до мінімуму кількість піни, що утворюється. Необхідно розчинити вміст достатньої кількості флаконів Мікаміну, щоб одержати необхідну дозу препарату повністю (див. таблицю 3).
- Флакон слід повертати обережно. Не струшувати. Порошок повинен розчинитися повністю. Відновлений розчин потрібно використовувати негайно. Флакон призначений для одноразового застосування. Тому слід негайно утилізувати невикористаний концентрат.
- Весь розчинений концентрат видаляють з кожного флакона і вводять у флакон/пакет з інфузійною розчи-ном, з якого він був узятий спочатку (див. п. 2). Розведений розчин потрібно застосовувати негайно. Хімічна і фізична стабільність розчину зберігається до 96 годин при 25 °C, якщо розчин захищено від дії світла і розведення виконано, як описано.
- Флакон/пакет для інфузії необхідно обережно перевернути, але не можна збовтувати, щоб уникнути появи піни. Не можна використовувати розчин, якщо він мутний або містить осад.
- Флакон/пакет для інфузії, що містить розведений розчин для інфузії, слід помістити в непрозорий мішок для захисту від світла.

Таблиця 3. Приготування розчину для інфузії

Доза (мг)	Флакон Мікаміну, призначений для застосування (мг/флакон)	Об'єм розчину хлориду натрію (0,9 %) або глюкози (5 %) що додається у флакон	Об'єм приготовленого розчину та концентрація активної речовини	Стандартна інфузія (додана до 100 мл) Концентрація готового розчину
50	1×50	5 мл	приблизно 5 мл (10 мг/мл)	0,5 мг/мл
100	1×100	5 мл	приблизно 5 мл (20 мг/мл)	1 мг/мл
150	1×100+1×50	5 мл	приблизно 10 мл	1,5 мг/мл
200	2×100		приблизно 10 мл	2 мг/мл

Після розчинення і розведення розчину слід проводити внутрішньовенну інфузію тривалістю 1 година.

Діти. Препарат застосовують у педіатричній практиці (див. розділ. «Показання»).

Передозування.

У клінічних дослідженнях дорослим пацієнтам застосовували добову дозу до 8 мг/кг (максимальна сумарна доза—896 мг) і не було ніяких повідомлень про дозозмітну токсичність. Зареєстрований спонтанний випадок, коли новонароджений дитині застосовували дозу 16 мг/кг/добу. При цьому висока доза не викликала ніяких несприятливих реакцій.

Немає даних щодо передозування мікафунгіну. У разі можливого передозування слід вжити загальних підтри-мувальних заходів і здійснювати симптоматичне лікування. Мікафунгін характеризується високим ступенем зв'язування з білками і не виводиться при діалізі.

Побічні реакції.

Профіль безпеки мікафунгіну вивчали за участю 3028 пацієнтів, що приймали цей препарат під час клінічних досліджень: 2002 пацієнти були з інфекцією Candida, включаючи кандидемію, інвазивний кандидоз і езофа-гальний кандидоз, 375— з інвазивним аспергільозом (переважно несприятлива інфекція) і 651 пацієнту застосовували мікафунгін для профілактики системної грибової інфекції.

Пацієнти, що приймали мікафунгін в клінічних дослідженнях, являють собою популяцію тяжко хворих паці-єнтів із захворюваннями, що вимагають прийому великої кількості лікарських засобів, включаючи протипух-линну терапію, потужні системні імунодепресанти і антибіоти

Ефективність микафунгіна в ліченні мікозів

Продолжение. Начало на стр. 12.

от дозы микафунгіна: 69; 77 и 90% при дозе 50; 100 и 150 мг соответственно. Общая частота эндоскопически подтвержденного излечения при применении 100 и 150 мг/сут микафунгіна составила 83,5% и была сопоставимой с таковой при применении 200 мг/сут флуконазола (86,7%). В периоде наблюдения рецидивы заболевания развились у 9 (5%) пациентов, получавших микафунгін, в то время как у участников группы флуконазола рецидивирования не наблюдалось. Таким образом, можно сделать вывод о целесообразности применения более высоких доз микафунгіна при кандидозном эзофагите. Вместе с тем авторами поднят вопрос об угрозе рецидива инфекции после отмены лечения.

Изучение сравнительной эффективности микафунгіна (150 мг/сут) и флуконазола (200 мг/сут) продолжено этими авторами в рандомизированном двойном слепом исследовании (2005) с участием пациентов (n=523) с ВИЧ-ассоциированным кандидозным эзофагитом. Медиана продолжительности лечения составила 14 сут в каждой группе. Эндоскопически подтвержденное излечение было достигнуто у 87,7% пациентов, получавших микафунгін, и у 88% – флуконазол. Частота рецидивов в течение 4 нед наблюдения составила 15,2% в группе микафунгіна и 11,3% в группе флуконазола.

Таким образом, в трех исследованиях подтверждена клиническая значимость микафунгіна в лечении тяжелого кандидозного эзофагита. В последних рекомендациях IDSA по лечению кандидоза отмечается, что флуконазол высокоэффективен у большинства пациентов с кандидозным эзофагитом, поэтому эхинокандины рекомендованы как препараты резерва для больных с тяжелым или рефрактерным заболеванием или невозможностью перорального приема препаратов. У клиницистов может вызвать опасение частота рецидивов после лечения эхинокандинами. Однако следует отметить, что в самом крупном на сегодня исследовании, где сравнивали микафунгін 150 мг/сут и флуконазол 200 мг/сут, частота рецидивов в группах была сопоставимой (15 и 11% соответственно), поэтому опасения относительно рецидива на фоне лечения микафунгином могут быть преувеличены.

Чувствительность in vitro изолятов *Aspergillus spp.* к препаратам класса эхинокандинов

Грибы рода *Aspergillus* вызывают поражения, которые принято разделять на инвазивные, сапрофитные и аллергические. Инвазивные процессы, вызванные грибами рода *Aspergillus*, чаще всего поражают нижние дыхательные пути, пазухи носа, а также кожу и мягкие ткани. Головной мозг, сердечно-сосудистая система и другие органы и ткани могут инфицироваться вследствие гематогенной диссеминации

из очагов первичного поражения или путем прямого проникновения из близко расположенных очагов. Сапрофитные поражения представлены отомикозом и легочным аспергиллезом. Аллергические формы включают аллергический аспергиллезный синусит и аллергический бронхолегочный аспергиллез.

Все препараты, относящиеся к группе эхинокандинов (анидулафунгін, каспофунгін и микафунгін), изучены в клинических исследованиях с участием больных инвазивным аспергиллезом. Тем не менее только каспофунгін был одобрен для применения у пациентов с рефрактерной формой заболевания или непереносимостью других противогрибковых средств. В то же время в исследованиях in vitro доказана активность всех трех препаратов против большинства видов *Aspergillus*. Вместе с тем отсутствуют данные касательно сравнения этих агентов между собой.

М.А. Pfaller и соавт. провели уникальное прямое сравнительное исследование in vitro активности представителей класса эхинокандинов против разных видов *Aspergillus* (*A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. terreus*). В общей сложности было исследовано 526 клинических изолятов *Aspergillus spp.*, полученных из различных источников, включая образцы мокроты, материал бронхоскопии и биопсии тканей.

Методом микродилуции жидкой питательной среды (бульона) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) определяли минимальную эффективную концентрацию (МЭК) препарата, при которой подавляется рост 50 и 90% микроорганизмов. В результате исследования была продемонстрирована высокая активность всех препаратов против грибов рода *Aspergillus*: от 99 до 100% изолятов были ингибированы при МЭК

≤0,06 мкг/мл. При сравнении значений МЭК каждого препарата было отмечено, что микафунгін и анидулафунгін более активны, чем каспофунгін (табл.).

Выводы

С учетом количества участников клинических исследований эффективности микафунгіна можно сделать вывод о том, что указанный препарат не имеет себе равных среди доступных сегодня эхинокандинов по накопленному клиническому опыту. Три исследования охватывают в общей сложности более 1200 пациентов с кандидемией и составляют самую крупную базу данных по применению эхинокандинов в лечении этой и других форм инвазивного кандидоза. Кроме того, на основании анализа обширных данных, полученных при лечении почти 900 пациентов с ВИЧ-ассоциированным кандидозным эзофагитом, доказана эффективность и безопасность применения микафунгіна у этой категории больных. В целом эти данные показывают, что микафунгін в рекомендованных дозах (100 мг/сут при кандидемии и 150 мг/сут при кандидозном эзофагите) у взрослых высокоэффективен, безопасен и способствует существенному снижению частоты осложнений и летальности при этих формах инфекции.

Результаты сравнения активности in vitro эхинокандинов в отношении *Aspergillus spp.* свидетельствуют о преимуществе микафунгіна перед другими представителями этого класса притивогрибковых средств.

Подготовила **Виктория Недвиженко**

По материалам: P.G. Pappas. Micafungin for candidiasis. *Mycoses*. Vol. 55, Is. 1. Special Issue: Micafungin in Clinical Practice, 2012 и M. A. Pfaller, L. Boyken, R. J. Hollis et al. In Vitro Susceptibility of Clinical Isolates of *Aspergillus spp.* to Anidulafungin, Caspofungin, and Micafungin: a Head-to-Head Comparison Using the CLSI M38-A2 Broth Microdilution Method. *Journal of clinical microbiology*. 2009, Vol. 47, No. 10. P. 3323-3325.





УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ НЕЙРОХІРУРГІВ

ДУ «ІНСТИТУТ НЕЙРОХІРУРГІЇ ІМ. АКАД. А.П. РОМОДАНОВА НАМН УКРАЇНИ»
ЦЕНТР НЕЙРОХІРУРГІЇ КЛІНІЧНОЇ ЛІКАРНІ «ФЕОФАНІЯ»
ГО «МІЖНАРОДНА АСОЦІАЦІЯ МЕДИЦИНИ»

Щорічна конференція Асоціації нейрохірургів України з міжнародною участю

«Шляхи поліпшення функціональних результатів лікування у нейрохірургії»

с.Поляниця, Івано-Франківська обл., 13-15 березня 2019 р.
Готель «Фомич»

Триденна програма включатиме обговорення та інтерактивні дискусії присвячені актуальним питанням сучасної нейрохірургії:

- нейро-ендоскопії;
- мінімально-інвазивній нейрохірургії;
- нейрореанімації та нейроанестезіології;
- ендоваскулярній нейрохірургії;
- функціональній нейрохірургії;
- Нейрореабілітації;
- дитячій нейрохірургії та нейроонкології.

Мова: українська, англійська, російська без синхронного перекладу

Реєстрація та додаткова інформація на сайті
2019.uwnsm.com.ua

ОРГКОМІТЕТ:

Олег Могильний +38 067 548-49-09
Наталія Пасічник +38 098 076-76-59
Артем Бараннік +38 067 499-83-31

oleg.mogilnyy@mamo.kiev.ua
manager@mamo.kiev.ua
info@mamo.kiev.ua

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

10iME

РАЗОМ

Х ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

зпровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

За підтримки:

Президент України

Кабінету Міністрів України

Міністерства охорони здоров'я України

Під патронатом:

Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка:

Київської міської державної адміністрації

Організатори:

НАІАТОЗ ім.н. П. Л. Шугей

Генеральний партнер:

Canon

ЛМТ

17-19 квітня 2019 року

КРАЇН	35	65	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	400	800	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	15000	100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

Міжнародний Виставковий Центр м. Київ, Броварський пр-т, 15 станція метро «Лівобережна»

MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

✓ Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників

✓ Науково-практичні заходи

✓ Школи та майстер-класи на діючому обладнанні

З питань участі у виставках:

☎ +380 (44) 206-10-16

✉ med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

☎ +380 (44) 206-10-99

✉ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

WWW.HCM.IN.UA