

Применение микафунгина в гематологии

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) повышают заболеваемость, смертность, длительность госпитализации и связанные с ней затраты у онкогематологических больных с тяжелым иммунодефицитом. У этих пациентов имеется большое количество взаимосвязанных факторов риска развития ИГИ, таких как нарушенные анатомические барьеры, супрессия иммунного ответа, индуцированная химиотерапией нейтропения, почечная или печеночная недостаточность, гипергликемия и реакция трансплантата против хозяина, а также лечение антибиотиками широкого спектра действия или кортикостероидами, установка центральных венозных катетеров.

Сегодня доступно несколько классов противогрибковых препаратов: полиены, триазолы и самые новые – эхинокандины. У всех этих препаратов особый механизм действия. Они активны против *Candida* spp., *Aspergillus* spp. и *Pneumocystis jirovecii* (только против цист, но не против трофозоитов) и показали отличную эффективность в лечении и профилактике ИГИ в хорошо организованных проспективных исследованиях.

In vitro и в доклинических исследованиях *in vivo* (в экспериментах на мышах) показана активность против *Candida* и *Aspergillus* spp. препарата из класса эхинокандинов микафунгина. Цель настоящего обзора – обобщить накопленные клинические данные об эффективности микафунгина для профилактики и лечения подтвержденных или предполагаемых ИГИ у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями.

Фармакокинетика и безопасность микафунгина у пациентов с гемобластомами

Результаты крупных клинических исследований свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности и фармакокинетики микафунгина у пациентов с гемобластомами. В проведенном Yamada и соавт. исследовании с участием 7 гематологических больных с ИГИ было продемонстрировано хорошее распределение микафунгина в тканевой жидкости при введении препарата 1 раз в сутки в виде однократовой в/в инфузии. В недавнем полномном обзоре оценивали безопасность применения микафунгина у 296 детей (младше 16 лет), участвовавших в разных исследованиях. У 40% из них имелись гемобласты, трансплантация костного мозга (ТКМ) и/или нейтропения. Исследователи заключили, что микафунгин хорошо переносится детьми всех возрастов, в том числе больными гемобластомами, так как нежелательные явления, повлекшие за собой отмену препарата, возникли только у 7 (2,4%) пациентов. Примечательно, что оценка фармакокинетики микафунгина у 6 пациентов, у которых проведена аллогенная ТКМ, показала отсутствие лекарственных взаимодействий с такролимусом, несмотря на то что оба препарата являются субстратами цитохрома P450 3A4.

Микафунгин для профилактики ИГИ у пациентов с гемобластомами из групп высокого риска

Учитывая значительную смертность при ИГИ у пациентов с гемобластомами и отсутствие чувствительных диагностических тестов, практически универсальной стратегией снижения риска развития ИГИ служит профилактическое назначение специальных средств всем пациентам группы высокого риска (перенесшим ТКМ или индукционную химиотерапию).

Длительная профилактика новейшими пероральными триазолами (позаконазол и вориконазолом) – самая привлекательная стратегия в связи с удобством приема и широким спектром активности этих препаратов. Однако некоторым пациентам пероральный прием лекарственных

средств не подходит из-за мукозита, лекарственных взаимодействий или нарушения функции печени. Этим пациентам целесообразно вводить лекарственные препараты парентерально. Это особенно важно у госпитализированных больных после индукционной химиотерапии по поводу острого лейкоза или при подготовке к ТКМ. В связи с потенциальной нефротоксичностью полиенов удачным решением может быть парентеральное профилактическое введение эхинокандинов.

Большинство данных о профилактическом применении эхинокандинов у гематологических больных из группы риска получены в исследованиях микафунгина (табл. 1). В большом проспективном двойном слепом многоцентровом исследовании сравнивали эффективность микафунгина в дозе 50 мг/сут и флуконазола 400 мг/сут у 882 взрослых и детей с нейтропенией на фоне гемобластоза, подвергшихся ауто- или аллогенной ТКМ. Профилактику грибковой инфекции продолжали до 5 дней после приживления трансплантата, 42 суток после ТКМ либо развития подтвержденной, вероятной или предполагаемой ИГИ, неприемлемой токсичности препарата, смерти или выбывания из исследования. Лечение считали успешным при отсутствии подтвержденной, вероятной или предполагаемой ИГИ в период профилактики и еще в течение 4 недель последующего наблюдения. У пациентов из группы микафунгина общая частота успеха (80%) была существенно выше, чем в группе флуконазола (73,5%). Эмпирическая противогрибковая терапия в группе микафунгина требовалась значительно меньшему количеству пациентов (64 из 425, 15%), чем в группе флуконазола (98 из 457, 21%). Оба препарата эффективно предотвращали развитие инвазивного кандидоза, но в группе микафунгина было меньше случаев инвазивного аспергиллеза. В группе микафунгина зарегистрирован один случай вероятного аспергиллеза, а в группе флуконазола – 7 (4 подтвержденных и 3 вероятных) случаев (p=0,071). За время профилактического введения микафунгина возникло по одному случаю инфекций, вызванных *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* и *Candida lusitanae*, один случай фузариоза и один случай зигомикоза. Хотя смертность в группе микафунгина снизилась (5,7 против 4,2%), статистически значимого снижения общей смертности и смертности, связанной с ИГИ, не наблюдалось. Однако исследование имело несколько ограничений: оно включало пациентов как после аутогенной, так и аллогенной ТКМ, у которых риск развития ИГИ разный; кроме того, участников обследовали только в нейтропенической фазе.

В проспективном клиническом исследовании принимали участие 106 взрослых пациентов с гемобластомами, подвергшихся ТКМ. Участники были рандомизированы на группы с целью профилактического применения микафунгина (150 мг) или флуконазола (400 мг). У 48% пациентов проведена аутогенная ТКМ, связанная с низким риском развития ИГИ. Общая эффективность микафунгина была примерно такой же, как флуконазола

(94 против 88%). У 1 пациента на фоне профилактического введения микафунгина развился трихоспороноз.

В другом небольшом проспективном несравнительном исследовании профилактический курс микафунгина (100–150 мг) получали 44 пациента с гемобластомами, подвергшиеся аллогенной ТКМ. Данные 29 пациентов, получавших в целях профилактики флуконазол после аллогенной ТКМ, использованы в качестве исторического контроля. Эффективность микафунгина составила 87,8% по сравнению с 65,5% у флуконазола.

В ретроспективном исследовании с участием больных гемобластомами и нейтропенией сравнивали результаты у пациентов, которым не проводили системную профилактику грибковых инфекций, и пациентов, получавших микафунгин в дозе 150 мг/сут. Профилактическое введение микафунгина способствовало существенному снижению частоты развития ИГИ с 12,3 до 1,5% (p=0,001). Примечательно, что у 15 подвергшихся ТКМ детей с гематологическими, метаболическими и иммунными нарушениями микафунгин в дозе 3 мг/кг в/в в течение 1 ч 1 раз в 2 суток хорошо переносился и имел сходную фармакокинетику со стандартным режимом дозирования.

В корейском исследовании проанализирована экономическая эффективность микафунгина и флуконазола для профилактики ИГИ у пациентов после ТКМ. Анализ показал, что применение микафунгина коррелирует с меньшими затратами на лечение, меньшей заболеваемостью ИГИ и увеличением выживаемости на 4,8 года на 100 пациентов. В японском исследовании, в котором сравнивали эффективность итраконазола, флуконазола, амфотерицина В и микафунгина для профилактики грибковых инфекций у пациентов с гемобластомами и нейтропенией, все препараты показали сходную эффективность, хотя итраконазол был дешевле.

ИГИ могут быть серьезной проблемой у пациентов, получающих микафунгин в профилактических целях. Развитие таких случаев кандидоза описано у 12 реципиентов внутренних органов с тяжелой

иммуносупрессией, которым проводили активную профилактику микафунгином. Большинство случаев ИГИ были вызваны *Candida glabrata* с мутацией *FKS* или *C. parapsilosis* дикого типа с повышенной минимальной подавляющей концентрацией микафунгина.

Что касается применения микафунгина для вторичной профилактики, данные клинических сообщений указывают на то, что хирургическое удаление аспергилломы легкого до трансплантации и профилактика микафунгином после трансплантации позволяют предотвратить рецидив инфекции.

В целом данные о профилактическом применении микафунгина в нейтропенической фазе ТКМ хотя и обнадеживают, но малочисленны. Однако следует подчеркнуть, что опыта применения микафунгина в период после трансплантации, в котором высок риск развития реакции трансплантата против хозяина, нет. Кроме того, профилактическое применение микафунгина у амбулаторных пациентов не удобно, так как требуется ежедневное в/в введение. Однако доклинические исследования у мышей с нейтропенией, инфицированных *C. glabrata* и *Aspergillus fumigatus*, показали, что менее частое введение эхинокандинов может быть столь же эффективным, поэтому у амбулаторных пациентов приемлемой стратегией может быть введение препарата через день.

На конференции по инфекционным болезням, проведенной Германским обществом по гематологии и онкологии, и Европейской конференции по инфекциям у больных лейкозом рекомендации по профилактическому применению микафунгина при нейтропении присвоен уровень С1. В рекомендациях Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) 2009 г. такое назначение не было поддержано.

Эмпирическое лечение микафунгином онкогематологических больных с лихорадкой и нейтропенией

Задержка начала лечения в связи с ожиданием результата посева крови оказывает существенное влияние на смертность при ИГИ. Следовательно, из-за несовершенства методов диагностики грибковых инфекций у пациентов из группы высокого риска, к которым относятся онкогематологические больные с лихорадкой, не подающейся терапии антибиотиками широкого спектра действия, не имеющие других

Таблица 1. Результаты крупных исследований профилактического применения микафунгина у пациентов с гемобластомами					
Тип исследования	Участники	Количество пациентов, получавших микафунгин (период исследования)	Количество пациентов с гемобластомами, после ТКМ или с нейтропенией	Общая эффективность микафунгина	Авторы, год
Двойное слепое многоцентровое рандомизированное сравнительное	Дети Взрослые	425 (1999-2000)	423 после ТКМ (203 аутогенная и 220 аллогенная)	80%	J.A. van Burik et al., 2004
Открытое многоцентровое рандомизированное сравнительное	Подростки (старше 16 лет) Взрослые	52 (2004-2006)	52 после ТКМ (24 аутогенная и 26 аллогенная)	94%	Y. Hiramatsu et al., 2008
Проспективное открытое сравнительное (исторический контроль)	Подростки (старше 16 лет) Взрослые	44 (2004-2007)	44 после аллогенной ТКМ	87,8%	S. Hashino et al., 2008
Ретроспективное нерандомизированное сравнительное	Взрослые	73 (2000-2009)	73 с гемобластомой и нейтропенией	Снижение частоты ИГИ на 12,3%	Y. Hirata et al., 2010

причин лихорадки (например, инфекции, вызванной устойчивыми бактериями, цитомегаловирусом, паранеопластических синдромов или лекарственной лихорадки), целесообразно назначение эмпирической противогрибковой терапии.

Данные по эффективности и безопасности микафунгина в качестве эмпирической терапии у онкогематологических больных с фебрильной нейтропенией ограничены и представлены результатами небольших одноцентровых исследований, в которых микафунгин применяли в разных дозах и в разные моменты времени (табл. 2).

В первом проспективном нерандомизированном одноцентровом исследовании в Японии в 2005 г. участвовал 31 взрослый пациент с острым лейкозом, нейтропенией и лихорадкой, не поддающейся лечению антибиотиками. Микафунгин назначали эмпирически в дозе 50-150 мг/сут в виде однократовой в/в инфузии в течение (медиана) 9,5 суток. Лечение было успешным у 14 (78%) пациентов. Неблагоприятный исход наблюдался у 4 пациентов. В другом проспективном нерандомизированном исследовании в Японии принимали участие 16 мужчин и 7 женщин с онкогематологическими заболеваниями и фебрильной нейтропенией, не поддающейся лечению

антибиотиками широкого спектра действия. Участникам была назначена эмпирическая монотерапия микафунгином в дозе 50 или 300 мг/сут. Лечение было успешным в 73,9% (17 из 23) случаев. Грибковых инфекций на фоне лечения не возникло ни у одного пациента, случаев отмены лечения из-за неэффективности, а также летальных исходов за исследуемый период также не было. Микафунгин в дозе >100 мг был более эффективен, чем в дозе <100 мг; нежелательные явления (в основном нарушения функции печени) наблюдались в 27,7% случаев. Примечательно, что микафунгин был эффективен и у пациентов, у которых ранее проводилось лечение другими противогрибковыми препаратами.

Результаты двух недавних проспективных исследований подтвердили, что микафунгин — безопасное и эффективное средство эмпирической терапии фебрильной нейтропении у онкогематологических больных. Так, у 70% из 53 и 61,7% из 47 участников этих исследований достигнут благоприятный исход при применении микафунгина в дозе 150 и 100 мг/сут соответственно.

Безопасность и эффективность каспофунгина и микафунгина в качестве эмпирической противогрибковой терапии при

фебрильной нейтропении оценивали также в одноцентровом ретроспективном обсервационном когортном исследовании. В нем принимали участие 323 пациента (группа каспофунгина n=149; группа микафунгина n=174). Благоприятный результат наблюдался у 141 (81%) пациента в группе микафунгина и у 122 (81,9%) пациентов в группе каспофунгина. Грибковые инфекции были диагностированы у 16 (10,7%) пациентов в группе каспофунгина и 21 (12,1%) пациента в группе микафунгина (p=NS). Нежелательные явления, требовавшие отмены эхинокандинов, наблюдались редко. Исследователи сделали вывод, что микафунгин в качестве эмпирической противогрибковой терапии при фебрильной нейтропении имеет сходный с каспофунгином профиль эффективности и безопасности.

В Японии проведено проспективное многоцентровое исследование эффективности и безопасности микафунгина в качестве эмпирической терапии у онкологических больных с предполагаемыми ИГИ. В исследование были включены 277 пациентов, данные для анализа получены у 197 из них. Лечение было эффективным у 44,7% (17 из 38) пациентов с вероятной ИГИ, у 61,9% (39 из 63) с возможной ИГИ и у 80,7% (71 из 88) у пациентов без ответа на лечение антибактериальными препаратами. В подгруппе пациентов с персистирующей фебрильной нейтропенией ответ на введение микафунгина получен у 86,3% (44 из 51) больных.

В целом несмотря на то, что эмпирическое применение микафунгина у пациентов с нейтропенией и персистирующей или рецидивирующей лихорадкой имеет степень обоснованности ВП и широко распространено в ряде стран, например в Японии, у онкогематологических больных с фебрильной нейтропенией такая терапия пока не имеет достаточных клинических подтверждений.

Микафунгин в лечении подтвержденных ИГИ у онкогематологических больных Инвазивный кандидоз

Инвазивный кандидоз (ИК) обуславливает повышение заболеваемости и смертности, увеличение длительности госпитализации и связанных с ней расходов. В рандомизированные клинические исследования кандидемии обычно не включают пациентов с нейтропенией и онкогематологических больных с тяжелым иммунодефицитом. Кроме того, по данным крупных эпидемиологических исследований кандидемии в США, нейтропения имеется лишь примерно у 10% пациентов с кандидемией. В связи с этим проведение проспективных рандомизированных исследований, посвященных лечению кандидемии только у пациентов с нейтропенией, признано неосуществимым.

In vitro микафунгин проявляет активность против *C. albicans* и других видов *Candida*, рост 100% штаммов подавляется при концентрации препарата менее 2 мг/л. Эффективность микафунгина в лечении ИК оценивалась в нескольких крупных клинических исследованиях (табл. 3). Ostrosky-Zeichner и соавт. провели многоцентровое проспективное исследование с участием 126 пациентов разного возраста, включая новорожденных, с впервые установленным диагнозом рефрактерной кандидемии. Начальная доза микафунгина составляла 50 мг/сут при инфекции, вызванной *C. albicans*, и 100 мг/сут при инфекциях, обусловленных другими видами *Candida*. Допускалось повышение дозы до 200 мг/сут. Длительность лечения составляла от 5 дней до 6 недель. Полный или частичный ответ наблюдался у 83,3% пациентов, полный ответ — у 75,4%.

Серьезные нежелательные явления зафиксированы редко. Однако большинство пациентов получали сопутствующее лечение другими противогрибковыми препаратами, что затрудняет оценку эффективности микафунгина. Экстраполяция этих результатов на онкогематологических больных затруднена, так как исследуемая когорта была неоднородной, и исходная нейтропения наблюдалась лишь у 23% участников.

В следующем двойном слепом исследовании сравнивали эффективность применения микафунгина (100 мг/сут в/в) и липосомального амфотерицина В (Л-АМВ; 3 мг/кг массы тела в сутки) в течение 2-4 недель у пациентов с кандидемией, преимущественно без нейтропении. Лечение микафунгином способствовало достижению клинического и микологического ответа у 89,6% (181 из 202) пациентов, Л-АМВ — у 89,5% (170 из 190). У 49 из 264 пациентов в группе микафунгина были гематологические нарушения и у 24 (9%) — острый лейкоз.

Pappas и соавт. первыми сравнили два препарата из группы эхинокандинов. В этом двойном слепом сравнительном исследовании 595 пациентов были рандомизированы (1:1:1) на группы с целью применения микафунгина в дозе 100 или 150 мг/сут и каспофунгина (насыщающая доза 70 мг, затем 50 мг/сут). Лечение было успешным у 76,4% пациентов, получавших 100 мг микафунгина, у 71,4% пациентов, получавших 150 мг микафунгина, и 72,3% получавших каспофунгин. Не наблюдалось существенных различий в сравниваемых группах по уровню смертности, рецидивов, развития новых инфекций и нежелательных явлений. Из 390 пациентов, включенных в две группы микафунгина, нейтропения исходно зафиксирована у 39 (10%), у 14 больных проведена ТКМ.

В другом исследовании сравнивали эффективность введения микафунгина (2 мг/кг в сутки) и Л-АМВ (3 мг/кг в сутки) для лечения детей до 16 лет с ИК. Общая частота клинического и микологического успеха у принимавших оба препарата была сходной: у 35 из 48 (72,9%) пациентов, получавших микафунгин, и 38 из 50 (76%) пациентов, получавших Л-АМВ. У 6 (12,5%) из 48 пациентов, включенных в группу микафунгина, была нейтропения.

Анализ данных двух клинических исследований, в которых сравнивали эффективность микафунгина и Л-АМВ или каспофунгина при ИК, показал, что у пациентов с персистирующей нейтропенией выживаемость и частота ответа на лечение были ниже. Это свидетельствует об ограниченной применимости данных клинических исследований, посвященных использованию микафунгина, к онкогематологическим больным, поскольку нейтропения исходно наблюдалась лишь у небольшого числа участников этих исследований (табл. 3). Поэтому делать выводы об эффективности микафунгина у онкогематологических больных затруднительно. В действительности внедрение новых противогрибковых препаратов в клиническую практику не снизило заболеваемость ИК и частоту кандидемии у онкогематологических больных группы риска, как и не снизило частоту кандидоза, вызванного *Candida* не-*albicans*.

Инвазивный аспергиллез

In vitro микафунгин проявляет фунгистатическую активность против *Aspergillus* spp. Однако его эффективность в лечении инвазивного аспергиллеза (ИА) в рандомизированных контролируемых исследованиях

Таблица 2. Результаты исследований эффективности эмпирического применения микафунгина у пациентов с гемобластозами					
Тип исследования	Участники	Количество пациентов, получавших микафунгин (период исследования)	Количество пациентов с гемобластозами, после ТКМ или с нейтропенией	Общая эффективность микафунгина	Авторы, год
Проспективное нерандомизированное одноцентровое	Взрослые	31 (2003-2004)	31 с лейкозом и фебрильной нейтропенией	78%	M. Yanada et al., 2006
Проспективное нерандомизированное одноцентровое	Взрослые	23 (2003-2004)	23 с гемобластозом и фебрильной нейтропенией	73,9%	T. Toubai et al., 2007
Проспективное обсервационное одноцентровое	Взрослые	53 (2004-2007)	53 с гемобластозом и фебрильной нейтропенией	70%	N. Goto et al., 2010
Проспективное обсервационное многоцентровое	Взрослые	47 (2008-2009)	47 с гемобластозом и фебрильной нейтропенией	61,7%	J.S. Park et al., 2010
Ретроспективное одноцентровое обсервационное последовательное сравнительное когортное	Взрослые	174 (2006-2007)	174 с гемобластозом и фебрильной нейтропенией	81%	D.W. Kubiak et al., 2010
Проспективное нерандомизированное многоцентровое	Подростки (старше 16 лет) Взрослые	197 (2003-2005)	197 с гемобластозом и/или фебрильной нейтропенией	44,7% с вероятной ИГИ 61,9% с возможной ИГИ 86,3% с фебрильной нейтропенией	K. Tamura et al., 2009

Таблица 3. Результаты исследований микафунгина у онкогематологических больных с инвазивным кандидозом или кандидемией					
Тип исследования	Участники	Количество пациентов, получавших микафунгин (период исследования)	Количество пациентов с гемобластозами, после ТКМ или с нейтропенией	Общая эффективность микафунгина	Авторы, год
Проспективное открытое несравнительное международное	Дети Взрослые	126 (1999-2002)	26 с лимфомой или лейкозом 18 после ТКМ 29 с нейтропенией	83,3%	L. Ostrosky-Zeichner et al., 2005
Двойное слепое международное рандомизированное сравнительное	Взрослые	264 (2003-2004)	49 с гемобластозом 24 с острым лейкозом	89,6%	E.R. Kuse et al., 2007
Двойное слепое международное рандомизированное сравнительное	Взрослые	390 (2004-2006)*	39 с нейтропенией 14 после ТКМ	87,4%	P.G. Pappas et al., 2007
Двойное слепое международное рандомизированное сравнительное	Дети	106 (2003-2005)	16 с нейтропенией	72,9%	F. Queiroz-Telles et al., 2008
*191 пациент получал микафунгин в дозе 100 мг/сут, 199 пациентов – 150 мг/сут.					

Продолжение на стр. 54.

Maria N. Gamaletsou, Nikolaos V. Sipsas, Афины, Греция; Dimitrios P. Kontoyiannis, Хьюстон, США

Применение микафунгина в гематологии

Продолжение. Начало на стр. 52.

не оценивалась. Большинство имеющихся данных получены в открытых исследованиях, в которых микафунгин применялся в качестве терапии спасения при рефрактерном аспергиллезе (табл. 4). Японские ученые в проспективном открытом многоцентровом исследовании оценивали эффективность микафунгина у взрослых пациентов с глубокими микозами, в частности легочным аспергиллезом. Пациенты получали микафунгин в дозе 25-150 мг/сут в/в в течение 13-56 дней. Согласно анализу эффективности, включавшему данные 41 пациента, получившего не менее 7 доз микафунгина, общая частота ответа составила 60% (6 из 10) при легочном аспергиллезе, 67% (6 из 9) — при хроническом некротизирующем легочном аспергиллезе и 55% (12 из 22) — при легочной аспергиллемме.

Эффективность микафунгина против ИА в качестве монотерапии и в комбинации с другими противогрибковыми препаратами также оценивалась в проспективном открытом международном несравнительном исследовании с участием 225 детей и взрослых. Большинство пациентов подверглись ТКМ и химиотерапии по поводу онкогематологического заболевания и имели нейтропению. Микафунгин был назначен в качестве первичной терапии у 29 (13%) пациентов, а в качестве терапии спасения — у 192 (85%) пациентов с неэффективностью или непереносимостью других противогрибковых средств. У 191 пациента проводилась комбинированная терапия (микафунгин добавлен к ранее назначенному препарату). Ответ на лечение достигнут у 80 (36%) пациентов, еще у 25 (11%) пациентов предотвращено прогрессирование инфекции. Ответ на лечение получен у 45% пациентов в группе монотерапии и у 35% в группе комбинированной терапии. Среди пациентов, получавших микафунгин и амфотерицин В, ответ получен у 37,2%. Среди принимавших микафунгин в виде монотерапии ответ достигнут у 50% (6 из 12) пациентов, получавших первичное лечение, и у 41% (9 из 22) получавших терапию спасения. Частота успеха в группе комбинированной терапии составила 29% (5 из 17) у получавших первичное лечение и 35% (60 из 174) у получавших терапию спасения. Нормализация количества нейтрофилов коррелировала с достижением ответа на терапию. Достаточно высокая частота ответа (49,4%) также наблюдалась у получавших химиотерапию больных с лейкозом или солидными опухолями. Нежелательные явления зафиксированы у 31,9% пациентов и привели к отмене

лечения у 26,1% пациентов. Результаты этого исследования показали, что микафунгин, особенно в комбинации с амфотерицином В, эффективен в лечении острого ИА у взрослых и детей с онкогематологическими заболеваниями или нейтропенией, у которых предыдущее лечение было неэффективным или характеризовалось непереносимостью. О комбинации микафунгина с другими противогрибковыми препаратами (помимо Л-АМВ) известно меньше. Недавно сообщалось о двух пациентах с острым лейкозом и ИА, у которых было эффективным лечение микафунгином в сочетании с вориконазолом.

Применение микафунгина в виде монотерапии или в комбинации с другими противогрибковыми препаратами также прицельно изучалось у 98 реципиентов костного мозга с ИА (у 81 выявлен легочный ИА). Общая частота ответа была низкой, всего 26%, поскольку в большинстве случаев микафунгин назначали в качестве терапии спасения при отсутствии ответа на длительное лечение другим препаратом, преимущественно Л-АМВ. Еще у 12 пациентов удалось стабилизировать течение заболевания. Частота ответа составила 38% (3 из 8) в группе монотерапии и 24% (22 из 90) в группе комбинированной терапии. Ответ наблюдался у 22% (2 из 9) пациентов с ИА *de novo*, у 24% (21 из 87) пациентов с неэффективностью предыдущего лечения и у 100% (2 из 2) — с отменой предыдущего лечения из-за токсичности. Меньшая частота ответа у этой подгруппы ТКМ связана, по-видимому, с высокой частотой развития реакции трансплантата против хозяина, длительной нейтропенией и более упорным течением инфекции.

Изучали также эффективность применения микафунгина у детей до 16 лет (средний возраст 9 лет) с подтвержденным или предполагаемым ИА. В несравнительном исследовании 58 пациентов (4 с первичным диагнозом, 54 с неэффективностью предыдущего лечения) получали микафунгин в дозе 1,5 мг/кг в сутки; у 30 пациентов доза была повышена, средняя доза составила 2,0±1,2 мг/кг в сутки. Только 2 пациента получали монотерапию микафунгином, остальные — сопутствующее лечение другими противогрибковыми препаратами, в основном Л-АМВ. Ответ на лечение (частичный или полный) наблюдался у 26 (45%) из 58 пациентов: у 9 (16%) — полный и у 17 (29%) — частичный.

В нескольких сообщениях описано успешное применение микафунгина у гематологических больных с тяжелым иммунодефицитом и рефрактерным

аспергиллезом. Препарат также был эффективным в качестве терапии спасения у пациентов с ИА, устойчивым к Л-АМВ, однако эти данные следует трактовать с осторожностью из-за систематической ошибки, связанной с публикацией. Не удивительно, что у двоих детей с гемобластомами и аспергиллезом ЦНС лечение микафунгином и другими противогрибковыми препаратами оказалось безуспешным.

Подводя итог, отметим, что данные в основном получены в неконтролируемых исследованиях у пациентов с рефрактерным аспергиллезом, у которых микафунгин применяли в качестве препарата спасения в комбинации с другими противогрибковыми средствами. Данных об эффективности микафунгина в качестве монотерапии для первичного лечения ИА недостаточно. Эффективность микафунгина в сравнении с каспифунгином не известна.

Мукороз и другие редкие микозы

Эпидемиология ИГИ у больных лейкозом продолжает изменяться, при этом возрастает заболеваемость редкими микозами, в частности вызываемыми *Mucorales* spp., *Fusarium* spp., эндемическими грибами и условно-патогенными дрожжевыми грибами не из рода *Candida*, такими как *Trichosporon* spp. *In vitro* микафунгин активен только против мицелиевых форм диморфных грибов, таких как *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffei* и *Sporothrix schenckii*, а в отношении дрожжеподобных форм его активность является более низкой. Как и остальные препараты группы эхинокандинов, клинически он не активен против *Trichosporon* и *Cryptococcus* spp.

Кроме того, отсутствуют данные об активности микафунгина *in vitro* против других клинически значимых условно-патогенных плесневых грибов, не относящихся к *Aspergillus* spp., таких как *Fusarium* и *Zygomycetes* spp. Поэтому не удивительно, что вызванные ими инфекции наблюдались у онкогематологических пациентов, получавших микафунгин с профилактической или лечебной целью. Matsue и соавт. сообщили о 4 случаях диссеминированного трихоспороноза у онкогематологических больных, получавших микафунгин. Только у одного пациента выявлен ответ на лечение вориконазолом с последующей нормализацией количества нейтрофилов. Из 33 пациентов с гемобластомами в 5 клиниках Японии с 1992 по 2007 г. трихоспороноз развился на фоне противогрибковой терапии у 30 (91%), 18 из которых получали микафунгин. Сообщалось также о развитии инфекций, вызванных зигомикетами, *Fusarium* spp./*Blastoschizomyces capitatus* и *Rhodotorula mucilaginosa*, на фоне лечения микафунгином у онкогематологических пациентов после аллогенной ТКМ. При этом комбинация микафунгина и флуконазола была эффективной при диссеминированном бластомикозе. У 58-летнего пациента с подкожной инфекцией, вызванной *Alternaria alternate*, на фоне фебрильной нейтропении и рефрактерного хронического лимфолейкоза комбинированная терапия микафунгином и вориконазолом оказалась неэффективной.

Летальный исход наступил у 8 онкогематологических больных с подтвержденным мукорозом, несмотря на лечение микафунгином, амфотерицином В или вориконазолом. Однако Jacobs соавт. со-

общали об излечении гистологически подтвержденного мукороза, развившегося через два года после аутогенной ТКМ у пациента с лейкозом. У этого больного инфекция локализовалась в верхнечелюстной пазухе и была резистентна к лечению Л-АМВ, однако после добавления микафунгина удалось добиться излечения инфекции.

Следует отметить, что помимо ингибиторного и фунгицидного эффекта *in vitro* препараты группы эхинокандинов оказывают иммуномодулирующее действие при всех плесневых инфекциях, кроме *Scedosporium prolificans*. Эхинокандины увеличивают содержание бета-глюкана в клеточной стенке и усиливают повреждение гиф, индуцированное нейтрофилами. Микафунгин, как и другие изучавшиеся препараты этой группы, также оказывал аддитивный эффект с индуцированным нейтрофилами повреждением гиф *A. fumigatus*.

Обобщая вышесказанное, можно заключить, что у онкогематологических больных с тяжелым иммунодефицитом важную роль играют редкие инфекции, вызываемые условно-патогенными грибами. Нужно помнить о возможности развития ИГИ на фоне лечения микафунгином, поскольку он имеет узкий спектр действия. Не следует забывать и о том, что эмпирическое назначение микафунгина или другого препарата группы эхинокандинов может быть ошибочным у пациента с положительным результатом посева крови с целью выявления дрожжевых грибов. Профилактическое назначение эхинокандинов в целом и микафунгина в частности может быть нецелесообразным в клиниках, в которых наблюдается сложная эпидемиология оппортунистических ИГИ.

Выводы и перспективы

Микафунгин — ценное дополнение к арсеналу средств для лечения ИГИ у онкогематологических больных с тяжелым иммунодефицитом. Препарат активен против самых частых у таких пациентов возбудителей грибковых инфекций (*Candida* и *Aspergillus* spp.), но не активен против многих других устойчивых грибов, включая эндемические виды, плесневые грибы (помимо *Aspergillus* spp.) и дрожжевые грибы (за исключением *Candida* spp.), такие как *Cryptococcus* и *Trichosporon* spp. Наиболее убедительные данные касаются его применения для профилактики в период подготовки пациента к ТКМ. Однако может ли микафунгин обеспечить этой группе пациентов столь же хорошее увеличение выживаемости, как флуконазол, пока неизвестно. Имеющиеся данные клинических исследований свидетельствуют в пользу применения микафунгина для лечения кандидемии и ИК. Однако относятся ли они к пациентам с гемобластомами, неизвестно, так как среди участников этих исследований количество пациентов с гемобластомами было небольшим. Результаты открытых несравнительных клинических исследований показали, что микафунгин эффективен в качестве резервной терапии при рефрактерном ИА, в основном в комбинации с другими противогрибковыми препаратами. Необходимы хорошо организованные проспективные исследования эффективности микафунгина в качестве монотерапии и в комбинации с другими препаратами для лечения ИГИ, особенно вызванных плесневыми грибами, у пациентов с гемобластомами.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Gamaletsou M.N. et al. Micafungin in haematology. *Mycoses*. 2012; 55 (suppl. 1): 13-23. doi: 10.1111/j.1439-0507.2011.02113.x

Подготовила Елена Терещенко



Микамин – единственный эхинокандин, зарегистрированный* для профилактики кандидоза** у гематологических больных¹⁻³



1. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу МІКАМІН UA/12073/01/02 Наказ МОЗ № 1389 від 22.12.2016р.
2. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу КАНСИДАЗ UA/2841/01/02 Наказ МОЗ №732 від 30.06.2017 р.
3. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЕРАКСИС UA/12190/01/01 Наказ МОЗ №627 від 09.06.2017р.

* По состоянию на ноябрь 2018 года

** У пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток или больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов <500/мкл) в течение 10 дней и более

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 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 до 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 мкг/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 утворення декількох сполук; з них М-1 (катехолова похідна), М-2 (метоксипохідна М1) і М-5 (утворюється в результаті гідроксилювання 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, гідроксилювання 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 введення 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/фармакокінетики 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 тканих ЦНС. Популяційне моделювання фармакокінетики свідчить, що доза 10 мг/кг дітям віком до 4 місяців достатня для досягнення цільової експозиції для лікування інфекції 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 стовбурових 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.

Протипоказання.

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 комбінації з Мікаміном, необхідний моніторинг щодо токсичного впливу сиролімусу, ніфедипіну або ітраконазолу. У разі необхідності, слід знизити дозу казаних 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 (ГАН) і печінково-клітинних пухлин. Можливий поріт утворення пухлин у тварин знаходиться приблизно в діапазоні клінічної експозиції. Значущість цього факту при лікуванні людей не можна виключити. Під час лікування мікафунгіном необхідний ретельний моніторинг функції печінки. Для того щоб звести до мінімуму ризик адаптивної регенерації і 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 передпухлинні 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 анафілактоїдні реакції, включаючи шок. Якщо такі реакції виникнуть, інфузію мікафунгіну необхідно припинити і призначити належне лікування.

Повідомлялись про тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-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 відмічалась 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 продовжен-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 центрального 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 застосован-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 інфузійним розчином, 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 дозольмітуючу токсичність. Зарєстрований спонтанний випадок, коли новонароджений дитини 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 несприйнятлива 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-лин