



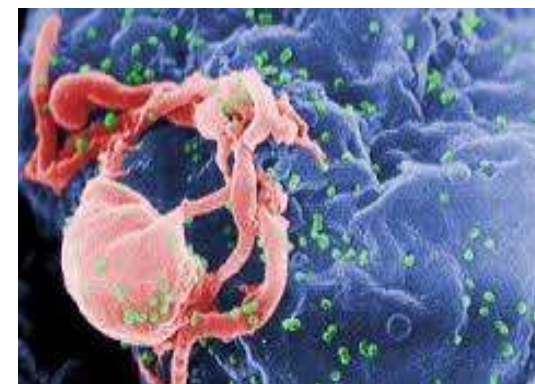
# Рациональная фармакотерапия вирусных и грибковых осложнений после трансплантации почки

**Е.И. Прокопенко**

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва  
Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов  
Центр трансплантации и диализа

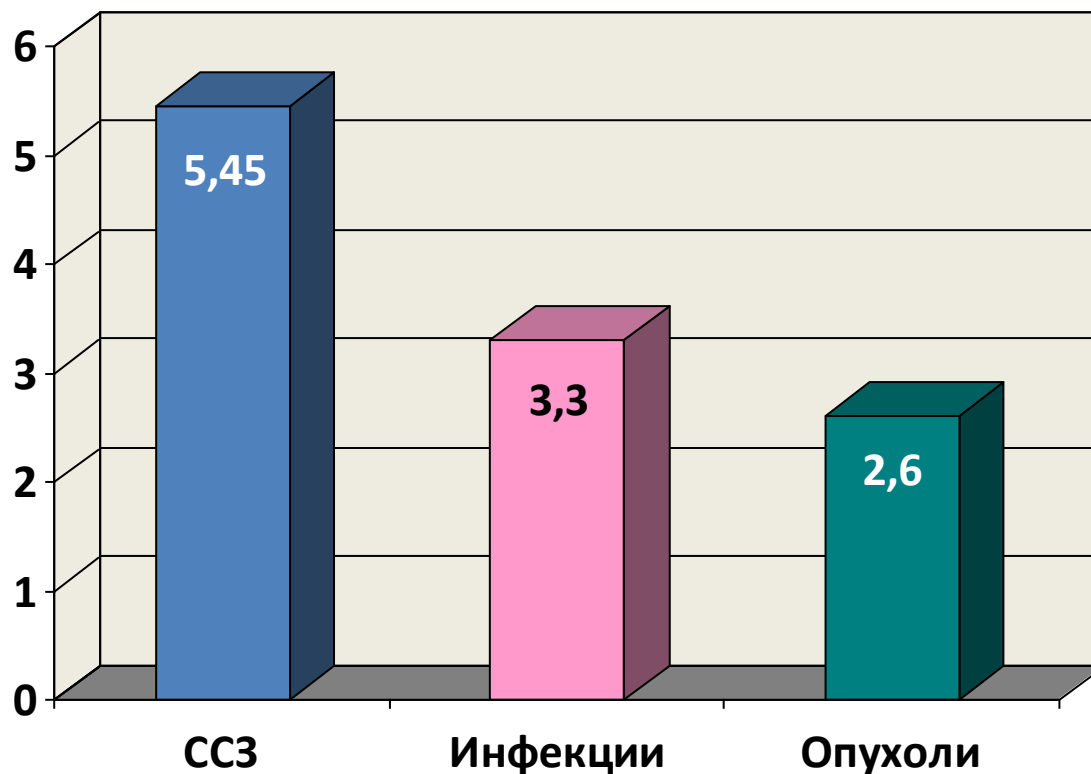
Конференция РДО Уральского Федерального округа «Вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии»,  
Екатеринбург, 5 декабря 2015 г.

Посттрансплантационные инфекционные осложнения, наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, острым и хроническим отторжением почечного трансплантата, являются **главным барьером на пути достижения оптимальной выживаемости** пациентов и трансплантированных органов



# Инфекции – важная причина смерти реципиентов с функционирующим почечным трансплантатом

Число смертей на 1000 пациенто-лет

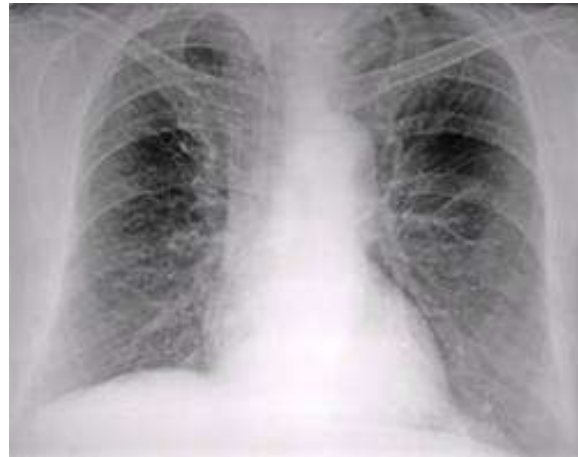


*Данные USRDS 2011*

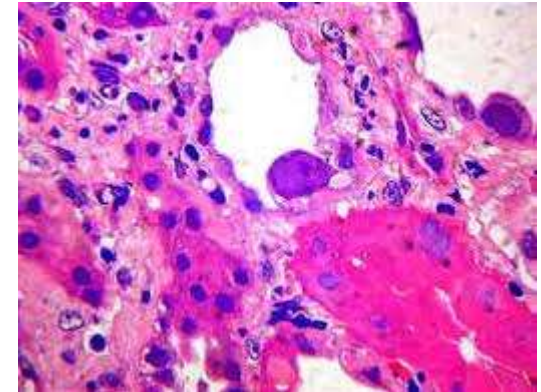
# Клинические проявления вирусных инфекций у реципиентов ренального трансплантата



Herpes simplex



ЦМВ-пневмония



ВКВ-нефропатия РТ



Herpes zoster



Саркома Капоши,  
ассоциированная с  
HHV-8



Цирроз-рак у больной  
с вир. гепатитом С

# Активная ЦМВ-инфекция

```
graph TD; A[Активная ЦМВ-инфекция] --> B[Прямые эффекты ЦМВ]; A --> C[Непрямые эффекты ЦМВ]; B --- D[• Лихорадка  
• Лейкопения  
• Тромбоцитопения  
• Мононуклеозо- или грипподобный синдром  
• Пневмонит  
• Панкреатит  
• Колит  
• Гепатит  
• Кардит  
• Нефрит  
• Ретинит]; C --- E[• Острое отторжение трансплантата  
• Хроническое отторжение трансплантата  
• Иммуномодулирующее действие с развитием оппортунистических инфекций  
• Ускоренное развитие атеросклероза  
• Онкогенез  
• EBV-ассоциированные посттрансплантационные лимфомы];
```

## Прямые эффекты ЦМВ

- Лихорадка
- Лейкопения
- Тромбоцитопения
- Мононуклеозо- или грипподобный синдром
- Пневмонит
- Панкреатит
- Колит
- Гепатит
- Кардит
- Нефрит
- Ретинит

## Непрямые эффекты ЦМВ

- Острое отторжение трансплантата
- Хроническое отторжение трансплантата
- Иммуномодулирующее действие с развитием оппортунистических инфекций
- Ускоренное развитие атеросклероза
- Онкогенез
- EBV-ассоциированные посттрансплантационные лимфомы

# Активная ЦМВ-инфекция

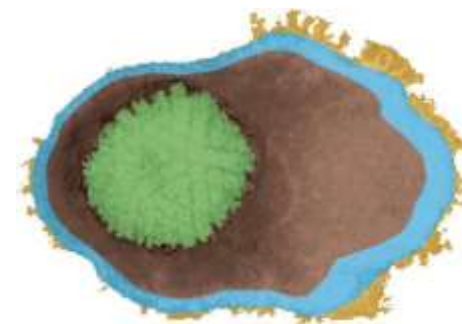
- **Бессимптомная репликация вируса**
- **ЦМВ-синдром**: виремия, общая слабость, повышение температуры тела, лейкопения, тромбоцитопения
- **Инвазивная ЦМВ-болезнь**, поражающая органы и ткани (пневмония, колит, панкреатит, гепатит, кардит и др.)\*

\* При гипериммуносупрессии и отсутствии специфического лечения данные состояния могут быть **стадиями болезни у одного пациента**



# Факторы риска развития активной ЦМВ-инфекции у реципиентов РТ

- Претрансплантационный серологический статус D+R– (наивысший риск)
- У серопозитивных реципиентов (R+) – наличие серопозитивного донора (D+)
- Отсроченная функция трансплантата
- Острое отторжение
- Использование микофенолатов?
- Использование антилимфоцитарных антител
- Лимфопения
- Отсутствие профилактики ЦМВ-инфекции



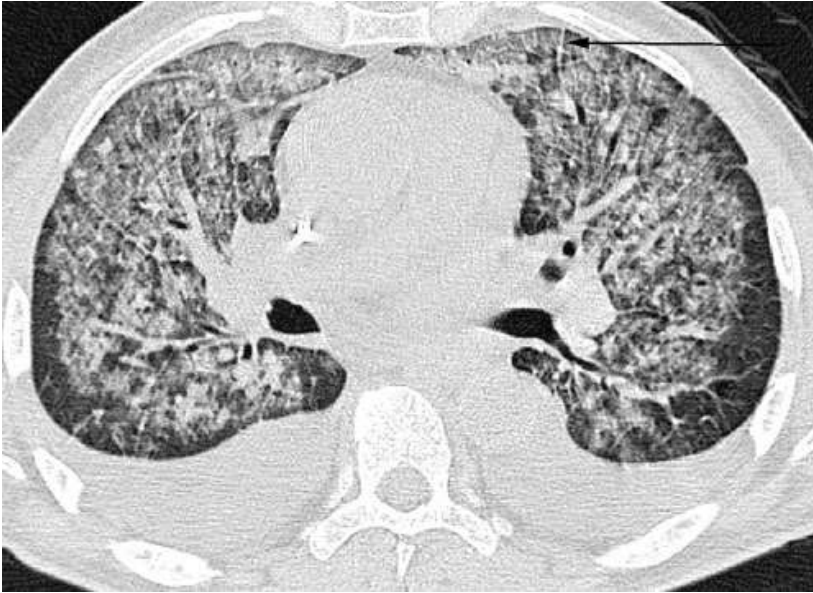
*Corona-Nakamura A.L. et al. Transplant Proc 2009; 41(6): 2412-2415.*

*Jorge S. et al. Transplant Proc 2008; 40(3):700-704.*

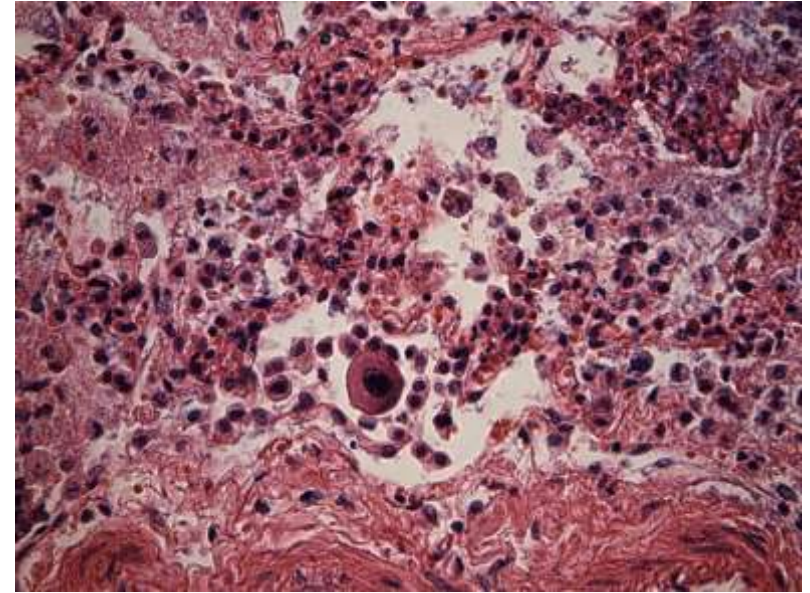
*Guimarães-Souza N.K. et al. Transplant Proc. 2010; 42(4):1137-41.*

*Kamar N. et al. J Med Virol. 2008; 80(6): 1012-1017.*

# Цитомегаловирусная пневмония – реальная угроза жизни пациента



МСКТ легких при  
ЦМВ-пневмонии



Эффект цитомегалии  
в ткани легкого

В настоящее время у реципиентов органов редко встречается ЦМВ-пневмония, однако, **активная ЦМВ-инфекция часто является пусковым механизмом развития тяжелой микст-пневмонии**



# Стратегии предупреждения активной ЦМВ-инфекции после трансплантации

- **Профилактика** - назначение противовирусного препарата всем больным группы риска, начиная с раннего послеоперационного периода и до 3-6 мес. после операции
- **Предупредительная терапия** – проведение мониторинга ЦМВ-виремии путем регулярного определения ДНК ЦМВ или антигена pp65 в крови и назначение противовирусного препарата при обнаружении виремии, но до появления клинических симптомов

# Алгоритм превентивной терапии ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов

ПЦР на ЦМВ или выявление антигенемии 1 раз в неделю на протяжении 12 недель после трансплантации

↓

Пограничный или положительный результат<sup>1</sup>

↓

Терапия: валганцикловир внутрь или ганцикловир в/в, пока тест не станет отрицательным<sup>2</sup>

↓

Еженедельный мониторинг<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Пороговые положительные значения зависят от методики проведения исследований, а также органа, D/R серологического статуса, риска иммуносупрессии.

<sup>2</sup> Превентивная терапия показана пациентам с низким уровнем риска ЦМВ-инфекции.

<sup>3</sup> Может наблюдаться рецидив ЦМВ ДНК-емии, что потребует повторной терапии.

# Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации почки

- Препараты для профилактики:
  - ганцикловир в/в (не удобно для пациента)
  - ЦМВ-специфический в/в Ig (дорого)
  - валацикловир (недостаточно эффективно)
  - **валганцикловир (сейчас – стандарт профилактики)**
- Каким пациентам проводить универсальную профилактику, а каким – предупредительное лечение?
- Оптимальная продолжительность профилактики:  
от 3 мес. до 6 мес. и более в зависимости от ЦМВ-статуса и характера трансплантации

# Существенный риск развития ЦМВ-болезни имеется не только у D+R-, но и у D+R+ реципиентов

**Table 3**

Incidence of CMV disease (including syndrome) in different organ transplant recipients by donor and recipient serostatus for CMV for patients with 2 year follow-up data, who lost during the 2 year period.

Transplant group	D+R-		D+R+		D-R+		D-R-	
	N	CMV disease (%)	N	CMV disease (%)	N	CMV disease (%)	N	CMV disease (%)
Renal	143	21.5	203	12.8	144	4.9	178	0.6
Liver	73	20.5	141	5.7	142	2.8	104	0.0
SPK	12	25.0	1	0.0	11	0.0	18	0.0
Heart	33	6.1	16	0.0	22	18.2	31	0.0
Lung(s)	17	29.4	18	22.2	26	19.2	19	0.0
Totals	278	20.5	379	8.1	345	9.0	350	0.1

*Emery V.C. J Clin Virol. 2012; 54(2): 125–129.*

# Сравнительное исследование эффективности предупредительной терапии и профилактики валганцикловиром у пациентов группы D+R+

Цель исследования	Сравнить 2 стратегии у реципиентов ренального трансплантата группы D+R+
Дизайн	Двойное слепое сравнительное исследование с периодом наблюдения 12 мес.
Число пациентов	296 больных
Вид профилактики	Валганцикловир 900 мг в течение 100 дней
Результаты	<ul style="list-style-type: none"><li>• ЦМВ-инфекция с большей частотой встречалась в группе, получавшей предупредительную терапию (38,7% vs 11,0%, <math>p &lt; 0,0001</math>)</li><li>• Функция почек не различалась в двух группах</li><li>• Потеря трансплантата: 7 vs 4 пациента (<math>p &gt; 0,05</math>)</li></ul>
Заключение	<b>Прием валганцикловира в режиме универсальной профилактики значительно снижал частоту ЦМВ-инфекции и болезни из группы D+/R+</b>



# Подходы к профилактике и лечению ЦМВ-инфекции после трансплантации нуждались в оценке и стандартизации

- Подходы к профилактике и лечению активной ЦМВ-инфекции существенно различались в различных центрах трансплантации
- Данные подходы стали более стандартизированными после появления согласительных рекомендаций группы международных экспертов
- **В октябре 2012 г. состоялось очередное международное совещание экспертов с целью пересмотра и дополнения основных принципов диагностики, профилактики и лечения ЦМВ-инфекции у различных групп пациентов с трансплантированными органами**

# Дополненные и пересмотренные рекомендации были опубликованы в 2013 г.

SPECIAL FEATURE

## Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation

*Camille N. Kotton,<sup>1,8</sup> Deepali Kumar,<sup>2</sup> Angela M. Caliendo,<sup>3</sup> Anders Åsberg,<sup>4</sup>  
Sunwen Chou,<sup>5</sup> Lara Danziger-Isakov,<sup>6</sup> and Atul Humar,<sup>7</sup>  
on behalf of The Transplantation Society International CMV Consensus Group*

---

Cytomegalovirus (CMV) continues to be one of the most common infections after solid-organ transplantation, resulting in significant morbidity, graft loss, and adverse outcomes. Management of CMV varies considerably among transplant centers but has become more standardized by publication of consensus guidelines by the Infectious Diseases Section of The Transplantation Society. An international panel of experts was reconvened in October 2012 to revise and expand evidence and expert opinion-based consensus guidelines on CMV management, including diagnostics, immunology, prevention, treatment, drug resistance, and pediatric issues. The following report summarizes the recommendations.

**Keywords:** Cytomegalovirus, CMV, Ganciclovir, Prevention, Prophylaxis, Resistance, Treatment, Valganciclovir.

*(Transplantation 2013;96: 00–00)*

# Сравнение профилактики и предупредительной терапии в предотвращении ЦМВ-инфекции

Эффект	Профилактика	Предупредительная терапия
Ранняя ЦМВ-виремия	Редко	Часто
Профилактика ЦМВ	Хороший эффект	Хороший эффект (хуже при высоком риске)
Поздняя ЦМВ (инфекция-болезнь)	Часто	Часто
Резистентность	Неизвестно	Неизвестно
Легко проводить	Относительно легко	Более тяжело
Др. герпесвирусы	Активен против HSV, VZV	Не влияет
Др. оппортунист. инфекции	Может снижать	Неизвестно
Затраты	Стоимость препарата	Стоимость обследования
Безопасность	НЯ препарата	Менее токсичный режим
Профилактика отторжения	Может улучшить	неизвестно
Выживаемость трансплантата	Может улучшить	Может улучшить

# Рекомендации по профилактике и предупредительной терапии ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов

- **Для D+/R– трансплантаций почки и печени** рекомендуется использование превентивной терапии или профилактики (1++). **Для центров или пациентов, которые не могут обеспечить превентивную терапию по строгим протоколам в связи с организационными особенностями, предпочтительнее профилактика.**

# Рекомендации по профилактике и предупредительной терапии ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов

- Для ЦМВ-серопозитивных (R+) реципиентов почки, печени приемлемы обе стратегии. (3).
- **Профилактика предпочтительнее у пациентов с другими факторами высокого риска** – недавняя терапия антилимфоцитарными препаратами, мощная иммуносупрессия, включая протоколы десенситизации или подготовки к АВ0-несовместимой трансплантации (использование ритуксимаба, бортезомиба, экулизумаба, плазмафереза/иммуноадсорбции) и у пациентов с ВИЧ-инфекцией (2–).



# Рекомендации по выбору препарата для профилактики ЦМВ-инфекции

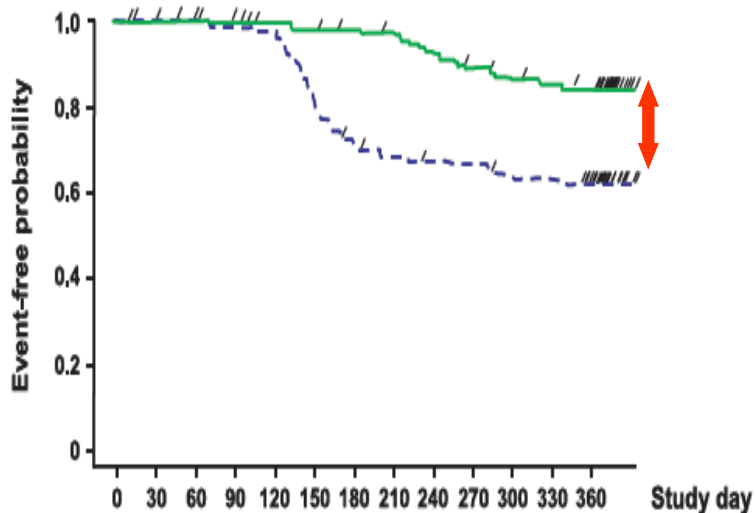
Орган	Рекомендованные препараты
Почка	Валганцикловир, ганцикловир в/в, или валацикловир в высокой дозе
ПЖ	Валганцикловир или ганцикловир в/в
Печень	Ганцикловир в/в или валганцикловир
Сердце, легкие	Валганцикловир, ганцикловир в/в, ± ЦМВ иммуноглобулин
Тонкий кишечник	Валганцикловир, ганцикловир в/в, ± ЦМВ иммуноглобулин
Рука, лицо	Валганцикловир, ганцикловир в/в, ± ЦМВ иммуноглобулин

# Рекомендации по дозированию валганцикловира

- При использовании валганцикловира для профилактики обычная доза составляет 900 мг в сутки , при терапии - 900 мг 2 раза в сутки; в любом случае необходимо проводить коррекцию дозы в соответствие с функцией почек.
- Доза противовирусных препаратов должна соответствовать стандартным рекомендациям в инструкции и скорректирована с учетом функции почек.
- **Подходы «Mini-dosing» (например, валганцикловир в дозе 450 мг/сутки при нормальной функции почек) не рекомендуются.**

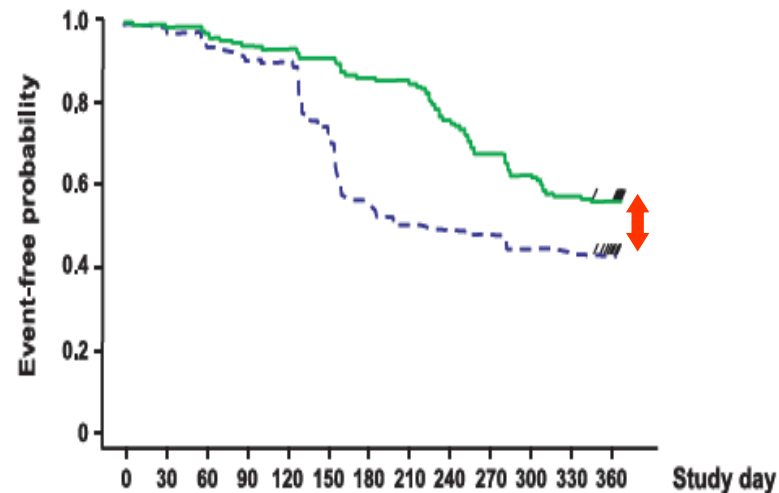
*Updated international consensus guidelines...  
Kotton C.N. et al. Transplantation 2013; 96(4):333-360.*

# Применение валганцикловира в течение 200 дней после ТП повышает бессобытийную выживаемость реципиентов РТ группы высокого риска – D+R- (IMPACT 200)



Number of patients left

100 days	163	161	161	157	151	125	110	104	102	101	95	94	83
200 days	155	154	152	150	149	147	145	143	136	130	125	122	120



Number of patients left

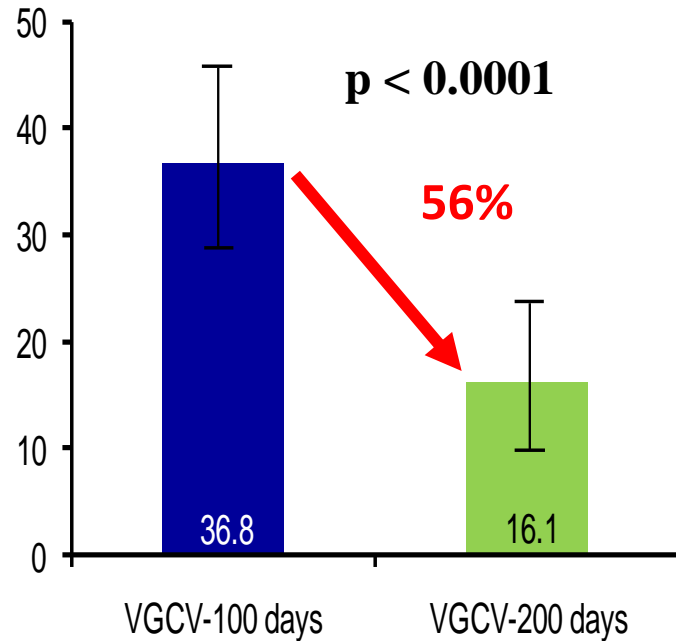
100 days	163	160	154	148	147	117	90	82	80	78	73	71	61
200 days	155	154	151	146	145	141	134	132	117	105	97	89	85

Бессобытийная выживаемость:  
ЦМВ-болезнь

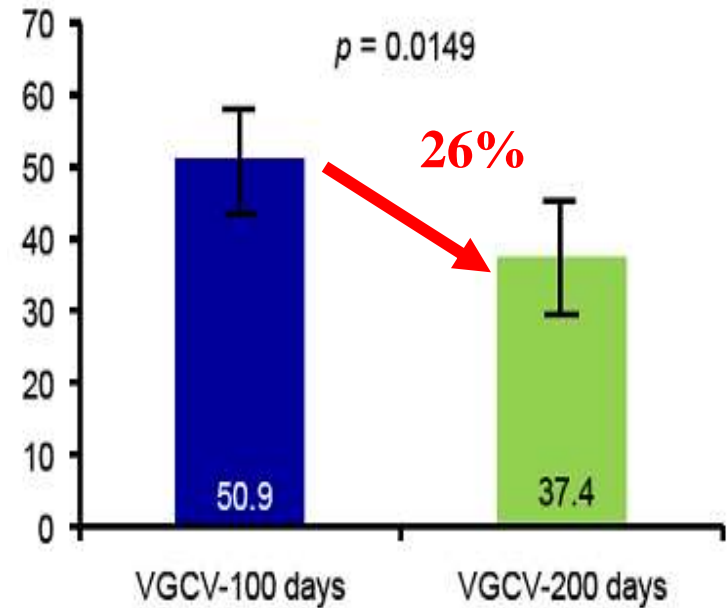
Бессобытийная выживаемость:  
ЦМВ-виремия

# Снижение частоты ЦМВ-болезни и частоты ЦМВ-виремии на фоне 200-дневной профилактики валганцикловиром

Доля пациентов с подтвержденной ЦМВ-болезнью в течение 12 мес. (%)



Доля пациентов с подтвержденной ЦМВ-виремией в течение 12 мес. (%)



# Рекомендации по продолжительности профилактики ЦМВ-инфекции

- **Для D+/R– реципиентов почки** необходима профилактика в течение **6 мес.** (1++).
- **Для R+ пациентов (и при D+, и при D-)** продолжительность профилактики должна составлять **3 месяца** для реципиентов почки, поджелудочной железы, печени и сердца (1+), а также островков поджелудочной железы (3).
- **У R+ пациентов, получающих мощную иммуносупрессию (антилимфоцитарные антитела, протоколы десенситизации),** или реципиентов васкуляризованных композитов или тонкой кишки, может использоваться профилактика **от 3 до 6 мес.** (3).
- **D+R+ реципиенты** имеют более высокий риск развития ЦМВ-болезни в сравнении с **D- R+** реципиентами (Без степени).



# Профилактика ЦМВ-инфекции у D-R- пациентов

- В целом у этих пациентов невысок риск развития ЦМВ-болезни. Рутинная профилактика ЦМВ-инфекции (валганцикловир или ганцикловир) не рекомендуется у большинства D-R- пациентов.
- **Использование обедненных лейкоцитами или ЦМВ-серонегативных продуктов крови рекомендуется у D-R- пациентов для предотвращения трансфузионного переноса ЦМВ (1+).** Интенсивная трансфузионная терапия повышает риск ЦМВ-болезни, поэтому центры трансплантации могут проводить реципиентам, нуждающимся в трансфузиях гемокомпонентов, еженедельное определение вирусной ЦМВ-нагрузки или назначать ЦМВ-профилактику (4).
- У D-R- пациентов может рассматриваться профилактика других герпетических инфекций (простой герпес, герпес зостер) с помощью ацикловира, валацикловира, фамцикловира (Без степени).



# Одноцентровое ретроспективное исследование «Профилактика ЦМВ-инфекции валганцикловиром у пациентов с трансплантированной почкой»



## Серологический ЦМВ-статус доноров и реципиентов, включенных в исследование

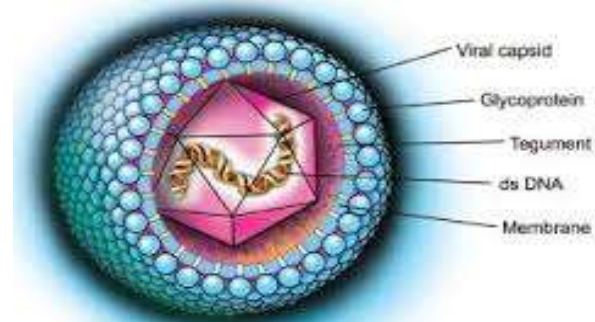
- Доноры в 100% были ЦМВ-серопозитивны
- Реципиенты: серопозитивны - 93%, серонегативны – 7%

Серостатус	D+R+	D+R-
Гр. профилактики	<b>92,4%</b>	<b>7,6%</b>
Гр. сравнения	<b>93,26%</b>	<b>6,74%</b>
p	0,917	

# Коррекция дозы валганцикловира в зависимости от почечной функции (профилактика)

СКФ, мл/мин	$\geq 60$	40-59	25-39	10-24	$< 10$
Профилактика	900 мг 1 р/сут	450 мг 1 р/сут	450 мг через день	450 мг 2 р. в нед.	Не рек. для б-х на ГД

В обеих группах с интервалом 1-2 мес. в течение 12 мес. после трансплантации и с интервалом 2-3 мес. от 12 мес. до 24 мес. определялась ДНК ЦМВ в крови с помощью ПЦР

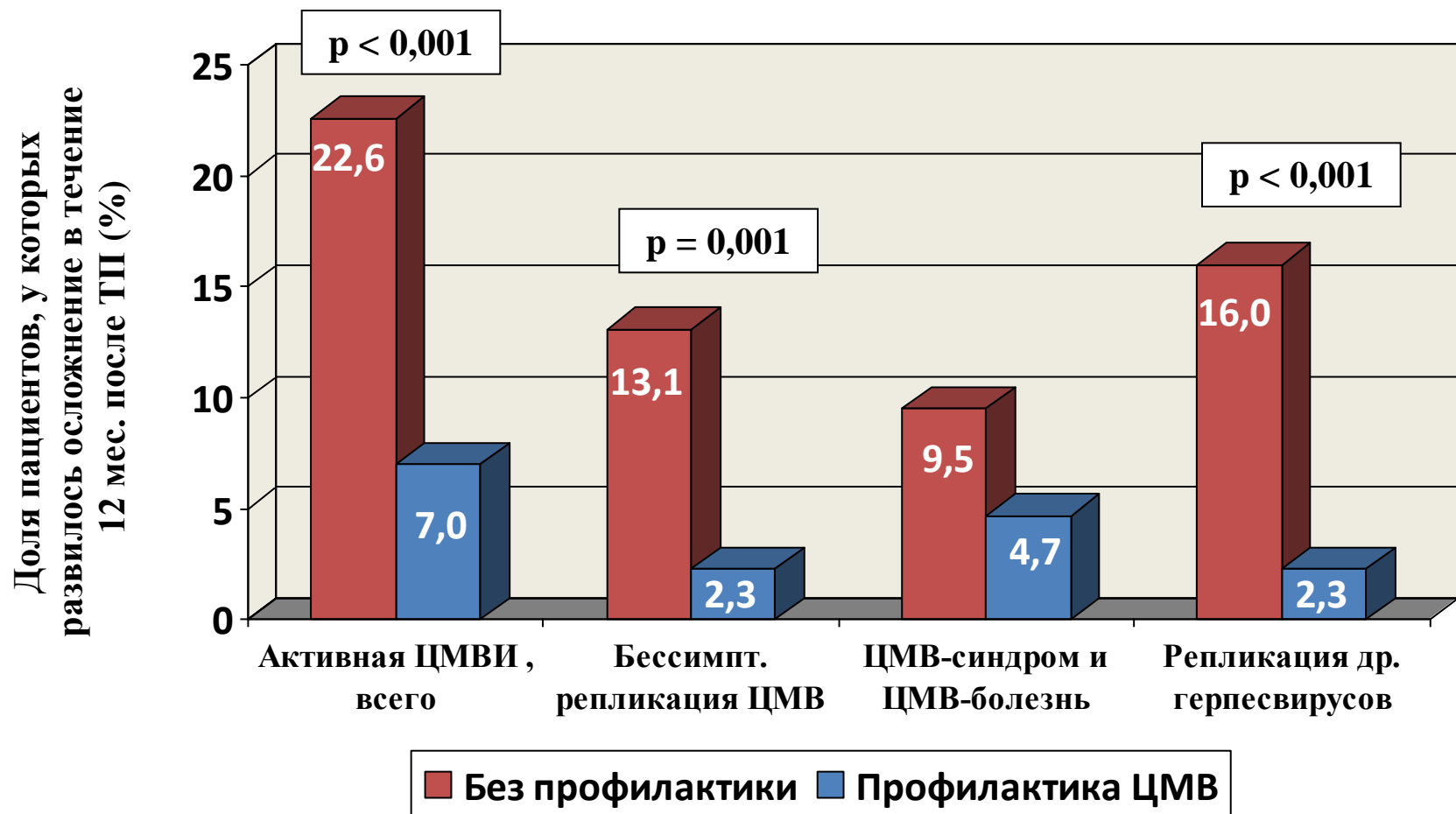


HCMV Human Cytomegalovirus

# Характеристика пациентов группы профилактики и группы сравнения

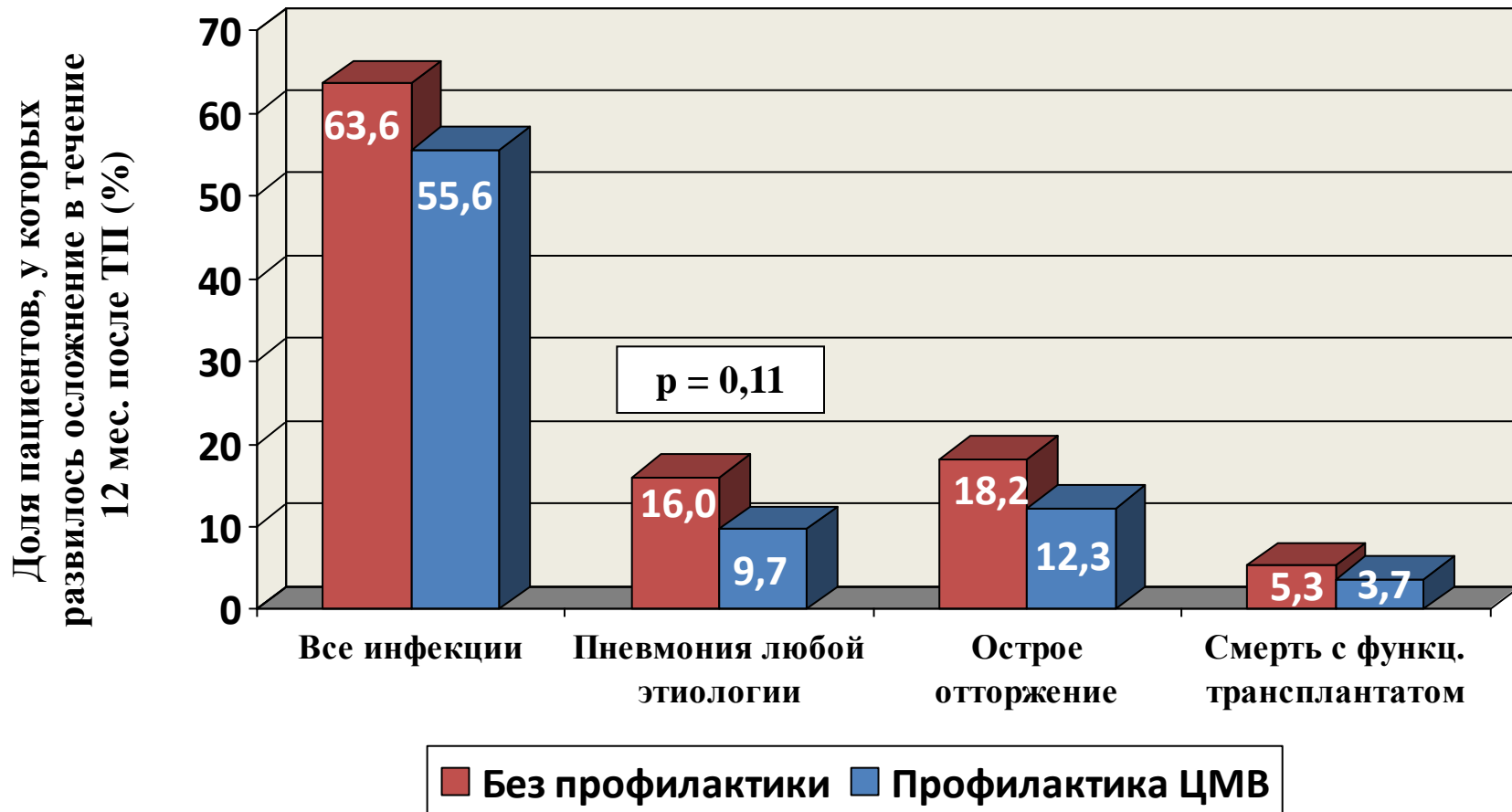
	Группа профилактики (n = 171)	Группа сравнения (n = 178)	p
Возраст, лет	43,4 [35,8; 51,3]	41,9 [31,1; 51,1]	0,095
Пол, м/ж, %	60,2 / 39,8	61,6 / 38,4	0,797
<b>Основной диагноз, % :</b>			
- Хр. гломерулонефрит	60,8	64,6	<b>0,407</b>
- Кистозные заболевания почек	11,1	9,6	
- Аномалии развития МВП	6,4	6,7	
- Нефролитиаз	3,5	2,8	
- Гипертонический нефросклероз	3,5	1,1	
- Диабетическая нефропатия	1,8	0,6	
- Другие заболевания почек	12,9	14,6	
<b>Продолжит-сть ЗПТ до ТП, мес.</b>	<b>16,3 [6,5; 38,0]</b>	<b>24,6 [13,0; 39,2]</b>	<b>0,007</b>
Тип заместительной почечной терапии (ГД/ПД/ГД+ПД), %	66,0 / 28,9 / 5,0	64,2 / 29,5 / 6,3	0,873
Доля больных, у которых ТП была повторной, %	8,2	4,5	0,231
<b>Доля больных, получавших такролимус, %</b>	<b>91,8</b>	<b>23,6</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Сроки наблюдения после ТП, мес.</b>	<b>25,8 [12,5; 40,6]</b>	<b>65,4 [50,6; 97,4]</b>	<b>&lt;0,001</b>

# Снижение частоты активной ЦМВ-инфекции и др. герпесвирусных инфекций в течение 12 мес. после операции на фоне профилактики ЦМВ





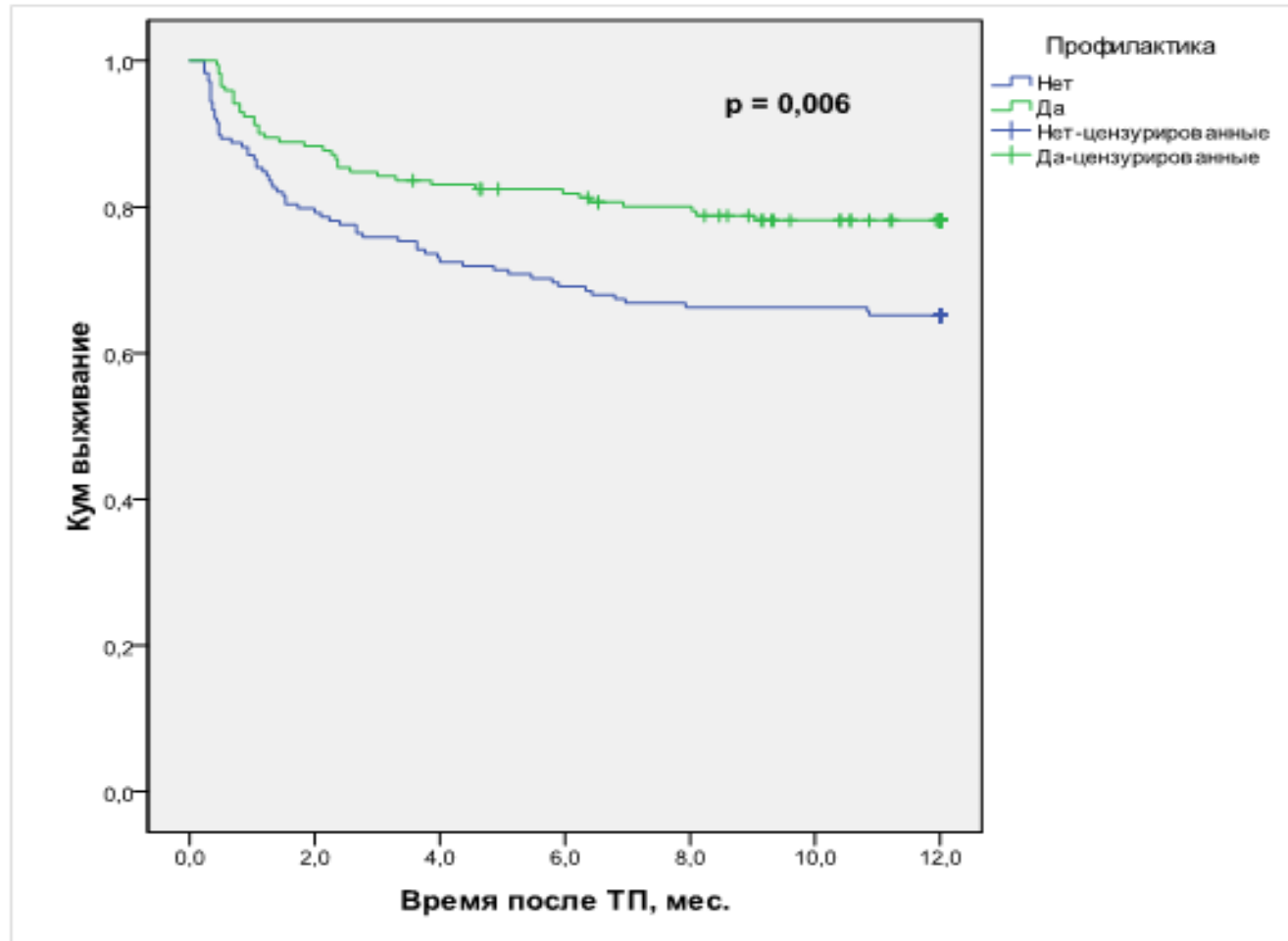
# Частота развития всех инфекций, пневмонии любой инфекционной этиологии, острого отторжения и доля больных, погибших с функционирующим трансплантатом за 12 мес. после ТП



# Однолетняя и двухлетняя выживаемость реципиентов и ренальных трансплантатов

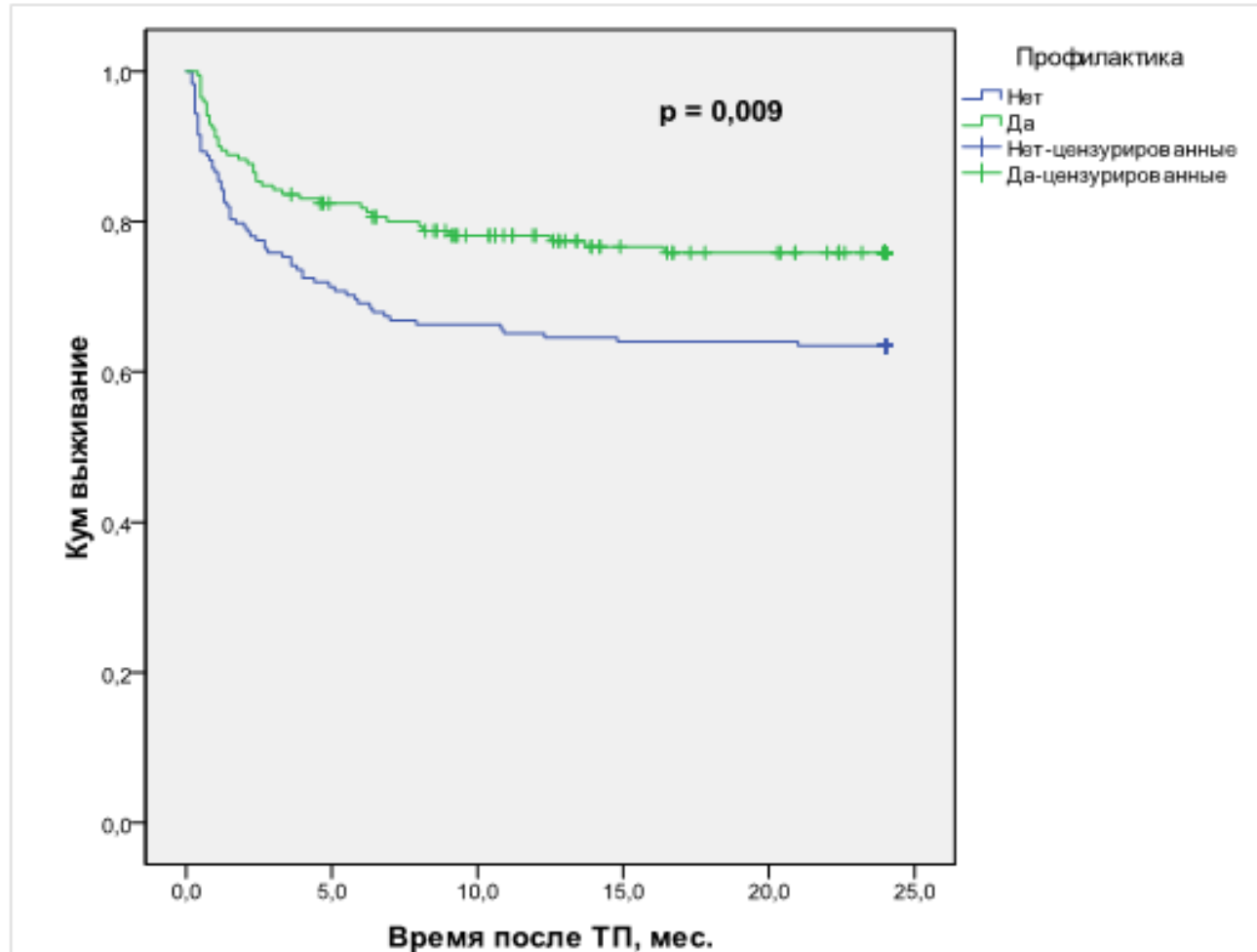
	12 мес.		24 мес.	
	Выживаемость РТ	Выживаемость реципиентов	Выживаемость РТ	Выживаемость реципиентов
<b>Профилактика ЦМВИ</b>	<b>94,2%</b>	<b>97,1%</b>	<b>93,0%</b>	<b>97,1%</b>
<b>Без профилактикт.</b>	<b>89,9%</b>	<b>95,5%</b>	<b>88,8%</b>	<b>95,5%</b>
<b>p</b>	<b>0,16</b>	<b>0,45</b>	<b>0,24</b>	<b>0,45</b>

# Однолетняя комбинированная бессобытийная выживаемость достоверно выше в группе профилактики ЦМВ



Событием считались потеря трансплантата, смерть реципиента, острое отторжение трансплантата, ЦМВ-синдром и инвазивная ЦМВ-болезнь, другие серьезные инфекционные осложнения, онкологические и сердечно-сосудистые осложнения

# Двухлетняя комбинированная бессобытийная выживаемость достоверно выше в группе профилактики ЦМВ



Событием считались потеря трансплантата, смерть реципиента, острое отторжение трансплантата, ЦМВ-синдром и инвазивная ЦМВ-болезнь, другие серьезные инфекционные осложнения, онкологические и сердечно-сосудистые осложнения

# Недостатки исследования и выводы

1. Исследование носило ретроспективный характер и отсутствовала рандомизация
2. Имелись пропуски приема валганцикловира в группе профилактики
3. Группы различались по некоторым важным характеристикам: - в группе сравнения была *достоверно больше* продолжительность ЗПТ до трансплантации почки  
- была *достоверно меньше* доля реципиентов, получающих такролимус, по сравнению с группой профилактики
4. Тем не менее, профилактика валганцикловиром достоверно снижала частоту активной ЦМВ-инфекции и других герпетических инфекций в течение 12 мес. после трансплантации.
5. На фоне приема валганцикловира имелась тенденция к снижению частоты развития пневмонии любой инфекционной этиологии.
6. В группе профилактики ЦМВ-инфекции валганцикловиром получено достоверное повышение одно- и двухлетней комбинированной бессобытийной выживаемости реципиентов.

# Рекомендации по лечению ЦМВ-инфекции (1)

- Важно назначение адекватных доз валганцикловира и в/в ганцикловира. **Неадекватные дозы приводят к низкой эффективности и способствуют развитию резистентности.**
- При нетяжелой ЦМВ-болезни валганцикловир (900 мг каждые 12 часов ) или в/в ганцикловир (5 мг/кг каждые 12 часов) рекомендованы в качестве первой линии у взрослых пациентов. **Валганцикловир не используется в случаях угрожающего жизни заболевания или в случаях его сниженной биодоступности или неприверженности пациента лечению**
- Снижение объема иммуносупрессии возможно, например, **при тяжелой ЦМВ-болезни, у пациентов без ответа на лечение, у пациентов с высокой вирусной нагрузкой и и лейкопенией.** Возвращение к исходному режиму иммуносупрессии возможно при достижении адекватного вирусологического и клинического ответа.

# Коррекция дозы валганцикловира в зависимости от почечной функции (лечение)

СКФ, мл/мин	≥ 60	40-59	25-39	10-24	< 10
Лечение	900 мг 2 р/сут	450 мг 2 р/сут	450 мг 1 р/сут	450 мг 1 р. в 2 дня	Не рек. для б-х на ГД



# Коррекция дозы ганцикловира в/в в зависимости от почечной функции (лечение)

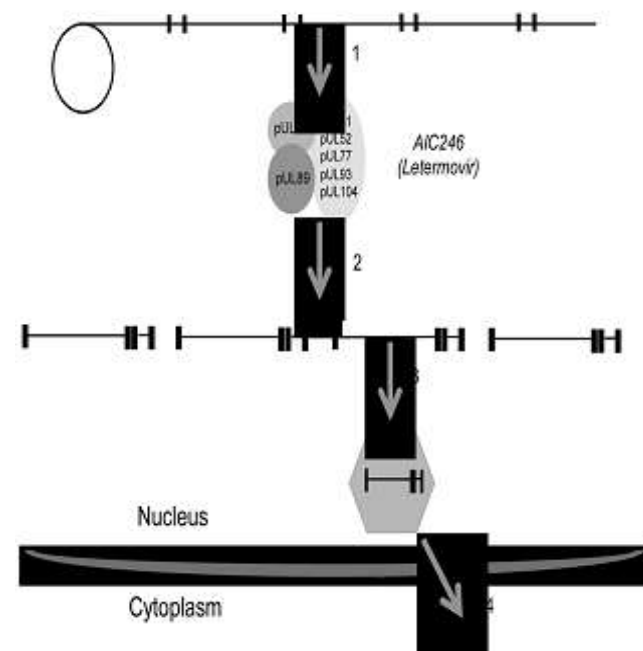
СКФ, мл/мин	≥ 70	50-69	25-49	10-24	< 10
Начальная терапия	5 мг/кг кажд. 12 ч	2,5 мг/кг кажд. 12 ч	2,5 мг/кг 1 р/сут	1,25 мг/кг 1 р/сут	1,25 мг/кг 3 р/нед после ГД
Поддерж. терапия	5 мг/кг 1 р/сут	2,5 мг/кг 1 р/сут	1,25 мг/кг 1 р/сут	0,625 мг/кг 1 р/сут	0,625 мг/кг 3 р/нед

# Рекомендации по лечению ЦМВ-инфекции (2)

- Лечение валганцикловиром 2 раза в сутки или ганцикловиром в/в **следует продолжать после достижения эрадикации вируса минимум в течение еще 2 недель.**
- Вторичная профилактика валганцикловиром 900 мг 1 раз в сутки показана в течение 1-3 мес., более длительно в группе высокого риска.
- При развитии ЦМВ инфекции после окончания профилактики используются стандартные подходы к терапии.

# Перспективы в лечении ЦМВ-инфекции

- **Новые молекулы:**
  - **СМХ001** (пролекарство цидофовира), мишень – вирусная ДНК-полимераза; прошел фазу 2 клинических испытаний;
  - **марибавир**, мишень – вирусная рUL97-киназа; в 3 фазе КИ (у реципиентов стволовых клеток) не показал достаточной эффективности;
  - **летермовир** (AIC246), мишень - рUL56 субъединица вируса; успешно прошел фазу 2 клинических испытаний;
- **Терапевтические вакцины?**



# Грибы – возбудители инфекционных осложнений у реципиентов почечного трансплантата

## Широко распространенные

- Candida
- Aspergillus
- Cryptococcus
- Zygomycoses  
(Mucor, Rhizopus)

## Эндемичные

- Histoplasma
- Blastomyces
- Coccidioides
- Paracoccidioides

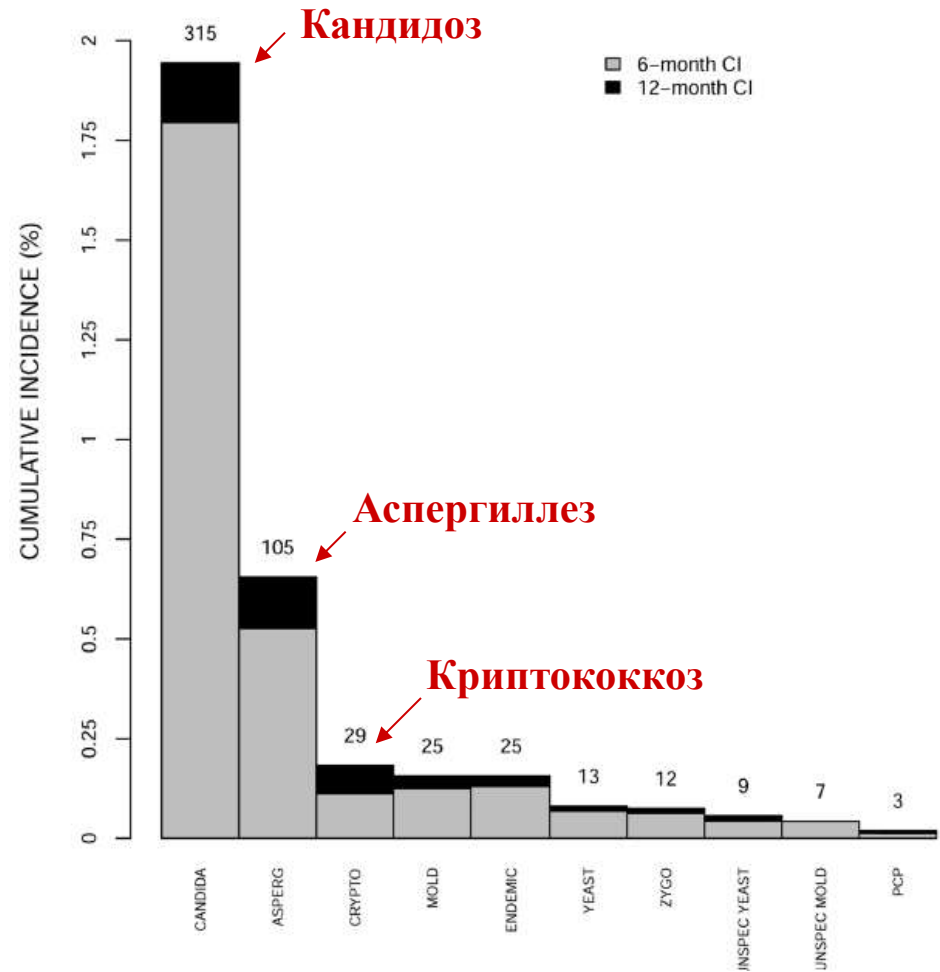
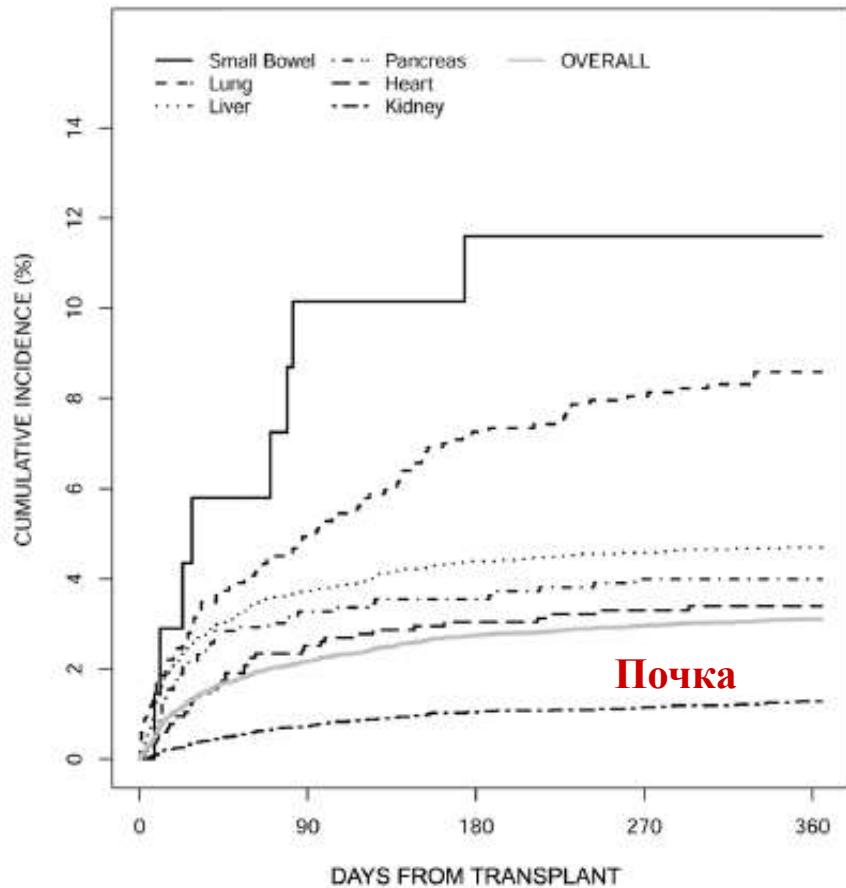
# Структура инвазивных микозов при трансплантации солидных органов

Исследование TRANSNET 23 центра США (2001-2006)

В когорте 16808 реципиентов выявлено 729 эпизодов инвазивных микозов у 633 больных

■ Инвазивный кандидоз	56,0%
■ Аспергиллез	18,8%
■ Другие мицелиальные грибы	8,1%
■ Криптококкоз	6,7%
■ Эндемичные микозы	4,4%
■ Зигомикоз	2,1%
■ Пневмоцистоз	1,0%
■ Другие грибы	2,9%

# Результаты TRANSNET: кумулятивная частота инвазивных микозов в зависимости от типа трансплантации и от возбудителя



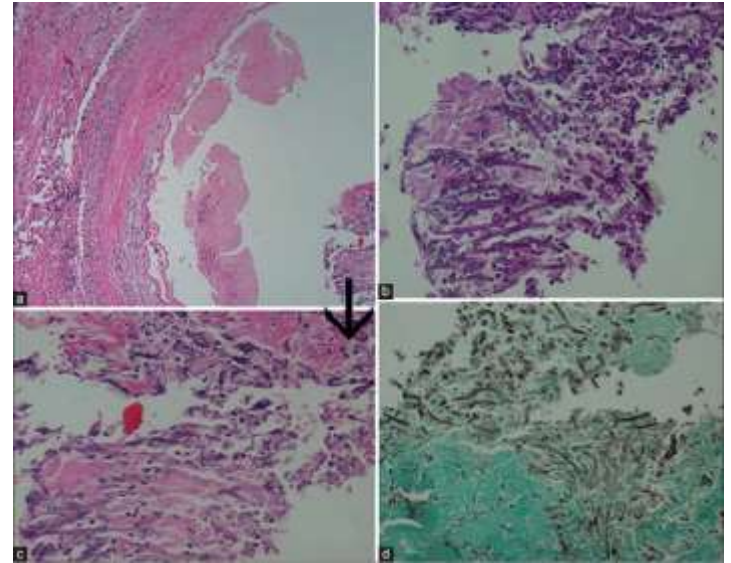
# Факторы риска инвазивных микозов после трансплантации почки

- |                      |  |
|----------------------|--|
| ■ 1-й мес. после АТП | <ul style="list-style-type: none"><li>• Тех. проблемы операции, хирургические осложнения</li><li>• Инфицирование грибами донорского органа</li><li>• Колонизация <i>Candida</i>, <i>Aspergillus spp</i></li></ul>                              |
| ■ 1-й-6-й мес.       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Интенсивность иммуносупрессии</li><li>• ЦМВ-инфекция</li><li>• Антибиотики, внутрибольничное инфицирование</li><li>• Высокое содержание <i>Aspergillus</i> в воздухе (ремонт, строительство)</li></ul> |
| ■ После 6 мес.       | <ul style="list-style-type: none"><li>• ЦМВ-инфекция</li><li>• Отторжение ренального трансплантата</li><li>• Посттрансплантационный сахарный диабет</li></ul>  |



# Инфицирование грибами возможно за счет переноса возбудителя с донорским органом

- В ряде случаев трудно диагностировать системный микоз у донора
- Грибы способны вызвать развитие микотических аневризм сосудов трансплантированных органов с фатальными последствиями
- Для своевременной диагностики инфицирования грибами при трансплантации донорского органа **необходимы микробиологические посеы консервирующего раствора**



Аспергиллезный артериит, вызвавший разрыв артериального анастомоза почечного трансплантата и необходимость удаления трансплантата (коммерческая ТП в Пакистане)

# Клиника и диагностика инвазивных микозов

## Микоз

## Органы-мишени

## Методы выявления

Аспергиллез

Легкие,  
синусы

-Культура (БАЛ)  
-Галактоманнан(кровь)  
-Галактоманнан (БАЛ)  
- КТ гр.клетки, синусов

Кандидоз  
диссеминир-й

Сепсис

-Культура (кровь)  
-Серодиагностика  
(кровь)

Криптококкоз

Менингит

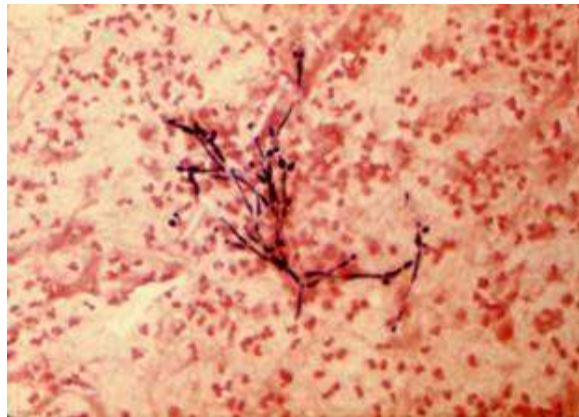
-Культура (кровь, СМЖ)  
-Серология (кровь, СМЖ,  
моча)

Зигомикоз  
(мукоормикоз)

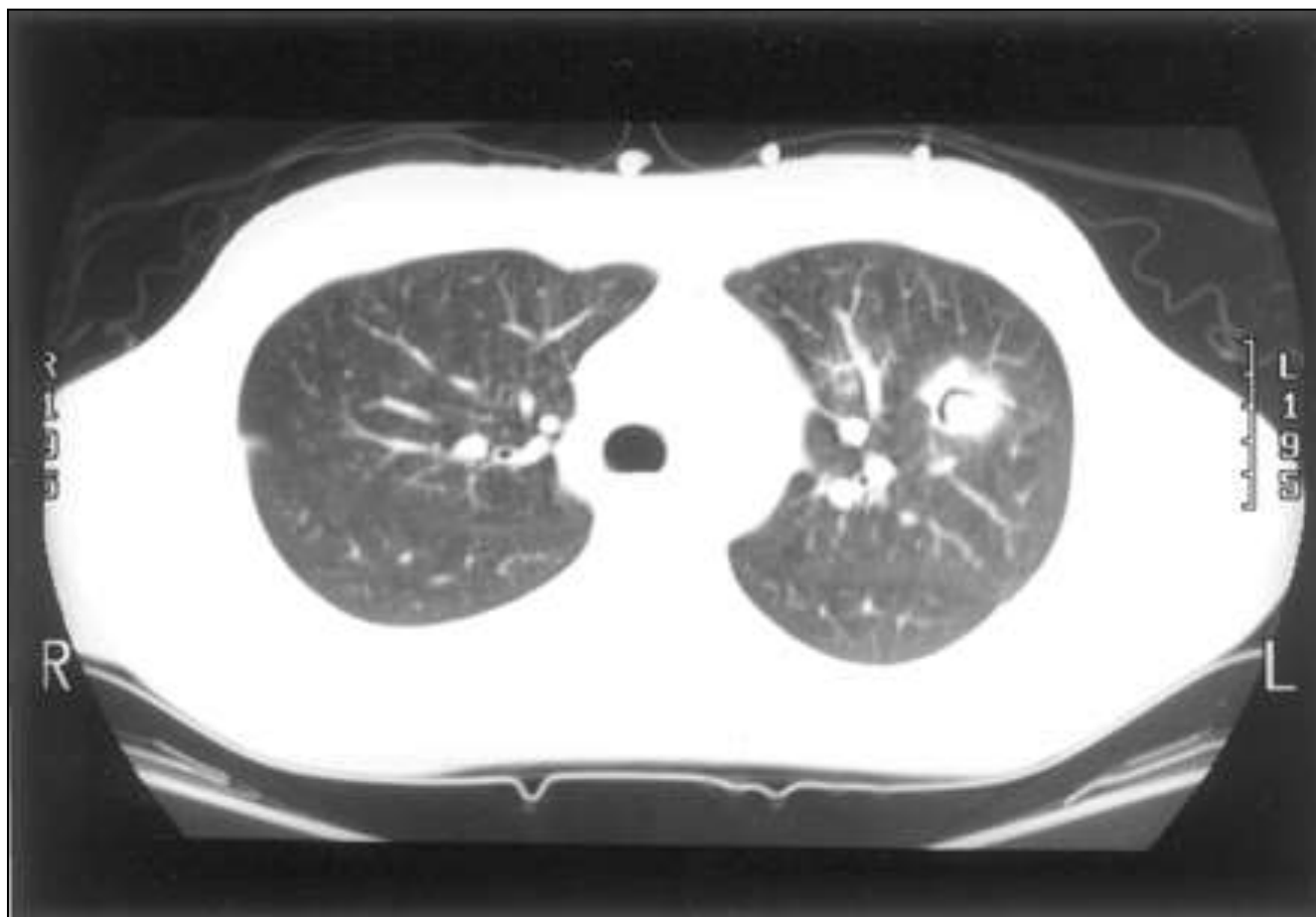
Нос и пазухи,  
ЦНС, легкие,  
кожа, ЖКТ

-Культура (пазухи, БАЛ  
мокрота, очаги)  
-Биопсия и гист. исслед-е  
-КТ легких, пазух, МРТ  
череп

# Поражения легких и кожи при инфекции Candida

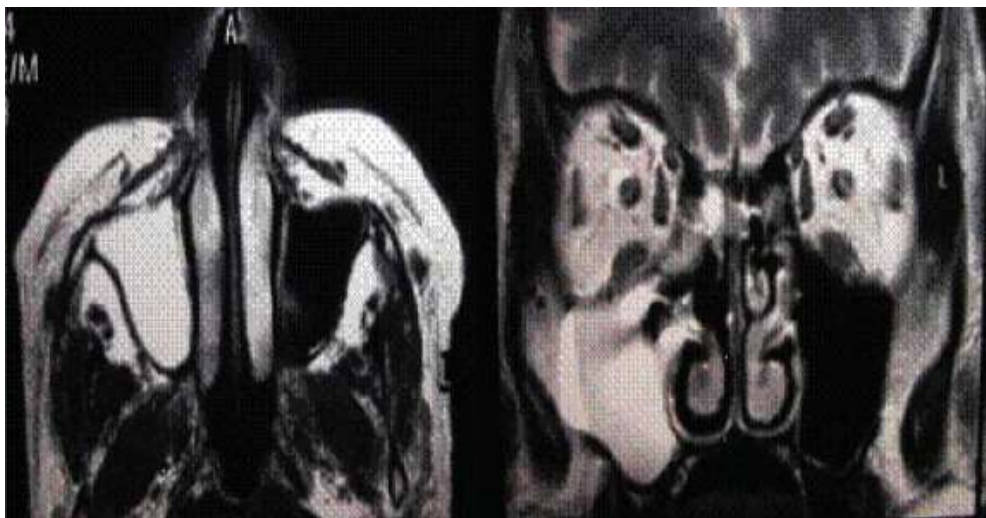


# Инфаркт легкого с воздушной полостью при легочном аспергиллезе (РКТ)

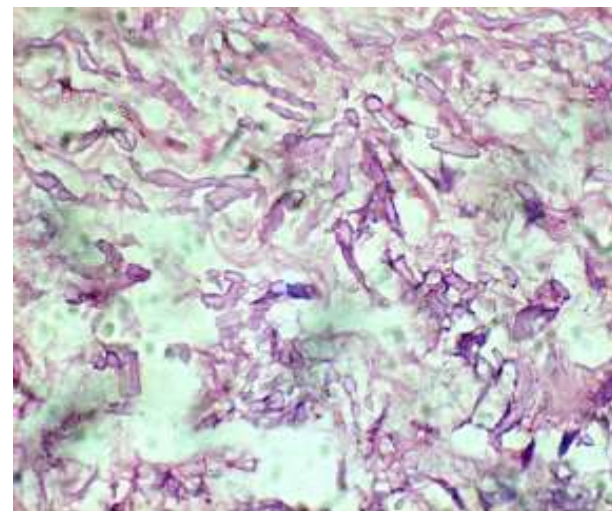


*С разрешения Prof. R.S. Irwin, University of Massachusetts, USA*

# Мукормикоз у реципиентов ренального трансплантата



**КТ: грибковые массы в левой верхнечелюстной пазухе**

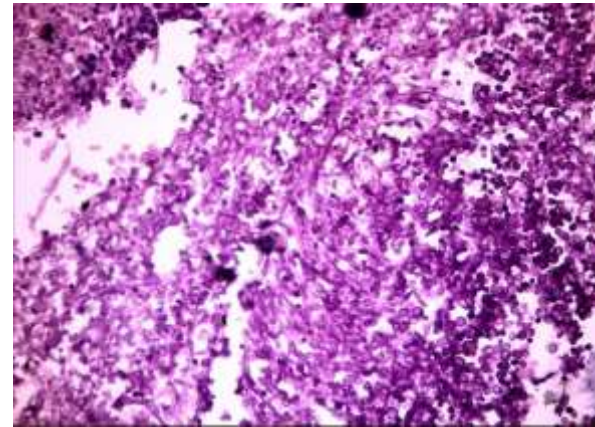


**Гифы грибов, окр. PAS, x200**

- Из 1330 реципиентов РТ мукормикоз был выявлен у 16 (1,2%)
- Наиболее частой формой была риноцеребральная
- Выживаемость составила 62,5%



# Аспергиллёз мочеточника ренального трансплантата как причина мочевого затёка



# Основные системные противогрибковые препараты

- Амфотерицин В
- Липидные формы амфотерицина В  
(«Амбизом», «Ниотран», «Амфолип»)

- Азольные производные:

- ✓ Кетоконазол
- ✓ Флуконазол
- ✓ Итраконазол
- ✓ Вориконазол («Вифенд»)
- ✓ Позаконазол и т.д.

*Все азолы сильно влияют на конц. ЦСА и такролимуса в крови*

- Эхинокандины (ингибирование синтеза  $\beta$ -(1,3)-D-глюкана):

- ✓ Каспофунгин
- ✓ Микафунгин
- ✓ Анидулафунгин



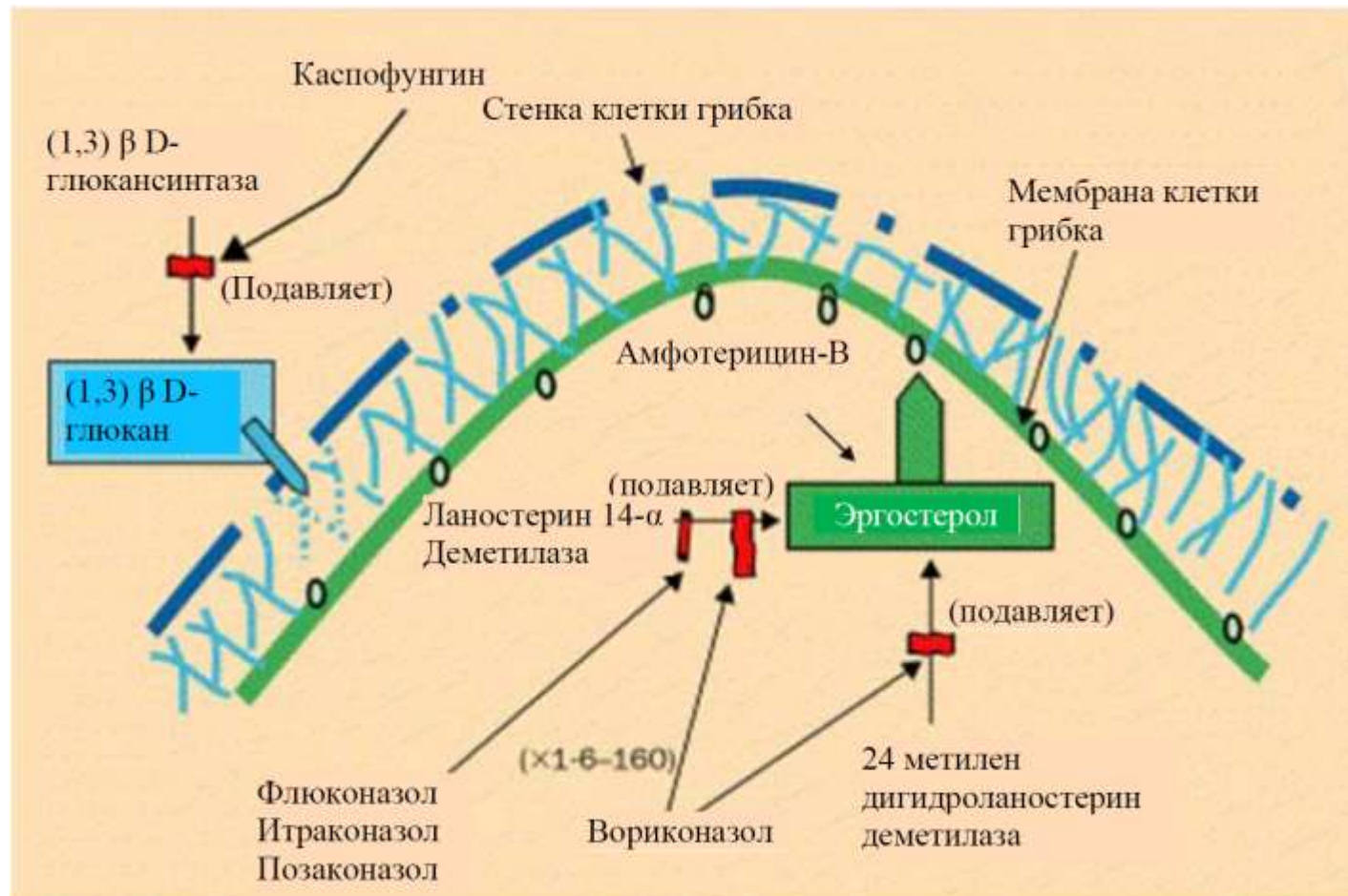
# Спектр активности антимикотиков

	<b>Амфотерцин В</b>	<b>Флуконазол</b>	<b>Итраконазол</b>	<b>Вориконазол</b>	<b>Эхинокандины</b>
<b>Candida</b>	Да	Варианбельно	Варианбельно	Да	Да
<b>Aspergillus</b>	Да	Нет	Да	Да	Да
<b>Fusarium</b>	Да	Нет	Нет	Да	Нет
<b>Mucor</b>	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
<b>Cryptococcus</b>	Да	Да	Да	Да	Нет

У реципиентов ренального трансплантата по возможности (по крайней мере, на этапе активного лечения инвазивного микоза) желательно использовать антимикотики, оказывающие минимальное воздействие на концентрацию ингибиторов кальцинейрина в крови, – липосомальный АмфоВ и эхинокандины.

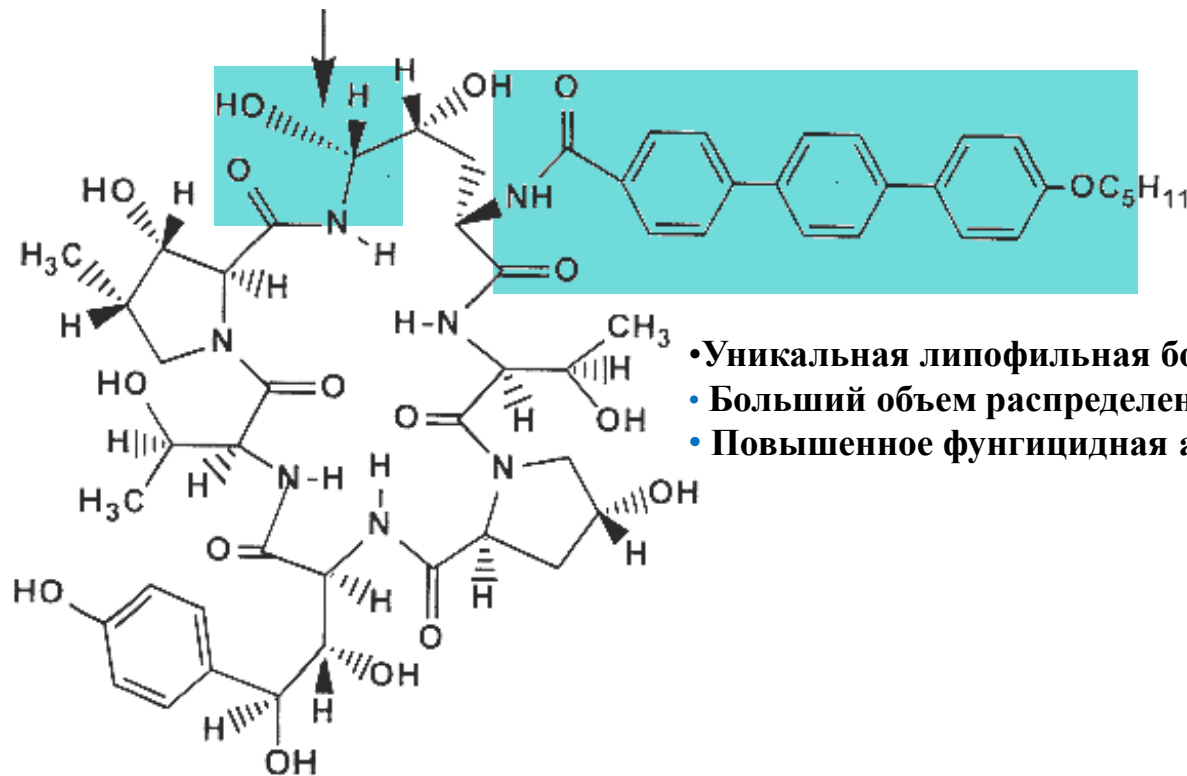
На этапе поддерживающего лечения (вторичной профилактики) могут быть применены и азолы при тщательном мониторинговании концентрации ЦсА или такролимуса в крови.

# Механизм действия эхинокандиднов



# Анидулафунгин: уникальная химическая структура<sup>1-3</sup>

## Место химической деградации



- Уникальная липофильная боковая цепочка
- Большой объем распределения
- Повышенная фунгицидная активность

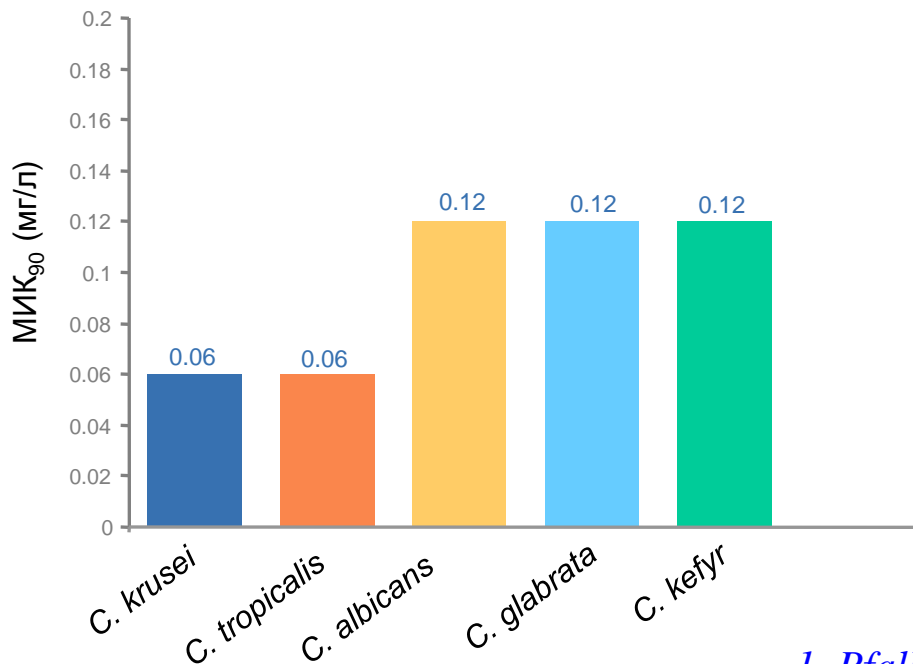
1. Ghannoum M, et al. *Infect Dis Clin Pract* 2005;13(4):165–178.
2. Debono M, et al. *J Med Chem* 1995;38(17):3271–3281.
3. Cappelletty D, et al. *Pharmacotherapy* 2007;27:369–68

# Активность препарата *in vitro*

- Анидулафунгин обладает противогрибковой активностью в отношении видов *Candida*<sup>1</sup>
- Активность анидулафунгина *in vitro* была установлена в исследовании по изучению >2000 клинических изолятов от пациентов с инвазивным кандидозом<sup>1</sup>
  - Две больших группы видов *Candida* различались по восприимчивости анидулафунгина
  - *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. krusei* (а также менее распространенный вид *C. kefyr*) обладали высокой восприимчивостью к анидулафунгину (МИК<sub>90</sub> ≤ 0.12 µг / мл)
  - Однако *C. parapsilosis* и менее распространенные виды, такие как *C. lusitanae* и *C. guilliermondii*, имели показатели МИК<sub>90</sub> 0.5–2.0 µг/мл
- Данное исследование показало, что препарат анидулафунгин активен против видов *Candida*, устойчивых к флуконазолу, включая *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei*<sup>1</sup>

# Анидулафунгин: широкий спектр действия

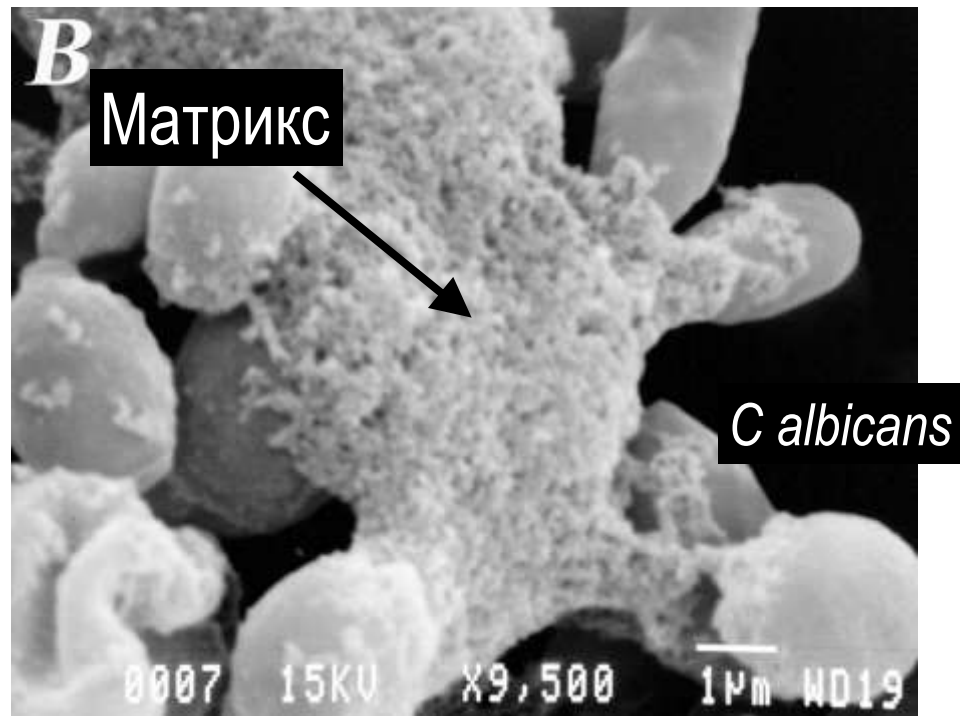
- Анидулафунгин обладает широким спектром действия против ряда видов *Candida in vitro*, включая виды, не относящиеся к *C. albicans*, и виды, устойчивые к флуконазолу<sup>1</sup>
- Анидулафунгин обладает мощным действием *in vitro* против клинически важного вида *Candida albicans* и видов, не относящихся к *C. albicans*<sup>1</sup>



- Метод микроразведений в бульоне был применен в соответствии с рекомендациями Института по клиническим и лабораторным стандартам (CLSI) M27-A2, с помощью инкубирования в течение 24 ч и использованием конечной точки МИК-2<sup>1</sup>

# Анидулафунгин: активность в отношении биопленок *Candida albicans* in vitro

- Исследования in vitro показали, что анидулафунгин может проникнуть через биопленку, создаваемую *C. albicans*<sup>1,2</sup>
- Концентрации анидулафунгина 1 мг/мл уменьшали количество биопленки по данным конфокальной микроскопии<sup>1</sup>



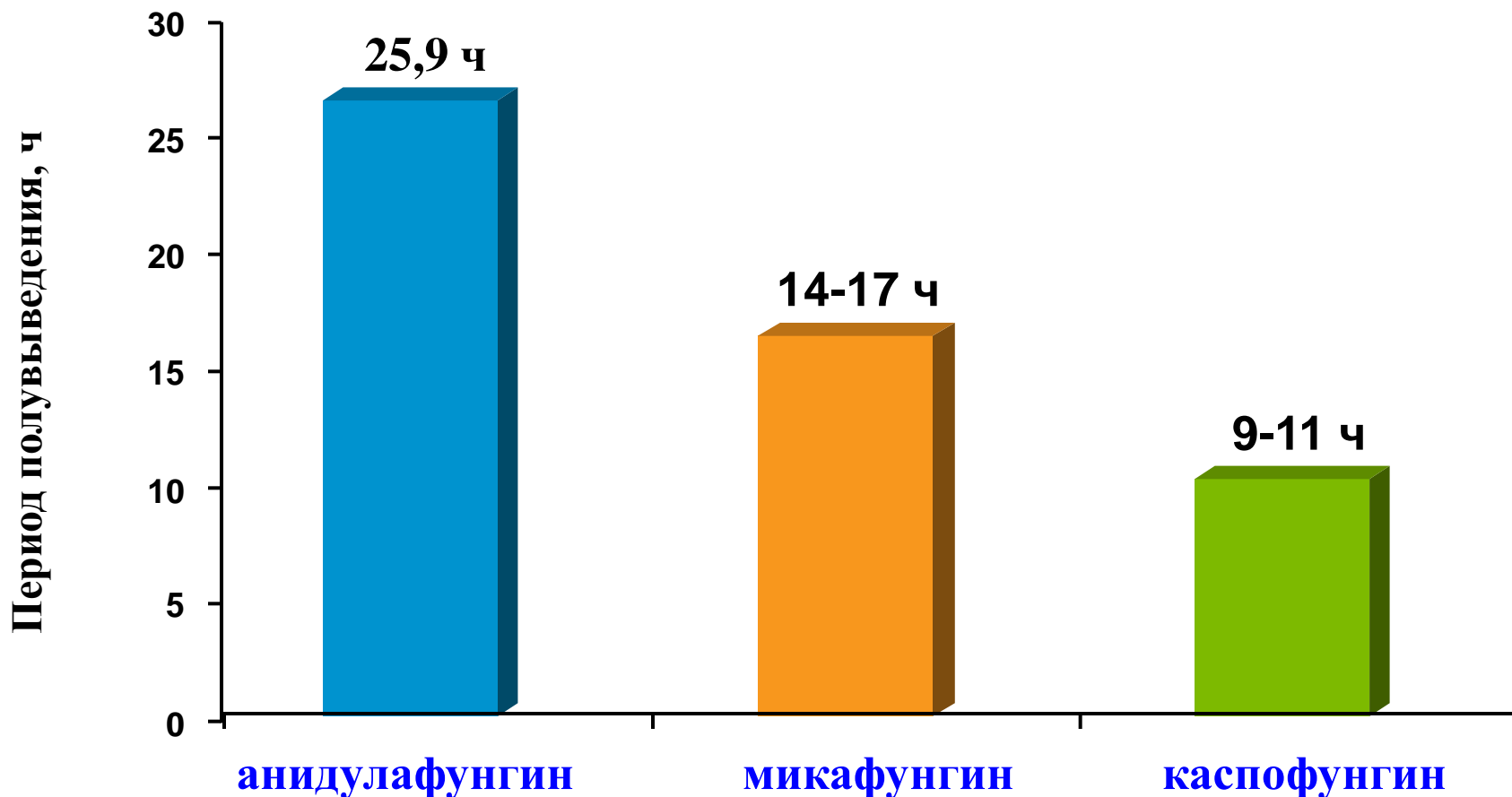
Биопленка – структурное сообщество микроорганизмов, заключенных в сформированными ими самими внеклеточный матрикс (показано стрелкой), прилегающий к живой/неживой поверхности, включая медицинские устройства.\*

1. Ghannoum M, et al. *Infect Dis Clin Pract* 2005;13(4):165–178.

2. Schinabeck MK, et al. [abstract no. M-41]. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2004.

\*Chandra J et al. *J Bacteriol.* 2001;183:5385-5394.

# Анидулафунгин имеет самый длинный период полувыведения



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эраксис.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Кансидас ( каспофунгин)
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Микамин (микафунгин)
4. Dowell JA et al. J Clin Pharmacol. 2004; 44:590-598



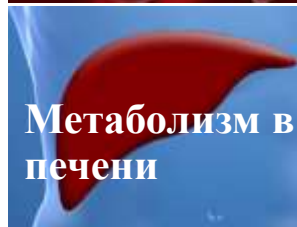
# Фармакокинетический профиль: сравнение с другими эхинокандинами

- По сравнению с другими эхинокандинами, анидулафунгин обладает уникальным профилем выведения<sup>1-5</sup>

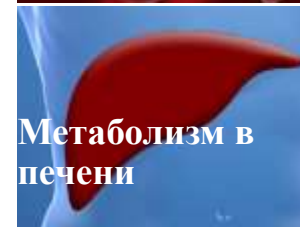
## анидулафунгин



## микафунгин

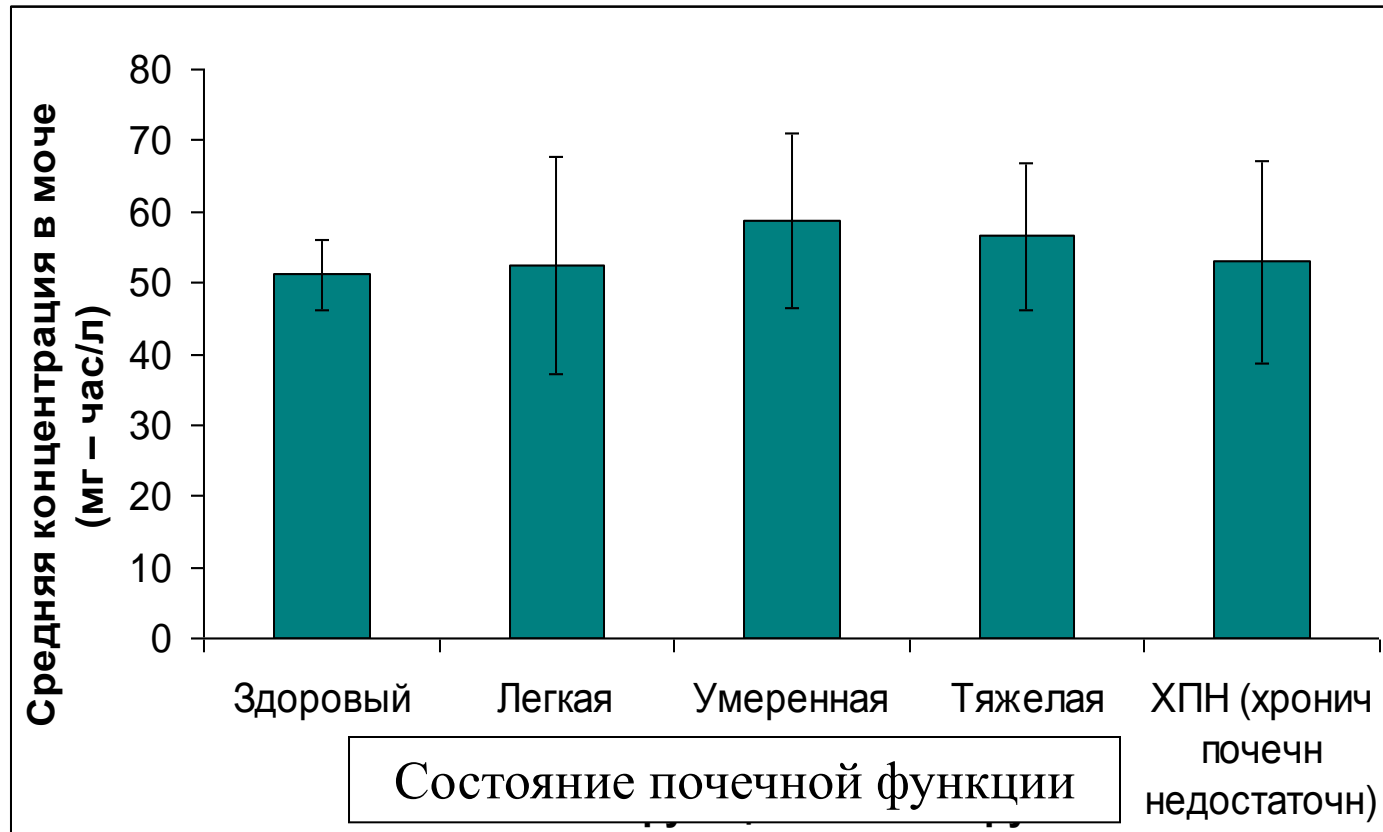


## каспофунгин

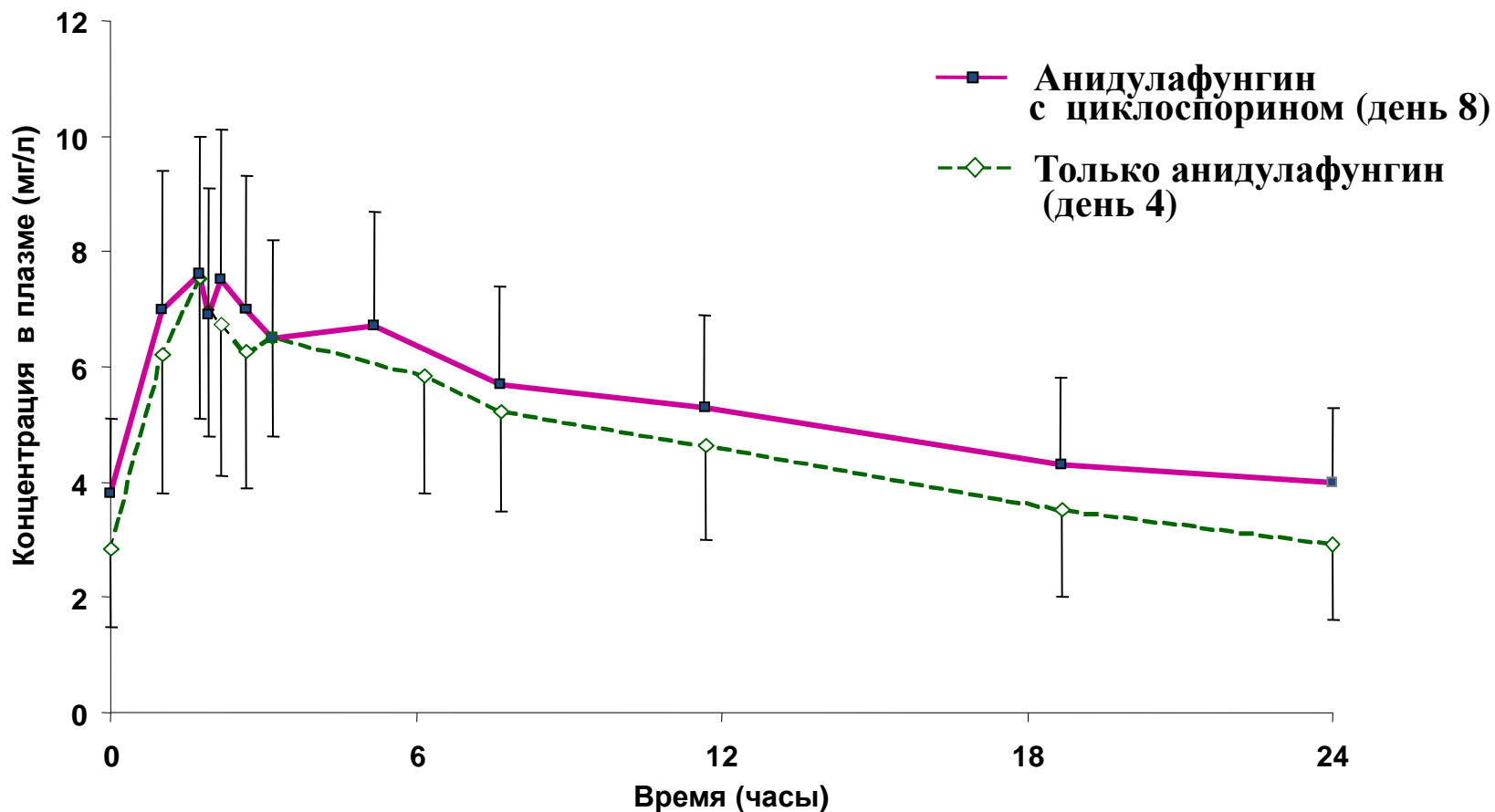


1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эраксис,
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Кансидас (каспофунгин)
3. Инструкция по применению препарата Микамин (микафунгин)
4. Balani SK, et al. Drug Metab Dispos 2000;28:1274–1278.
5. Raasch RH. Expert Rev Anti Infect Ther 2004;2:499–508

# Анидулафунгин: не требуется коррекция дозы при почечной недостаточности

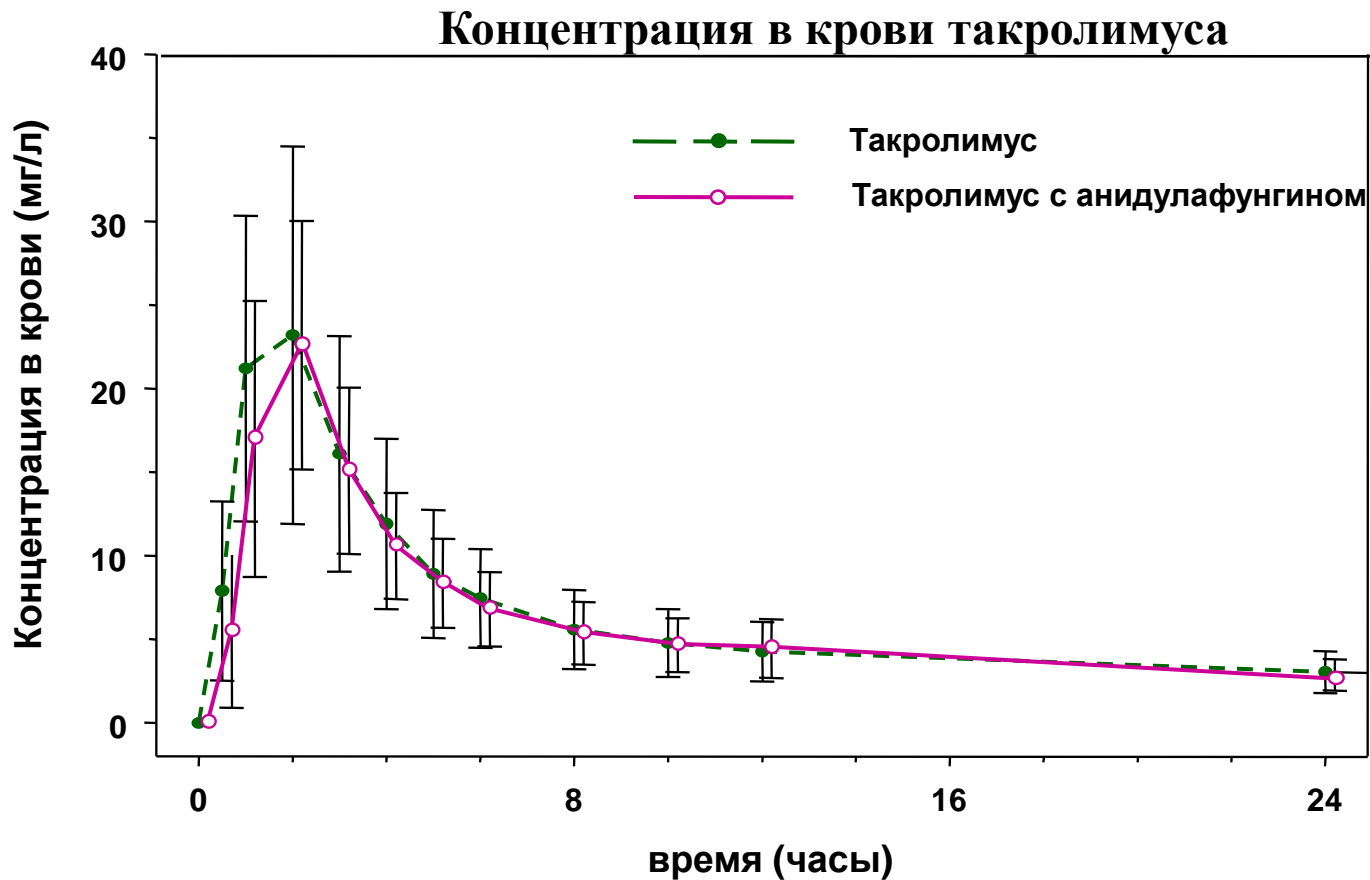


# Анидулафунгин: отсутствует клинически значимое взаимодействие с циклоспорином



Данные представляют средние концентрации в плазме при приёме одной дозы

# Анидулафунгин: отсутствует взаимодействие с такролимусом



# Исследование безопасности анидулафунгина у реципиентов солидных органов

## Safety of Anidulafungin in Solid Organ Transplant Recipients

J.M. Aguado,<sup>1</sup> E. Varo,<sup>2</sup> P. Usetti,<sup>3</sup> J.C. Pozo,<sup>4</sup> A. Moreno,<sup>5</sup> M. Catalán,<sup>1</sup> O. Len,<sup>6</sup> M. Blanes,<sup>7</sup> A. Solé,<sup>7</sup> P. Muñoz,<sup>8</sup> M. Montejo,<sup>9</sup> and the TOSCANA Study Group

<sup>1</sup>12 de Octubre University Hospital, Madrid, Spain; <sup>2</sup>Central University Hospital, Santiago de Compostela, Spain; <sup>3</sup>Puerta de Hierro University Hospital, Madrid, Spain; <sup>4</sup>Reina Sofía University Hospital, Córdoba, Spain; <sup>5</sup>Hospital Clinic, Barcelona, Spain; <sup>6</sup>Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; <sup>7</sup>La Fe University Hospital, Valencia, Spain; <sup>8</sup>Gregorio Marañón University Hospital, Madrid, Spain; and <sup>9</sup>Cruces University Hospital, Bilbao, Spain

- Было включено 86 реципиентов солидных органов (из 14 центров), получавших анидулафунгин для лечения или профилактики инвазивных микозов: 56 реципиентов печени, 20 – легких, 8 – почки, 2 – сердца
- 16 пациентов получали препарат для лечения кандидемии/инвазивного кандидоза, 8 пациентов – инвазивного аспергиллеза
- Ни у кого из пациентов не возникло необходимости модификации иммуносупрессии из-за приема анидулафунгина
- Ни один пациент не прервал лечения из-за серьезных нежелательных явлений, связанных с анидулафунгином

# Основные выводы

1. Инфекционные осложнения, в т.ч. вирусные инфекции и микозы, являются важнейшей причиной заболеваемости и летальности пациентов с трансплантированной почкой.
2. Предупреждение ЦМВ-инфекции является важнейшей стратегией ведения всех реципиентов ренального трансплантата.
3. Своевременное выявление инвазивных микозов и назначение эффективных антимикотиков, минимально влияющих на концентрацию иммуносупрессантов, позволяет улучшить выживаемость реципиентов и ренальных трансплантатов.