

ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ ПРИ ТЯЖЁЛЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ (ГРИППЕ И COVID-19)

Н.Н. Климко, О.В. Шадривова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

Invasive aspergillosis a complication severe respiratory viral infections (influenza and COVID-19)

N.N. Klimko, O.V. Shadrivova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Инвазивный аспергиллез — жизнеугрожающее осложнение у больных тяжелым гриппом и COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Факторы риска развития инвазивного аспергиллеза — транзиторная иммуносупрессия, связанная с тяжелым гриппом и COVID-19, а также применение глюкокортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов. При наличии факторов риска, предполагаемых клинических и радиологических признаков инвазивного аспергиллеза необходимо выполнение бронхоскопии и исследование материала, полученного из нижних отделов респираторного тракта: тест на галактоманнан, микроскопия с окраской калкофлюром белым и посев на среду Сабуро. Препаратами выбора для лечения инвазивного аспергиллеза у больных тяжелым гриппом и COVID-19 являются вориконазол или изавуконазол. Альтернативные препараты — липосомальный амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В и каспофунгин. Возможно проведение комбинированной терапии. Для успешной терапии необходимо контроль основного заболевания и устранение или снижение выраженности факторов риска.

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, *Aspergillus* spp., COVID-19, CAPA (COVID-19-associated pulmonary aspergillosis).

Введение

Инвазивный аспергиллез (ИА) — обусловленная *Aspergillus* spp. жизнеугрожающая инфекция, хорошо известное осложнение интенсивной цитостатической и иммуносупрессивной терапии, а также трансплантации органов и тканей. Однако в последние годы отмечено увеличение частоты возникновения ИА у больных без типичных факторов риска, в том числе пациентов с тяжелым гриппом и COVID-19, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1–3]. Установлено, что связанная с тяжелым гриппом и COVID-19 транзиторная иммуносупрессия, а также применение глюкокортикостероидов (ГКС) и иммуносупрессоров повышают восприимчивость пациентов к бактериальным и грибковым суперинфекциям, включая ИА [4–6].

Abstract

Invasive aspergillosis is a life-threatening complication in patients with severe influenza and COVID-19 in intensive care units. Risk factors for the invasive aspergillosis development are transitory immunosuppression associated with severe influenza and COVID-19, as well as the use of glucocorticosteroids and immunosuppressive therapy. In the presence of risk factors, suspected clinical and radiological signs of invasive aspergillosis, bronchoscopy and examination of material from the lower respiratory tract are necessary: test for galactomannan, microscopy with white calcofluor staining and inoculation on Sabouraud agar medium. Voriconazole or are recommended as first-line treatment for invasive aspergillosis in patients with severe influenza and COVID-19. Amphotericin B Liposomal, Amphotericin B Lipid Complex, and Caspofungin are the alternative options for the invasive aspergillosis treatment. Combination therapy is possible. It is necessary to control the underlying disease with eliminate or reduce the severity of risk factors.

Key words: invasive aspergillosis, *Aspergillus* spp., COVID-19, CAPA.

Впервые случаи развития ИА у больных тяжелым гриппом были описаны в 1950-х гг., крупная когорта таких больных была зарегистрирована в течение сезонов гриппа H1N1 2009–2011 гг. В дальнейших исследованиях была показана высокая частота ИА у больных тяжелым гриппом в ОРИТ, особенно при развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [7–10].

Как и тяжелый грипп, COVID-19 приводит к повреждению легочного эпителия, нарушению мукоцилиарного клиренса и иммунной дисфункции с нарушением регуляции иммунного ответа [4] coronavirus disease-19 (COVID-19). Проведенные исследования показали высокую частоту ИА у находящихся на лечении в ОРИТ пациентов с COVID-19, особенно при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Частота ИА у интубированных пациентов может превышать 20% [2, 8]. Учитывая, что примерно у 5% больных COVID-19 развивается требующая интенсивной терапии дыхательная недостаточность, проблема COVID-ИА становится все более актуальной.

Однако у большинства больных тяжелым гриппом и COVID-19 с предполагаемым ИА не выявляли общепринятые критерии диагностики инвазивных микозов EORTC/MSGERC, 2020 [11]. Это приводило к поздней диагностике ИА, что сопровождалось повышением летальности. В связи с этим в 2020 г. были разработаны рекомендации по диагностике и лечению ИА у больных тяжелым гриппом и COVID-19 [12]. В 2021 г. раздел по диагностике и лечению ИА внесен во Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Версия 12 (21.09.2021) [13]. Основные положения отечественных и международных рекомендаций представлены в данной статье.

Распространенность инвазивного аспергиллеза у больных тяжелым гриппом и COVID-19

Тяжелые респираторные вирусные инфекции не являются «классическими» факторами риска развития ИА. Первые случаи развития ИА на фоне перенесенной острой респираторной вирусной инфекции были описаны в середине XX в. Число публикаций, описывающих клинические случаи тяжелого гриппа, осложненного микотическими заболеваниями легких, значительно выросло в 2009–2011 гг., что связано с вызванной вирусом H1N1 эпидемией.

Проведенные исследования показали, что ИА после гриппа А или В развивается преимущественно у больных в ОРИТ [14, 15]. В зависимости от коморбидных состояний и факторов риска частота ИА у больных тяжелым гриппом в ОРИТ составляет от 2% до 35%. Дополнительные коморбидные состояния — хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая печеночная недостаточность, сахарный диабет, злокачественные новообразования, СПИД, ревматоидный артрит, миастения, хронические заболевания почек и хроническая сердечная недостаточность. Вероятность развития ИА увеличивается при использовании ГКС и иммуносупрессоров до или во время лечения в ОРИТ, трансплантации органов и тканей, длительном (более 5 дней) применении ИВЛ, а также при многократных переливаниях крови и развитии посттрансфузионного гемосидероза. У многих пациентов было несколько из перечисленных фоновых состояний и факторов риска. Установлено, что ИА — статистически достоверный независимый фактор риска развития летального исхода у больных гриппом в ОРИТ. При возникновении

ИА летальность у больных гриппом в ОРИТ увеличивается на 33% [15–17].

Большинство описанных случаев COVID-ИА возникло у пациентов в ОРИТ на фоне применения ГКС, а также биологических иммуносупрессоров (тоцилизумаба и др.), длительной ИВЛ и высоких показателей APACHE II, SOFA. Опубликованные результаты обследований свидетельствуют, что частота COVID-ИА у больных в ОРИТ в среднем составляет 10,7% (варьирует от 1,7% до 26,8%), при использовании ИВЛ — 18–35%. COVID-ИА развивается в среднем на 10-е сутки после поступления в ОРИТ. При развитии COVID-ИА летальность достоверно увеличивается (на 16–28%), без лечения умирают 90–100% пациентов [7, 18, 19]. ИА — статистически достоверный независимый фактор риска развития летального исхода у больных COVID-19 в ОРИТ. Кроме того, возникновение COVID-ИА приводит к увеличению продолжительности лечения в ОРИТ на 10–37 дней [20].

Этиология инвазивного аспергиллеза

Основные возбудители ИА у больных *тяжелым гриппом* и COVID-19 — *A. fumigatus* (33–65%), *A. niger* (25–50%) и *A. flavus* (10–35%), другие (*A. terreus*, *A. nidulans*, *A. versicolor*, *A. calidoustus* и пр.) выделяют значительно реже [21–23].

Следует отметить, что выделить культуру возбудителя удается лишь у 25–50% больных ИА, развившегося на фоне гриппа или COVID-19. При этом определение вида возбудителя ИА имеет клиническое значение. Возбудители ИА чувствительны *in vitro* к вориконазолу, изавуконазолу, позаконазолу, анидулафунгину, каспофунгину и микафунгину, резистентны к флуконазолу. *A. fumigatus* и *A. niger* чувствительны к АмВ, а *A. flavus*, *A. terreus* и *A. nidulans* могут быть резистентны [24, 25].

Факторы риска развития инвазивного аспергиллеза

Основные факторы риска развития ИА у больных гриппом и COVID-19: использование ГКС до и во время лечения в ОРИТ, длительная (более 10 суток) лимфоцитопения ($<1,0 \times 10^9/\text{л}$), мужской пол, декомпенсированный сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), ОРДС, длительная ИВЛ, высокие показатели APACHE II и SOFA, злокачественные новообразования, цитостатическая или иммуносупрессивная терапия до ОРИТ, а также применение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Характерные факторы риска развития COVID-ИА — использование иммуносупрессивных препаратов (ингибиторы IL-1 β и рецептора IL-6, и т.д.), возраст более 62 лет и масса тела более 80 кг. По сравнению с больными гриппом, COVID-19 чаще возни-

кает у мужчин старшего возраста, при использовании иммуносупрессивных препаратов в ОРИТ (тоцилизумаб и т.д.), реже — на фоне применения ЭКМО [7, 12, 19, 26].

Патогенез инвазивного аспергиллеза

Грибы рода *Aspergillus* широко распространены в природе. Люди обычно вдыхают сотни конидий в день, однако у подавляющего большинства людей они не вызывают заболеваний. Развитие инфекционного процесса наступает исключительно у лиц с выраженными нарушениями иммунной защиты. Инфицирование обычно происходит при ингаляции конидий *Aspergillus* spp. с вдыхаемым воздухом. Малый размер конидий (2,5–3 мкм) способствует проникновению возбудителя в альвеолы. Входными воротами для инфекции обычно служат легкие и придаточные пазухи носа. От человека к человеку любые формы аспергиллеза не передаются.

Проводили сравнение образцов аутопсии легких, полученных от пациентов COVID-19 и больных гриппом (H1N1) с ОРДС. При гриппе выявили тяжелое повреждение эндотелия сосудов, а также присутствие внутриклеточного вируса и повреждение клеточных мембран у пациентов, умерших от COVID-19. Отмечали наличие распространенного тромбоза легочных сосудов, наряду со значительно более высокой (в 9 раз, $P < 0,001$) частотой образования микротромбов в альвеолярных капиллярах у пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами с гриппом. Поскольку адгезия и инвазия являются ранним этапом в развитии ИА, повреждение эндотелия, наблюдаемое при тяжелой COVID-19, может играть важную патогенную роль [21, 27, 28].

У больных COVID-19 выявлено уменьшение популяции Т-лимфоцитов и нарушение их функции, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания. Выраженная длительная лимфоцитопения — хорошо известный фактор риска развития ИА у пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями. Анализ факторов риска у больных тяжелым гриппом и COVID-19 показывает, что лимфоцитопения и CD^4 -цитопения, обусловленные как самой вирусной инфекцией, так и применением ГКС и иммуносупрессоров, сопровождаются высокой частотой бактериальных и грибковых суперинфекций, в том числе ИА [3, 4, 20].

Известно, что ГКС влияют практически на все иммунные клетки. Некоторые основные иммуносупрессивные действия ГКС: нарушение созревания и дифференцировки макрофагов; снижение продукции интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли, а также продукции провоспалительных простагландинов и лейкотриенов макрофагами; подавление микробицидной активности активированных макрофагов. ГКС также подавляют адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и нарушают

высвобождение лизосомальных ферментов, респираторный взрыв и хемотаксис к месту инфекции [29].

Таким образом, нарушение локального, клеточного и адаптивного иммунного ответа при тяжелом гриппе и COVID-19 могут быть ведущими факторами развития суперинфекций, в том числе ИА. Нарушение механизмов иммунной защиты способствует прорастанию конидий и проникновению гиф в окружающие ткани с формированием некрозов, микротромбозов и аррозий сосудов, что клинически может проявляться кровотечением. Кроме того, данные изменения могут приводить к гематогенной диссеминации процесса и поражению различных органов и тканей.

Клинические проявления инвазивного аспергиллеза

При тяжелом гриппе ИА развивается преимущественно в первую неделю пребывания в ОРИТ. COVID-ИА возникает в среднем на 8-й (0–30) день после поступления больного в ОРИТ или на 3–8-е сутки после начала ИВЛ. При этом общее состояние больных гриппом тяжелее, в 1-й день ИА у больных COVID-19 показатель SOFA ниже.

При ИА у больных тяжелым гриппом и COVID-19 всегда развивается поражение легких, при гриппе чаще возникает аспергиллезный трахеобронхит [20, 21]. У 5–20% больных наблюдают дальнейшее прогрессирование и развитие диссеминированного ИА с поражением других органов.

Клинические проявления ИА на фоне тяжелого гриппа и COVID-19 неспецифичны и во многом сходны с типичными проявлениями вирусной пневмонии. Наиболее частые клинические симптомы ИА у больных тяжелым гриппом и COVID-19 — устойчивое к применению антибактериальных ЛС повышение температуры тела более 38°C (90–100%) и прогрессирование дыхательной недостаточности (65–100%). Кашель беспокоит 50–80% больных, причем часто без мокроты (сухой). При поражении мелких или крупных сосудов легких развивается кровохарканье (15–36% больных). Иногда при поражении крупного сосуда возможно фатальное легочное кровотечение. Боли в грудной клетке отмечают 10–30% больных [26]. Установлено, что у больных COVID-ИА соотношение PaO_2 к FiO_2 выше.

Аспергиллезный трахеобронхит часто выявляют при ИА у больных гриппом, реже при COVID-ИА. Летальность при аспергиллезном трахеобронхите у больных гриппом достигает 90%, у пациентов с COVID-19 этот показатель ниже.

Наряду с клиническими признаками ИА, могут сохраняться характерные для тяжелого гриппа и коронавирусной инфекции симптомы: миалгии, головные боли, ринорея, боли в горле, аносмия, дисфагия, диарея, боли в брюшной полости.

Гематогенная диссеминация является достаточно частым осложнением у больных ИА на фоне тяжелого гриппа и COVID-19 (до 20%), при этом летальность достигает 90–100%. В клинической картине преобладает развитие полиорганной недостаточности. Возможна диссеминация с поражением кожи (5%), которая проявляется быстро увеличивающимися макуло-папулезными элементами с очагом изъязвления и некроза в центре папулы. В литературе описаны случаи поражения аспергиллами других органов и систем: придаточных пазух носа, ЦНС, почек, печени, щитовидной железы, эндокарда, глазного яблока и т.д. [26].

Общая летальность при тяжелом гриппе и COVID-19 у больных в ОРИТ составляет 20–45%. При возникновении ИА летальность у таких больных достоверно увеличивается, от 36 до 90% у различных категорий пациентов [18, 19, 30].

Рассмотрим сходство и различия инвазивного аспергиллеза ИА у больных тяжелым гриппом и COVID-19.

Сходство:

- высокая частота ИА у больных в ОРИТ;
- фоновые заболевания и большинство факторов риска;
- основные клинические проявления ИА;
- развитие ИА достоверно повышает летальность больных в ОРИТ.

Различия:

- больные COVID-ИА старше;
- COVID-ИА чаще возникает при использовании иммуносупрессоров (тоцилизумаб и т.д.), реже на фоне ЭКМО;
- COVID-ИА развивается позднее после поступления в ОРИТ;
- в 1-й день COVID-ИА показатель SOFA ниже;
- при гриппе чаще возникает аспергиллезный трахеобронхит;

– у больных COVID-ИА соотношение PaO_2 к FiO_2 выше;

– у больных COVID-ИА чаще выявляют низкую концентрацию вориконазола в плазме крови.

Диагностика инвазивного аспергиллеза

Диагностика ИА у больных в ОРИТ далеко не всегда бывает успешной. Результаты аутопсии показали, что у больных в ОРИТ 53–60% случаев ИА не диагностировали при жизни, при этом посмертно ИА чаще выявляли у негематологических пациентов.

У больных тяжелым гриппом и COVID-19 с факторами риска в ОРИТ следует исключить ИА при рефрактерной к адекватной антибактериальной терапии лихорадке ≥ 3 дней или нового эпизода лихорадки после нормализации температуры тела ≥ 2 дней, нарастании дыхательной недостаточности, а также появлении кровохарканья, боли в груди или шума трения плевры [12].

Компьютерная томография (КТ) легких (при невозможности проведения КТ – рентгенография) – обязательный метод диагностики ИА. При КТ легких у больных COVID-ИА выявляют обычно двусторонние (90–100%) очаги консолидации (70%) или деструкции (45%), а также гидроторакс (25%) (рис. 1–3). Эти изменения неспецифичны и могут быть обусловлены как самой COVID-19, так и сопутствующей бактериальной пневмонией. Поэтому только КТ легких недостаточно, чтобы исключить или подтвердить наличие COVID-ИА, необходимо лабораторное подтверждение диагноза.

При наличии клинических признаков поражения придаточных пазух носа или появлении неврологической симптоматики необходимо проведение КТ головы и МРТ головного мозга для исключения наличия очагов диссеминации.

При наличии указанных клинических и радиологических признаков ИА показана фибробронхоскопия (ФБС) с получением БАЛ из пораженно-

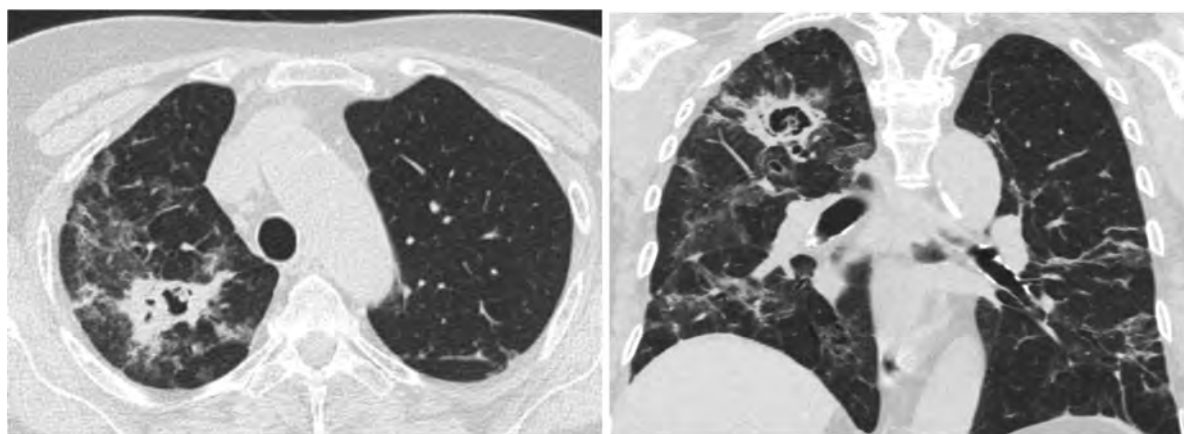


Рис. 1. КТ органов грудной полости пациентки с COVID-ИА. Полости деструкции в верхней доле правого легкого

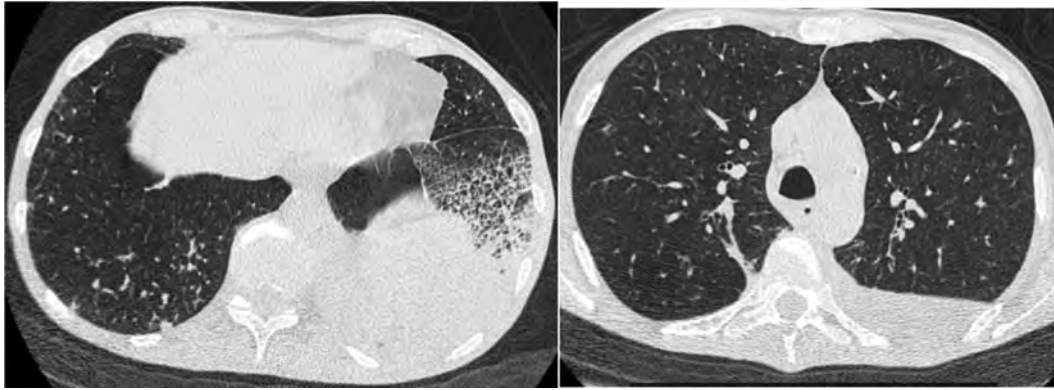


Рис. 2. КТ органов грудной полости пациентки с COVID-ИА и ХОБЛ. В нижней доле левого легкого крупная зона уплотнения по типу консолидации, широко прилежащая к реберной плевре; правосторонний гидроторакс



Рис. 3. КТ органов грудной полости больного COVID-ИА. В обоих легких — фокусы уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»; слева — полость неправильной округлой формы с толстыми стенками и плотным содержимым в ней, окруженная зоной инфильтрации по типу консолидации

го сегмента. Фиброронхоскопия и БАЛ — основа диагностики ИА у пациентов с тяжелым гриппом и COVID-19, позволяет диагностировать аспергиллезный трахеобронхит и собирать оптимальный материал для лабораторного исследования. В настоящее время установлен низкий риск заражения медперсонала при проведении ФБС у больных COVID-19 [12, 31, 32].

При наличии противопоказаний к проведению бронхоскопии возможно повторное получение трахеального аспирата (ТА) или небронхоскопического лаважа (НБЛ), однако диагностическое значение исследования этих субстратов существенно меньше по сравнению с жБАЛ [12].

Микробиологическое исследование БАЛ, НБЛ или ТА должно включать тест на галактотоманнан (ГМ, Platelia *Aspergillus*, Bio-Rad), микроскопию с окраской калькофлюором белым и посев на среду Сабуро.

Определение ГМ в жБАЛ — важнейший метод диагностики ИА у пациентов с тяжелым гриппом и COVID-19. Галактотоманнан — полисахаридный компонент клеточной стенки *Aspergillus* spp. Вне зависимости от вида возбудителя в период его активного роста можно обнаружить ГМ в различных

биосубстратах. Наиболее часто используют двойной иммуноферментный метод (Platelia *Aspergillus*, Bio-Rad). Наличие ГМ оценивают путем определения оптической плотности (ИОП) образца в спектрофотометре. Согласно современным рекомендациям, диагностически значимым является ИОП $\geq 1,0$ в БАЛ и $\geq 0,5$ в сыворотке крови. При ИОП $\geq 1,0$ в БАЛ диагностическая чувствительность теста — 90%, специфичность — 94%.

У больных без нейтропении, включая пациентов с тяжелым гриппом и COVID-19, тест на ГМ в сыворотке крови отличается высокой специфичностью, но низкой чувствительностью. Установлено, что отрицательный результат теста на ГМ в сыворотке крови был у 85% пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-ИА. Определение ГМ в сыворотке крови больных без нейтропении не рекомендовано для диагностики COVID-ИА [12, 33].

Быстрые методы определения ГМ (*Aspergillus* lateral flow device — AspLFD, *Aspergillus* galactomannan lateral flow assay — Asp GM LFA) могут быть эффективны при диагностике ИА у пациентов с тяжелым гриппом и COVID-19. В нашей стране AspLFD и Asp GM LFA пока не зарегистрированы.

Новый метод диагностики ИА — полимеразная цепная реакция (ПЦР), при котором определяют ДНК *Aspergillus* в жБАЛ и сыворотке крови. У онкогематологических пациентов существующие методы ПЦР диагностики ИА показали достаточно высокую диагностическую чувствительность (67–100%) и специфичность (55–95%). У больных тяжелым гриппом и COVID-19 данный метод диагностики ИА изучен недостаточно. В нашей стране стандартизированный метод ПЦР диагностики ИА пока не зарегистрирован.

Применение окраски калькофлуором белым повышает эффективность микроскопии при диагностике ИА. Окрашенный препарат микроскопируют с использованием иммерсионной системы микроскопа ($\times 900$, окуляр $\times 10$, объектив $\times 90$). Характерным признаком ИА является выявление при микроскопии БАЛ, ТА, НБА и биопсийного материала септированного мицелия, ветвящегося под углом 45° .

При выявлении возбудителя в культуре необходимо определить его вид, поскольку это важно для назначения адекватной противогрибковой терапии. Эффективный метод определения вида *Aspergillus* — MALDI-TOF MS.

При гистологическом исследовании необходимо использовать окраску по Грокотту, PAS, гематоксилином и эозином. В материале из очага поражения обнаруживают некротизированные абсцессы и инфаркты, воспалительную инфильтрацию. Гифы *Aspergillus* spp. 2,5–4,5 мкм в диаметре разрастаются радиально от центрального фокуса в виде «кустарника». Характерно дихотомическое (Y-образное) ветвление под углом 45° . Гифы возбудителей мукормикоза значительно шире (5–25 мкм), несептированные и ветвятся под прямым углом. В гистологических препаратах *Aspergillus* spp. трудно отличить от возбудителей гистоплазмоза (*Fusarium*, *Acremonium*, *Scedosporium* spp. и др.), поэтому для идентификации возбудителя необходимо его выделение в культуре.

Критерии диагностики инвазивного аспергиллеза

Критерии диагностики инвазивных микозов были впервые опубликованы в 2002 г. Эксперты EORTC/MSGERC предложили классифицировать инвазивный микоз как «доказанный», «вероятный» и «возможный» в зависимости от наличия диагностических критериев у гематологических и онкологических больных. Данные критерии были модифицированы в 2008 и 2020 гг. [11, 34].

У любых категорий больных «доказанный» ИА определяют при подтверждении микоза гистопатологическим методом и/или методом ПЦР, или прямой микроскопией тканей с обнаружением морфологически сходных с *Aspergillus* spp. элементов грибов, при наличии признаков инвазивного роста

с сопутствующим повреждением тканей и/или при выделении *Aspergillus* spp. при посеве стерильного в норме материала от больного (биоптат, СМЖ и пр.). Даже при диссеминированном ИА возбудителя очень редко выделяют при посеве крови. Следует отметить, что получить материал из очага поражения не всегда возможно, а указанное лабораторное подтверждение диагноза требует времени, специального оборудования и подготовленных специалистов. Поэтому у любых категорий больных «доказанный» ИА диагностируют значительно реже, чем «вероятный» и «возможный». Например, по данным многоцентрового исследования, у больных COVID-19 «доказанный» ИА составил 10%, «вероятный» — 73%, а «возможный» — 17%.

«Вероятный» ИА по критериям EORTC/MSGERC характеризуется совокупностью факторов риска, характерных КТ (МРТ) признаков микотического поражения легких и других органов, положительных данных серологического исследования и/или обнаружения характерного мицелия или получения культуры *Aspergillus* spp. при исследовании БАЛ, мокроты и другого нестерильного материала от больного. «Возможный» ИА по критериям EORTC/MSGERC характеризуется совокупностью факторов риска, характерных КТ(МРТ)-признаков микотического поражения легких и других органов, без лабораторного подтверждения диагноза.

Однако у большинства больных тяжелым гриппом и COVID-19 применение критериев EORTC/MSGERC не позволяет диагностировать «вероятный» и «возможный» ИА. Поэтому в 2020 г. были разработаны и опубликованы критерии диагностики ИА у больных тяжелым гриппом и пациентов с COVID-19.

Например, диагноз «вероятного» COVID-ИА устанавливают при наличии клинических и радиологических признаков, положительных результатов теста на ГМ (сыворотка крови — индекс оптической плотности (ИОП) $> 0,5$, БАЛ — ИОП $> 1,0$) и/или микроскопии и/или посева БАЛ. Диагноз «возможного» COVID-ИА устанавливают при наличии клинических и радиологических признаков, положительных результатов теста на ГМ в НБА или ТА (ИОП $> 1,0$ при повторном определении) и/или микроскопии и/или посева НБА или ТА.

Критерии диагностики аспергиллезного трахеобронхита — сочетание бронхоскопических признаков язвенного трахеобронхита с выявлением возбудителя при микроскопии, посеве или гистологическом исследовании материала из очага поражения.

Критерии диагностики аспергиллезного синусита — сочетание радиологических признаков синусита с выявлением возбудителя при микроскопии, посеве или гистологическом исследовании материала из пораженной пазухи.

Важно понимать, что все указанные категории ИА («доказанный», «вероятный» или «возможный») являются показанием для проведения лечения в полном объеме у любых категорий больных. Различие указанных категорий ИА следует учитывать при проведении клинических исследований.

Лечение инвазивного аспергиллеза

Летальность больных ИА на фоне тяжелого гриппа и COVID-19 в среднем составляет 50%, без антимикотической терапии умирают 90 – 100% пациентов.

Лечение ИА состоит из антифунгальной терапии, устранения или снижения выраженности факторов риска и хирургического удаления пораженных тканей [24, 25].

Ранняя антифунгальная терапия — обязательное условие успешного лечения ИА. Антифунгальная терапия может быть начата сразу после бронхоскопии до получения результатов лабораторного исследования БАЛ. Если результаты теста на ГМ и микроскопия БАЛ отрицательны, терапию следует отменить.

В настоящее время для лечения ИА используют следующие группы антимикотиков: триазолы (вориконазол, изавуконазол, позаконазол), полиены (липосомальный амфотерицин В — лАмВ и липидный комплекс амфотерицина В — лк-АмВ) и эхинокандины (каспофунгин).

Согласно отечественным и международным рекомендациям, препараты выбора для лечения ИА у больных тяжелым гриппом и COVID-19 — вориконазол (в/в 2×6 мг/кг в 1-е сутки, затем 2×4 мг/кг/с) и изавуконазол (в/в 3×200 мг в 1 – 2-е сутки, затем 200 мг/с). По сравнению с вориконазолом, изавуконазол отличается более широким спектром активности, меньшей частотой побочных эффектов (в частности, гепатотоксичности) и лекарственных взаимодействий. Кроме того, в отличие от вориконазола и липидных форм АмВ, изавуконазол можно безопасно применять внутривенно у пациентов с нарушением функций почек. Эти особенности изавуконазола следует учитывать при лечении ИА у больных в ОРИТ. После стабилизации состояния пациента возможно п/о применение этих ЛС. При использовании вориконазола показан мониторинг его концентрации в плазме.

Альтернативные ЛС (липосомальный АмВ в/в 3–5 мг/кг/с, липидный комплекс АмВ в/в 5 мг/кг/с и каспофунгин в/в 70 мг в день 1, затем 50 мг/с) назначают при непереносимости вориконазола и изавуконазола или риске значимых лекарственных взаимодействий. Липосомальный АмВ или липидный комплекс АмВ рекомендованы для стартовой терапии ИА, вызванного резистентными к вориконазолу и изавуконазолу *Aspergillus* spp. Монотерапия каспофунгином не рекомендована для старто-

вого лечения ИА, обычно каспофунгин применяют в комбинации с азолом или полиеном.

Комбинированную терапию можно использовать при тяжелом течении ИА или сочетании ИА с другими инвазивными микозами.

Итраконазол и АмВ деоксихолат не рекомендованы для лечения ИА у больных тяжелым гриппом и COVID-19 [12].

КТ-оценку эффекта антифунгальной терапии при отсутствии быстрого ухудшения состояния следует проводить на 7-е сутки; при неэффективности начального лечения применяют альтернативные препараты или комбинации антимикотиков с разными механизмами действия.

Устранение или снижение выраженности факторов риска достигается успешным лечением основного заболевания, коррекцией лимфоцитопении и нейтропении, а также отменой или снижением избыточной дозы стероидов или иммуносупрессоров и пр.

Хирургическое лечение. Основное показание для лобэктомии или резекции пораженного участка легкого — высокий риск легочного кровотечения (выраженное кровохарканье, расположение очагов поражения вблизи крупных сосудов). При аспергиллезе ЦНС удаление или дренирование очага поражения достоверно повышает вероятность выживания больного. Кроме того, получение материала из очага поражения может способствовать установлению диагноза.

Лечение продолжают до исчезновения клинических, КТ и лабораторных признаков ИА, а также завершения периода выраженной иммуносупрессии. Средняя продолжительность лечения до стабилизации состояния больного составляет 20 дней, достижения полной ремиссии — 60 дней.

Заключение

Инвазивный аспергиллез — распространенное осложнение у больных тяжелым гриппом и COVID-19 в ОРИТ. Необходимы настороженность врача, а также знание факторов риска, клинических и радиологических признаков инвазивного аспергиллеза у больных тяжелым гриппом и COVID-19 в ОРИТ.

При наличии факторов риска, предполагаемых клинических и радиологических признаков инвазивного аспергиллеза необходимо получение материала из нижних отделов респираторного тракта с помощью бронхоскопии с БАЛ; возможно проведение КТ-биопсии, если предполагаемая польза превышает риск.

Микробиологическое исследование материала из нижних отделов респираторного тракта должно включать тест на галактоманнан, микроскопию с окраской калькофлюором белым и посев на среду Сабуро.

Препараты выбора для лечения инвазивного аспергиллеза у больных тяжелым гриппом и COVID-19 — вориконазол или изавуконазол.

Альтернативные препараты (липосомальный амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В и каспофунгин) применяют при невозможности использования вориконазола и изавуконазола или при комбинированной терапии.

Важные условия успешного лечения — контроль основного заболевания и устранение или снижение выраженности факторов риска.

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Литература

- Schauwvlieghe A.F.A.D. et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study // The Lancet Respiratory Medicine. 2018. Vol. 6, № 10. P. 782–792.
- Marr K.A. et al. Aspergillosis Complicating Severe Coronavirus Disease // Emerg. Infect. Dis. 2021. Vol. 27, № 1. P. 18–25.
- Гусаров, В.Г. Инвазивный аспергиллёз лёгких у больных COVID-19 / В.Г. Гусаров [и др.] // Журнал инфектологии. — 2021. — Т. 13, № 1. — С. 38–49.
- Arastehfar A. et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) – From Immunology to Treatment // JoF. 2020. Vol. 6, № 2. P. 91.
- Clancy C.J., Nguyen M.H. Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? // Clinical Infectious Diseases. 2020. Vol. 71, № 10. P. 2736–2743.
- Qin C. et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // Clinical Infectious Diseases. 2020. Vol. 71, № 15. P. 762–768.
- Salmanton-García J. et al. COVID-19 – Associated Pulmonary Aspergillosis, March – August 2020 // Emerg. Infect. Dis. 2021. Vol. 27, № 4. P. 1077–1086.
- Mitaka H. et al. Incidence and mortality of COVID 19 associated pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis // Mycoses. 2021. Vol. 64, № 9. P. 993–1001.
- Dellièrre S. et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort // Clinical Microbiology and Infection. 2020. P. S1198743X20307564.
- Rutsaert L. et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis // Ann. Intensive Care. 2020. Vol. 10, № 1. P. 71.
- Donnelly J.P. et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium // Clinical Infectious Diseases. 2020. Vol. 71, № 6. P. 1367–1376.
- Koehler P. et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance // The Lancet Infectious Diseases. 2020. P. S1473309920308471.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 12 (21.09.2021) с. 64-66.
- van de Veerdonk F.L. et al. Influenza-associated Aspergillosis in Critically Ill Patients // Am J Respir Crit Care Med. 2017. Vol. 196, № 4. P. 524–527.
- Мелёхина, Ю.Э. Тяжелый грипп как фактор риска развития инвазивного аспергиллёза лёгких (клинический случай) / Ю.Э. Мелёхина [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 12, №1. — С. 96–103.
- Crum-Cianflone N.F. Invasive Aspergillosis Associated With Severe Influenza Infections // Open Forum Infectious Diseases. 2016. Vol. 3, № 3. P. ofw171.
- Wauters J. et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study // Intensive Care Med. 2012. Vol. 38, № 11. P. 1761–1768.
- Bartoletti M. et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study // Clinical Infectious Diseases. 2020. P. ciaa1065.
- Verweij P.E. et al. Taskforce report on the diagnosis and clinical management of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis // Intensive Care Med. 2021.
- White P.L. et al. A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019 – Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit // Clinical Infectious Diseases. 2020. P. ciaa1298.
- Koehler P. et al. COVID 19 associated pulmonary aspergillosis // Mycoses. 2020. Vol. 63, № 6. P. 528–534.
- van Arkel A.L.E. et al. COVID-19 – associated Pulmonary Aspergillosis // Am J Respir Crit Care Med. 2020. Vol. 202, № 1. P. 132–135.
- Dimopoulos G. et al. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) // Journal of Intensive Medicine. 2021. P. S2667100X2100027X.
- Ullmann A.J. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline // Clinical Microbiology and Infection. 2018. Vol. 24. P. e1–e38.
- Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации / под ред. Н.Н. Климо. — М.: Боргес, 2015. — 92 с.
- Wang J. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series. 2020. P. 4.
- Verweij P.E. et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion // Intensive Care Med. 2020.
- Tejerina E.E. et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients: An autopsy study // Mycoses. 2019. Vol. 62, № 8. P. 673–679.
- Youssef J., Novosad S.A., Winthrop K.L. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use // Rheumatic Disease Clinics of North America. 2016. Vol. 42, № 1. P. 157–176.
- Ezeokoli O.T., Gcilitshana O., Pohl C.H. Risk Factors for Fungal Co-Infections in Critically Ill COVID-19 Patients, with a Focus on Immunosuppressants // JoF. 2021. Vol. 7, № 7. P. 545.
- Haydour Q. et al. Diagnosis of Fungal Infections. A Systematic Review and Meta-Analysis Supporting American Thoracic Society Practice Guideline // Annals ATS. 2019. Vol. 16, № 9. P. 1179–1188.
- Gao C.A. et al. Bronchoscopy on Intubated Patients with COVID-19 Is Associated with Low Infectious Risk to Operators // Annals ATS. 2021. Vol. 18, № 7. P. 1243–1246.
- Dabas Y., Mohan A., Xess I. Serum galactomannan antigen as a prognostic and diagnostic marker for invasive aspergillosis in heterogeneous medicine ICU patient population // PLoS ONE / ed. Lazzeri C. 2018. Vol. 13, № 4. P. e0196196.
- De Pauw B. et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group // Clin Infect Dis. 2008. Vol. 46, № 12. P. 1813–1821.

References

1. Schauwvlieghe A.F.A.D. et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018. Vol. 6, № 10. P. 782 – 792.
2. Marr K.A. et al. Aspergillosis Complicating Severe Coronavirus Disease // *Emerg. Infect. Dis.* 2021. Vol. 27, № 1. P. 18 – 25.
3. Gusarov V.G., Zamyatin M.N., Kamyshova D.A. i dr. Invazivnyj aspergilloz lyogkih u bol'nyh COVID-19. *Zhurnal infektologii*, 2021, Tom 13, №1, 38-49.
4. Arastehfar A. et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) – From Immunology to Treatment // *JoF*. 2020. Vol. 6, № 2. P. 91.
5. Clancy C.J., Nguyen M.H. Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71, № 10. P. 2736 – 2743.
6. Qin C. et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71, № 15. P. 762 – 768.
7. Salmanton-García J. et al. COVID-19 – Associated Pulmonary Aspergillosis, March – August 2020 // *Emerg. Infect. Dis.* 2021. Vol. 27, № 4. P. 1077 – 1086.
8. Mitaka H. et al. Incidence and mortality of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis // *Mycoses*. 2021. Vol. 64, № 9. P. 993 – 1001.
9. Dellièvre S. et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort // *Clinical Microbiology and Infection*. 2020. P. S1198743X20307564.
10. Rutsaert L. et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis // *Ann. Intensive Care*. 2020. Vol. 10, № 1. P. 71.
11. Donnelly J.P. et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71, № 6. P. 1367 – 1376.
12. Koehler P. et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance // *The Lancet Infectious Diseases*. 2020. P. S1473309920308471.
13. Vremennye metodicheskie rekomendacii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)". Versiya 12 (21.09.2021) s. 64-66.
14. van de Veerdonk F.L. et al. Influenza-associated Aspergillosis in Critically Ill Patients // *Am J Respir Crit Care Med*. 2017. Vol. 196, № 4. P. 524 – 527.
15. Melyohina YU.E., SHadrivova O.V., Frolova E.V., Borzova YU.V., SHagdileeva E.V., Bogomolova T.S., SHurpickaya O.A., Klimko N.N. Tyazhelyj gripp kak faktor riska razvitiya invazivnogo aspergilloza lyogkih (klinicheskij sluchaj). *Zhurnal infektologii*, 2020, Tom 12, №1, s. 96 – 103.
16. Crum-Cianflone N.F. Invasive Aspergillosis Associated With Severe Influenza Infections // *Open Forum Infectious Diseases*. 2016. Vol. 3, № 3. P. ofw171.
17. Wauters J. et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study // *Intensive Care Med*. 2012. Vol. 38, № 11. P. 1761 – 1768.
18. Bartoletti M. et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. P. ciae1065.
19. Verweij P.E. et al. Taskforce report on the diagnosis and clinical management of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis // *Intensive Care Med*. 2021.
20. White P.L. et al. A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019 – Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. P. ciae1298.
21. Koehler P. et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis // *Mycoses*. 2020. Vol. 63, № 6. P. 528 – 534.
22. van Arkel A.L.E. et al. COVID-19 – associated Pulmonary Aspergillosis // *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. Vol. 202, № 1. P. 132 – 135.
23. Dimopoulos G. et al. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) // *Journal of Intensive Medicine*. 2021. P. S2667100X2100027X.
24. Ullmann A.J. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline // *Clinical Microbiology and Infection*. 2018. Vol. 24. P. e1 – e38.
25. Diagnostika i lechenie mikofov v otdeleniyah reanimacii i intensivnoj terapii. Rossijskie nacional'nye rekomendacii. Pod red. N.N. Klimko. M., Borges, 2015. — 92 s.
26. Wang J. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series. 2020. P. 4.
27. Verweij P.E. et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion // *Intensive Care Med*. 2020.
28. Tejerina E.E. et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients: An autopsy study // *Mycoses*. 2019. Vol. 62, № 8. P. 673 – 679.
29. Youssef J., Novosad S.A., Winthrop K.L. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2016. Vol. 42, № 1. P. 157 – 176.
30. Ezeokoli O.T., Gcilitshana O., Pohl C.H. Risk Factors for Fungal Co-Infections in Critically Ill COVID-19 Patients, with a Focus on Immunosuppressants // *JoF*. 2021. Vol. 7, № 7. P. 545.
31. Haydour Q. et al. Diagnosis of Fungal Infections. A Systematic Review and Meta-Analysis Supporting American Thoracic Society Practice Guideline // *Annals ATS*. 2019. Vol. 16, № 9. P. 1179 – 1188.
32. Gao C.A. et al. Bronchoscopy on Intubated Patients with COVID-19 Is Associated with Low Infectious Risk to Operators // *Annals ATS*. 2021. Vol. 18, № 7. P. 1243 – 1246.
33. Dabas Y., Mohan A., Xess I. Serum galactomannan antigen as a prognostic and diagnostic marker for invasive aspergillosis in heterogeneous medicine ICU patient population // *PLoS ONE* / ed. Lazzeri C. 2018. Vol. 13, № 4. P. e0196196.
34. De Pauw B. et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group // *Clin Infect Dis*. 2008. Vol. 46, № 12. P. 1813 – 1821.

Авторский коллектив:

Климко Николай Николаевич — заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: n_klimko@mail.ru

Шадривова Ольга Витальевна — доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-46, email: olshadr@mail.ru

Что должна обеспечивать
современная противогрибковая терапия?

**КРЕЗЕМБА® (изавуконазол) –
оригинальный азол последнего поколения, одобренный для терапии:**

- инвазивного аспергиллеза в качестве препарата стартовой терапии
- мукормикоза у пациентов, для которых не приемлемо применение амфотерицина В¹



- **Биодоступность изавуконазола после перорального приема одной дозы препарата КРЕЗЕМБА® составляет 98%, поэтому внутривенная и пероральная формы лекарственного препарата могут быть взаимозаменяемы¹.**
- **Продemonстрировал сопоставимую эффективность со стандартной терапией инвазивного аспергиллеза и мукормикоза^{2,3}.**
Показатели выживаемости сопоставимы с вориконазолом при инвазивном аспергиллезе и схожи с амфотерицином В при мукормикозе^{2,3}.
- **Обладает лучшей переносимостью^{2,3}.**
Меньшая токсичность по сравнению с вориконазолом при инвазивном аспергиллезе и низкая частота отмены терапии при мукормикозе в сравнении с терапией амфотерицином В^{2,3}.
- **Характеризуется меньшим количеством лекарственных взаимодействий**
по сравнению с другими азолами⁴⁻⁶.
- **Эффективен при смешанных грибковых инфекциях.**
Демонстрирует более высокий показатель выживаемости по сравнению с терапией амфотерицином В³.
- **Позволяет лечить инвазивные грибковые инфекции, фокусируясь на основном заболевании,** что особенно важно при тяжелом течении заболевания.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Креземба®

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Креземба®.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: изавуконазол.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; капсулы.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Препарат КРЕЗЕМБА® - это водорастворимое противогрибковое средство из группы триазолов. Изавуконазол сульфат является пролекарством изавуконазола. В основе фунгицидного действия изавуконазола лежит блокирование синтеза эргостерола, главного компонента клеточной мембраны грибов. Абсолютная биодоступность изавуконазола после перорального приема одной дозы препарата КРЕЗЕМБА® составляет 98 %. Лекарственные формы препарата для внутривенного и перорального введения могут быть взаимозаменяемы. Изавуконазол активно распределяется в организме, средний равновесный объем распределения составляет приблизительно 450 л. Более 99% изавуконазола связывается с белками плазмы крови.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Препарат КРЕЗЕМБА® показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:

- инвазивный аспергиллез;
- мукормикоз у пациентов, для которых не приемлемо применение амфотерицина В.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ. Одновременный прием кетоконазола. Одновременный прием ритонавира в дозе >200 мг каждые 12 часов. Одновременный прием мощных или умеренных индукторов CYP3A4/5. Пациенты с наследственным синдромом укороченного интервала QT.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Препарат КРЕЗЕМБА® предназначен для перорального приема или внутривенной инфузии, в зависимости от лекарственной формы. Учитывая высокую биодоступность препарата при приеме внутрь (98 %), при наличии клинических показаний можно изменять способ применения препарата с внутривенного на пероральный и наоборот. Переход на поддерживающие дозы происходит через 12-24 часа после применения последней насыщающей дозы. Продолжительность лечения зависит от клинического ответа.

Взрослые пациенты

Способ применения препарата для внутривенной инфузии

Насыщающая доза: Один флакон КРЕЗЕМБА® лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий после восстановления и разбавления внутривенно каждые 8 часов 6 раз (в течение первых 48 часов). Поддерживающая доза: один флакон КРЕЗЕМБА® лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий после восстановления и разбавления внутривенно один раз в сутки. Способ применения препарата в капсулах

Капсулы препарата КРЕЗЕМБА® можно принимать независимо от приема пищи. Капсулы препарата КРЕЗЕМБА® следует проглатывать целиком.

Насыщающая доза: по 2 капсулы принимать перорально каждые 8 часов 6 раз (в течение первых 48 часов). Поддерживающая доза: по 2 капсулы принимать перорально один раз в сутки.

Пациенты детского возраста: безопасность и эффективность препарата КРЕЗЕМБА® у детей младше 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: наиболее частые ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$) нежелательные явления: гипокалиемия; пониженный аппетит; бред, головная боль; сонливость; тромбоз флебит; одышка; острая дыхательная недостаточность; рвота, диарея, тошнота, боль в животе; повышение биохимических показателей функции печени; сыпь; зуд; почечная недостаточность; боль в грудной клетке; повышенная утомляемость; реакция в месте инъекции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:

Изавуконазол является субстратом цитохромов CYP3A4 и CYP3A5. Совместное применение с лекарственными препаратами, которые

являются ингибиторами изоферментов CYP3A4 и/или CYP3A5 может приводить к увеличению концентрации изавуконазола в плазме крови. Одновременное применение изавуконазола и кетоконазола, сильного ингибитора CYP3A4/5, противопоказано. Совместное применение изавуконазола и высоких доз ритонавира (>200 мг каждые 12 часов) противопоказано. Совместное применение с лекарственными препаратами, которые являются индукторами изоферментов CYP3A4 и/или CYP3A5, может приводить к уменьшению концентрации изавуконазола в плазме крови. Изавуконазол является умеренным ингибитором CYP3A4/5; одновременное применение изавуконазола с препаратами, которые являются субстратами CYP3A4/5 может повышать концентрации этих препаратов в плазме крови. Изавуконазол является слабым индуктором CYP2B6; совместное применение с изавуконазолом может привести к понижению концентрации субстратов CYP2B6 в плазме крови. Изавуконазол является слабым ингибитором Р-гликопротеина (Р-рр); совместное применение с изавуконазолом может привести к повышению концентрации субстратов Р-рр в плазме крови. Изавуконазол является ингибитором BCRP in vitro, поэтому концентрации субстратов BCRP в плазме крови могут повышаться. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении изавуконазола и субстратов BCRP. Изавуконазол является слабым ингибитором переносчиков органических катионов 2 (ОСТ 2). Совместное применение изавуконазола с препаратами, которые являются субстратами ОСТ 2, может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме крови. Изавуконазол является слабым ингибитором уридин ифосфатглюкуронозилтрансферазы (УГТ); совместное применение изавуконазола с препаратами, которые являются субстратами УГТ может привести к небольшому повышению концентрации этих препаратов в плазме крови. Совместное применение изавуконазола и карбамазепина, фенитоина и барбитуратов длительного действия, таких как фенобарбитал, а также рифампицина, рифабутина, нафциллина, эфавиренза, этравирина, экстракта зверобоя продырявленного противопоказано; следует избегать совместного назначения с преднизолом, апрепитантом, пиоглиптоном.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Следует с осторожностью назначать препарат КРЕЗЕМБА® пациентам с гиперчувствительностью к другим противогрибковым средствам из группы азолов. При появлении инфузионных реакций при внутривенном введении препарата КРЕЗЕМБА®: артериальной гипотензии, одышки, головокружения, парестезии, тошноты и головной боли - рассмотрите необходимость прекращения инфузии. При появлении тяжелой нежелательной реакции со стороны кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона, следует отменить препарат КРЕЗЕМБА®. Изавуконазол противопоказан пациентам с наследственным синдромом укорочения интервала QT (см. раздел «Противопоказания»). Следует с осторожностью назначать изавуконазол пациентам, принимающим другие лекарственные средства, которые могут укорачивать интервал QT, например, руфинамид. Применение изавуконазола у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалось. Применение у таких пациентов не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает возможные риски. Изавуконазол оказывает умеренное влияние на способность управлять автотранспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам следует избегать управления автотранспортными средствами и работы с механизмами при ощущении таких симптомов, как спутанность сознания, сонливость, обморок и/или головокружение.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА: по рецепту.

ФОРМА ВЫПУСКА: Леофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 200 мг; капсулы 100 мг.

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-006187, ЛП-006287

См. полную информацию о препарате в инструкции по медицинскому применению¹

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КРЕЗЕМБА®, ЛП-006187-260521.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КРЕЗЕМБА®, ЛП-006287-260521.



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С, 22 этаж).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



Служба медицинской информации
Medinfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет-сайте **www.pfizermedinfo.ru**