

P. Manzoni, M. Mostert, E. Castagnola

Оновлені дані щодо лікування інфекцій, викликаних грибами роду *Candida* у недоношених немовлят

Недоношені новонароджені, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), мають високий ризик грибкового та бактеріального зараження. Такий ризик наявний через ослаблений імунітет і необхідність протягом тривалого часу отримувати агресивне лікування, яке може посилити ріст, розмноження та поширення грибів.

В основі механізмів зараження грибами роду *Candida* у новонароджених є адгезія, утворення поверхневих абсцесів, інвазія збудника в глибокі тканини та формування мікроабсцесів у внутрішніх органах. Оскільки адгезія вважається ключовим фактором колонізації грибами, а колонізація є необхідною складовою поширення збудників в організмі, очевидно, що запобігання колонізації/адгезії грибів роду *Candida* у недоношених новонароджених відіграє вирішальну роль у зменшенні частоти грибкових захворювань.

У ВІТ недоношені новонароджені мають низку специфічних факторів ризику колонізації та поширення кандидозної інфекції. Переважна більшість системних грибкових інфекцій (СГІ), які виникають у недоношених дітей, викликані грибами роду *Candida* і мають нозокоміальне походження [1]. Грибкові інфекції, які передаються вертикальним шляхом (від матері) та спричинені грибами іншого роду, у доношених новонароджених є рідкістю. До 16,5% усіх новонароджених з ускладненими захворюваннями черевної порожнини, що потребують оперативного втручання, можуть бути уражені кандидозною інфекцією [2], у 44% випадків гриби роду *Candida* спричиняють перитоніт [3].

У неонатології поширена думка, що інвазивні грибкові інфекції серед новонароджених насправді є рідкісним явищем, про це свідчать багато публікацій. Наприклад, проведене у 2004 р. опитування показало, що у Великій Британії захворюваність на СГІ становить близько 1% при дуже низькій масі тіла (ДНМТ) при народженні у немовлят (<1500 г) і 2% — при екстремально низькій масі тіла (ЕНМТ) при народженні (<1000 г) [4].

Однак чи наявні статистичні дані, які відображають реальну захворюваність на СГІ, не відомо. По-перше, рівень захворюваності на СГІ у різних країнах може кардинально відрізнятися. Однією з причин є те, що кількість недоношених немовлят, які перебувають на реабілітації, і догляд за ними у різних ВІТ можуть відрізнятися, що впливає на епідеміологію СГІ. Установи, які дотримуються політики «не реанімувати» недоношених дітей з ЕНМТ або відправляти їх до інших центрів одразу після народження, можуть мати, як наслідок, нижчі показники захворюваності. Наприклад, у Національному інституті здоров'я та захворювань дитини США було проведене опитування, яке включало 13 ВІТ третього рівня; середня кількість випадків СГІ у них склала 9% з коливанням від 2 до 28% [5].

Інфекції, спричинені грибами роду *Candida*, мають тіснішу кореляцію з малим гестаційним віком, ніж з низькою масою тіла при народженні. Крім того, слід враховувати можливість проникнення збудника не лише у кров, а й у сечу, перитонеум та центральну нервову систему (ЦНС), що часто не враховується при обстеженні пацієнта. Якщо брати до уваги присутність інфекції у сечі та ЦНС, а не лише у крові, рівень захворюваності зростає на 50-80% [6]. Слід зазначити, що майже у 50% випадків кандидемії виділити збудника не вдається, хоча наявні клінічні прояви інфекції. Для культурального дослідження у дітей до 2 років потрібно брати щонайменше 2-4 мл крові. У цих умовах чутливість методу з виявлення *Candida* становить не більше 50-75% [7]. Тому загальна частота використання системної протигрибкової терапії приблизно втричі вища, ніж верифікованой кандидозної інфекції у крові недоношених немовлят з ДНМТ.

Слід також зауважити, що показники відрізняються у різних ВІТ залежно від хірургічної активності, а також наявних підходів до антибіотикотерапії і, можливо, практики вигодовування. Фактичний рівень інфекції відображає реальну частоту колонізації. Саме тому структуровані стратегії моніторингу стану колонізації можуть дати корисну інформацію щодо ідентифікації тих пацієнтів, які перебувають у групі ризику прогресування хвороби до системної інфекції. Частота колонізації збудниками роду *Candida* у пацієнтів ВІТ становить 10-60% від усіх госпіталізованих немовлят, але знову такі слід зважати на їх велику розбіжність.

Важливо мати достовірну інформацію про стан колонізації новонароджених у ВІТ, оскільки у літературі неодноразово показано, що пацієнти з різною колонізацією мають різний ризик розвитку інвазивного захворювання. Це залежить від кількох факторів: індивідуальних особливостей пацієнта, ступеня тяжкості основного захворювання, особливостей колонізації. Призначення антибіотиків та кортикостероїдів сприяє поширенню грибкової інфекції. Доведено, що застосування антибіотиків широкого спектра дії, особливо цефалоспоринових третього покоління, асоціюється з колонізацією та зараженням грибами роду *Candida* [8]. В експериментальних умовах виявлено, що одночасне лікування антибіотиками та кортикостероїдами посилює інтенсивність колонізації та системного поширення грибкових збудників [9].

Біоплівки

Недоношені новонароджені у ВІТ потребують тривалого застосування допоміжного обладнання (зондів, катетерів тощо) через неможливість перорального харчування, а також необхідність комплексного внутрішньовенного лікування. Це призводить до підвищеного ризику грибкової колонізації: збудники, як правило, прилипають до ендотелію судин і поверхні допоміжного обладнання, утворюючи біоплівки, які можуть стати резервуаром інфекції, сприяючи її подальшому системному поширенню.

Біоплівки складаються з дріжджів і гіфів, вбудованих у позаклітинну матрицю, загальною характеристикою якої є щільне прилягання гриба до тромбінового слизу з довготривалим утворенням вегетацій, від яких можуть відриватися септичні тромби. У біоплівках грибкові колонії захищені від імунної системи та протигрибкових препаратів завдяки зовнішньому слизу. Флуконазол — препарат, який найчастіше застосовують як протигрибковий засіб у новонароджених, погано діє або взагалі не діє на біоплівки.

У недоношених новонароджених грибкові біоплівки можуть призводити до поширення інфекції по органах і системах. Коли септичний тромб відривається від біоплівки та рухається по кровоносному руслі, уражатися може будь-який орган. Найчастіше це очі, нирки та верхні сечовидільні шляхи, ЦНС, печінка та селезінка, кістки.

Ефективна профілактика замість субоптимального лікування

Протигрибкове лікування (навіть якщо воно раннє, ефективне та цілеспрямоване) не запобігає розвитку неврологічних ускладнень [11]. Нейрокогнітивні та нейросенсорні прояви у дітей віком 18 місяців, які отримували лікування проти СГІ у ВІТ, є набагато тяжчими, незважаючи на повне одужання. Тому проведення специфічної протигрибкової профілактики має стати оптимальною стратегією, особливо для таких вразливих груп пацієнтів, як новонароджені з ДНМТ.

Важливо запобігати горизонтальній передачі інфекції у ВІТ шляхом впровадження заходів боротьби з інфекцією [12, 13], проводити профілактику вертикальної передачі інфекції під час вагітності, контролювати застосування центральних венозних катетерів і препаратів (цефалоспоринових третього покоління, карбапенемів, блокатори H₂-гістамінових рецепторів), які потенційно можуть сприяти поширенню грибкової інфекції.

Специфічну профілактику інфекції можна проводити протигрибковими засобами для перорального використання, такими як ністатин, або прийомом деяких штамів пробіотиків, бичачого лактоферину чи внутрішньовенним/пероральним введенням флуконазолу [14]. Усі ці препарати діють на різних рівнях та спрямовані лише на певний вид колонізації.

Пробіотики родини лактобактерій (*L. rhamnosus* GG, *L. reuteri* тощо) також діють на ентеральному рівні і є активнішими при колонізації, ніж при системній інфекції [15]. Бичачий лактоферин не впливає на частоту колонізації грибами роду *Candida*, але знижує швидкість її прогресування до системного поширення [17]. Ністатин, введений перорально, діє на ентеральному рівні і не запобігає системному поширенню інфекції.

Результати 11 досліджень засвідчили, що застосування флуконазолу в разовій дозі 3-6 мг/кг (внутрішньовенно або перорально) 2 рази на тиждень сприяло зменшенню частоти інвазивних інфекцій, спричинених *Candida*, у немовлят з масою тіла <1000 г на 91% (p=0,0004) і у немовлят з масою тіла <1500 г — на 85% (p<0,0001). Летальність від кандидозної інфекції була практично ліквідована (p=0,006) — зниження смертності становило 96% [19].

Сьогодні використання флуконазолу для профілактики грибкової інфекції має рівень доказовості А1. Препарат ефективніший за ністатин (80-90% порівняно з 50-60%), безпечний для застосування у немовлят з масою тіла <1000 г, має нижчу вартість та може бути призначений усім немовлятам у групі ризику з масою тіла <1000 г [10, 20].

Основні моменти протигрибкового лікування у недоношених дітей

1. Кожне недоношене немовля з мікробіологічними чи клінічними проявами інвазивного кандидозу слід розглядати як пацієнта з дисемінацією інфекції.

2. Непрямі діагностичні тести (наприклад, визначення 1-3-β-D-глюкану) для потреб неонатології ще не схвалені для клінічного використання.

3. Існують дві стратегії протигрибкового лікування: цільова терапія та емпіричне/превентивне/діагностичне лікування. Лікування проводять за наявності переконливих клінічних доказів хвороби чи факторів ризику.

4. Інформація про місцеву епідеміологічну та екологічну ситуацію щодо грибкової інфекції має вирішальне значення для вибору терапевтичної стратегії.

5. Гематоенцефалічний бар'єр у немовлят ще недорозвинутий, тому існує ймовірність виникнення кандидозного менингоенцефаліту.

6. Рекомендоване визначення статусу колонізації.

7. Обов'язково потрібно перевірити центральний венозний катетер на можливість формування біоплівки.

8. Необхідно оцінити та виключити можливу локалізацію інфекції в органах-мішенях, від чого буде залежати вибір і тривалість терапії.

9. Важливо розглянути попередній вплив протигрибкової профілактики, якщо така була, і вибрати протигрибковий препарат іншого класу.

Враховуючи вищесказане, оптимальною стратегією лікування є проведення тривалої терапії сильнодійним фунгіцидним препаратом для зниження ризику дисемінації. Можна застосувати флуконазол у високих дозах, амфотерицин чи мікафунгін — залежно від резистентності та наявності біоплівок.

Мікафунгін сьогодні є єдиним затвердженим Європейським медичним агентством препаратом для застосування у немовлят, який найбільш ефективно діє на біоплівку. Нині доступні достовірні докази, які стосуються фармакокінетики, фармакодинаміки, переносимості, ефективності та безпеки застосування мікафунгину у немовлят [38].

Амфотерицин Б залишається ефективною альтернативою і є препаратом вибору другої лінії через недостатній обсяг інформації про застосування у немовлят, а також його високу токсичність. Оскільки існує чітка залежність між рівнем смертності у стаціонарі та початком протигрибкової терапії, фунгіцидну терапію слід розпочинати негайно. Затримка терапії на менше ніж 12 год призводить до зростання смертності на 10%, а на понад 24 год — на 30%.

Стратегії лікування СГІ у немовлят

1. Емпірична терапія (за припущення СГІ) базується на врахуванні наявних факторів ризику, клінічних ознак, статусу колонізації та імовірної наявності антигенів у сироватці крові. Препаратами вибору є мікафунгін у дозі 7-10 мг/кг маси тіла на добу, або флуконазол у початковій дозі 25 мг/кг зі зниженням її до 12 мг/кг на добу (якщо попередньо не був застосований для профілактики), або ліпосомальний амфотерицин Б по 2,5-7,0 мг/кг на добу, або амфотерицин Б деоксихолат у дозі 1 мг/кг на добу. Тривалість терапії не довше ніж 10-14 днів.

2. Цільова терапія (у разі задокументованого факту наявності СГІ) включає: вибір препарату (мікафунгін 7-10 мг/кг на добу або амфотерицин Б); видалення центрального венозного катетера при першій можливості; хірургічне лікування у разі потреби. Тривалість емпіричної терапії — 10-14 днів. Тривалість таргетного лікування ізольованої кандидемії становить 14 (21) днів після останнього позитивного результату аналізу крові. Локалізована інфекція потребує лікування від 6 тижнів до 1 року залежно від місця ураження.

Висновки

Запобігання колонізації та/або поширенню грибів роду *Candida* є найкращою стратегією уникнення СГІ у новонароджених з низькою масою тіла. Цієї мети можна досягти шляхом дотримання гігієни, використання пробіотиків, харчових імуномодулювальних добавок або застосування низьких доз флуконазолу. За наявності факторів ризику СГІ, клінічних ознак кандидозної інфекції та етіології колонізації необхідно розпочати емпіричну протигрибкову терапію. У разі підтвердженої інфекції слід призначити цільове лікування, бажано фунгіцидним засобом, який проходить через гематоенцефалічний бар'єр або досягає терапевтичних концентрацій у можливих місцях локалізації грибів роду *Candida*. При веденні новонароджених з СГІ обов'язковим є видалення центрального венозного катетера.

Стаття друкується в скороченні.

Manzoni P. et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 0: F1-F6.
doi: 10.1136/archdischild-2012-303350.

Переклала з англ. Ольга Мигалатюк

МІКАМІН®

ЄДИНИЙ

ехінокандин, що зареєстрований* для профілактики кандидозу** у гематологічних хворих¹⁻³



МІКАМІН®
мікафунгін

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу МІКАМІН (MYCAMINE®)

Склад. Діюча речовина: мікафунгін; 1 флакон містить 50 або 100 мг мікафунгін (у формі мікафунгін натрію).

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

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Антимікотичні засоби для системного застосування. Код АТХ J02A X05.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Мікафунгін проявляє фунгіцидну активність проти грибів роду *Candida* і чинить виражену фунгістатичну дію проти *Aspergillus* spp.

Фармакокінетика. Абсорбція. Мікамін – лікарський засіб, що вводиться внутрішньовенно. Фармакокінетика лінійна в діапазоні добових доз від 12,5 до 200 мг і від 3 до 8 мг/кг маси тіла.

Діти. Кліренс залежав від маси тіла. Середні величини кліренсу, скоригованого за масою тіла, у дітей молодшого віку (4 місяці – 5 років) були в 1,35 раза вищі, а у дітей віком від 6 до 11 років – в 1,14 раза вищі.

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 гемопоетичних стовбурових клітин або у яких прогнозується нейтропенія (кількість нейтрофілів <500/мкл) протягом 10 днів або більше.

Діти (включаючи немовлят) віком до 16 років:

- лікування інвазивного кандидозу;
- профілактика інфікування збудником *Candida* у пацієнтів, яким проводиться аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин або у яких прогнозується нейтропенія (кількість нейтрофілів <500/мкл) протягом 10 днів або більше.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами й інші види взаємодій. Мікафунгін має низький потенціал взаємодії з лікарськими засобами, що метаболізуються за участю CYP3A.

При одночасному застосуванні мікафунгін і амфотерицину В дезоксиколату на 30% збільшується дія амфотерицину В дезоксиколату.

Особливості застосування. Лікування мікафунгіном може супроводжуватися значним погіршенням функції печінки (збільшення рівня АЛТ, АСТ або загального білірубину у понад 3 рази від верхньої межі норми) як у здорових добровольців, так і у хворих.

Спосіб застосування та дози. Слід дотримуватись офіційних настанов щодо застосування протигрибкових лікарських засобів.

Режим дозування препарату Мікамін залежить від маси тіла пацієнта.

Передозування. У клінічних дослідженнях дорослим пацієнтам застосовували добову дозу до 8 мг/кг (максимальна сумарна доза – 896 мг), жодних повідомлень про дозозлімітуючу токсичність не було. Даних щодо передозування мікафунгін не має.

Побічні реакції. Профіль безпеки мікафунгін вивчали за участю 3028 пацієнтів, що приймали цей препарат під час клінічних досліджень. У таблиці подано побічні реакції за класифікацією MedDRA (розподілено за частотою в порядку зменшення тяжкості).

Системні органи	Часті (>1/100, <1/10)	Нечасті (>1/1000, <1/100)	Рідкісні (>1/10 000, <1/10000)	Частота невідома
З боку крові	Лейкопенія, нейтропенія, анемія	Панцитопенія, тромбоцитопенія, еозинфілія, гіпоальбумінемія	Гемолітична анемія, гемоліз	Дисемінована внутрішньосудинна коагуляція
З боку серця		Тахікардія, відчуття серцебиття, брадикардія		
Судинні розлади	Флебіт	Артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія		Шок
З боку печінки і жовчовивідних шляхів	Підвищення рівнів лужної фосфатази, АСТ, АЛТ, білірубину	Печінкова недостатність, жовтяниця, холестаз, збільшення печінки, гепатит		Гепатоцелюлярні ураження, включаючи летальні випадки

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МІКАМІН, UA/12073/01/02, наказ МОЗ № 1270 від 06.07.2018 р. <http://www.driz.com.ua/>

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕРАКСИС, UA/12190/01/01, наказ МОЗ № 627 від 09.06.2017 р. <http://www.driz.com.ua/>

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КАНСИДАЗ, UA/2841/01/02, наказ МОЗ № 732 від 30.06.2017 р. <http://www.driz.com.ua/>

*Станом на листопад 2019 р.

**У пацієнтів після аlogenної трансплантації стовбурових клітин або хворих, у яких прогнозується нейтропенія (кількість нейтрофілів <500/мкл), протягом 10 днів і більше.

З боку нирок та сечовивідних шляхів		Підвищення рівня креатиніну, сечовини у сироватці крові		Порушення функцій нирок, гостра ниркова недостатність
-------------------------------------	--	---	--	---

Застосування у період вагітності або грудного вигодовування. Відсутні дані щодо застосування препарату Мікамін у вагітних.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Дослідження впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводилися.

Термін придатності – 3 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник: «Астеллас Ірланд Ко. Лтд.», Ірландія.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. «Астеллас Ірланд Ко. Лтд.»: Кіллогрлін, Ко. Керрі, Ірландія / Astellas Ireland Co. Ltd.: Killorglin, Co. Kerry, Ireland).

Інформацію наведено у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо медичного лікарського засобу Мікамін міститься в інструкції для медичного застосування (затверджена наказом МОЗ України № 1270 від 06.07.2018; Р.П. № UA/12073/01/01, Р.П. № UA/12073/01/02).

«Астеллас» не рекомендує застосовувати препарати компанії способами, що відрізняються від описаних в інструкції для медичного застосування.

Перед призначенням препарату Мікамін слід уважно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування (доступна на www.driz.com.ua/).

У разі виникнення побічних ефектів або скарг на якість препарату просимо надсилати інформацію до представництва «Астеллас Фарма Європ Б. В.» за адресою: 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41; тел.: (044) 490-68-25, факс: (044) 490-68-26.



ТОВ «Астеллас Фарма»,
Україна, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13,
корпус 7-В, офіс 41.

Є ПРОТИПОКАЗАННЯ. ПЕРЕД ПРИЗНАЧЕННЯМ ОЗНАЙОМТЕСЯ З ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Інформація у цьому матеріалі призначена лише для фахівців охорони здоров'я з розповсюдженням на спеціалізованих заходах та у медичній пресі.