



НИИ детской  
онкологии  
и гематологии  
ГУ РОНЦ  
им. Н.Н. Блохина  
РАМН

# Современные препараты в терапии инвазивных микозов в детской онкогематологии

Д.м.н. И.С. ДОЛГОПОЛОВ

*В течение последних 15–20 лет регистрируется существенное увеличение частоты заболеваемости и летальности от инфекций, вызванных грибами. Так, по результатам Национального центра статистики здравоохранения США отмечен рост числа летальных исходов от инвазивных микозов (ИМ) более чем в 4 раза за 20 лет наблюдения [1]. При эпидемиологическом анализе более 10 млн случаев сепсиса у 750 млн пациентов, находившихся на лечении в клиниках США в течение 22 лет, было отмечено возрастание числа грибковых патогенов с 5231 до 16042 в этиологической структуре сепсиса, при этом прирост составил 207%. В этот же период зафиксировано экспоненциальное увеличение летальности от аспергиллеза, достигшее 357%. Грибы рода Candida занимают 4-е место в этиологической структуре внутрибольничных инфекций кровотока, частота выявления которых составляет до 10%, а летальность при этой патологии достигает 40% [2].*

Наблюдаемая эскалация частоты ИМ объясняется рядом факторов. Наиболее значимые из них – усиление иммуносупрессии у больных злокачественными опухолями вследствие интенсификации программ химиотерапии; увеличение числа больных с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД); рост числа операций трансплантации внутренних органов и гемопоэтических стволовых клеток; проведение активной, на высокотехнологичном уровне терапии выхаживания

прежде всего больным в отделениях интенсивной терапии, пациентам с ожогами, недоношенным новорожденным [3].

В структуре грибковых инфекций преобладают микозы, вызванные грибами рода Candida и Aspergillus. Группа японских исследователей отмечает: за 20 лет наблюдения частота инвазивного аспергиллеза (ИА), выявляемая на аутопсии, возросла с 29 до 45%, в то время как инвазия грибами рода Candida снизилась с 41 до 28% [4]. Частота возникновения ИА в трансплантационном

центре Фреда Хатчинсона (Сиэтл, США) увеличилась с 5,7 до 11,2% за период с 1993 по 1999 г., в настоящее время эта тенденция сохраняется [5].

Анализ 837 случаев кандидемий показал, что чаще всего они наблюдались у больных со злокачественными опухолями (26%), хроническими заболеваниями легких (15%), сахарным диабетом (13%), после абдоминальных вмешательств (14%) [6]. Высокая частота кандидемий отмечается в отделениях интенсивной терапии. Частота выявления ИА при трансплантации печени составляет 1,5–10%, при трансплантации сердца и почек – 1,5–10%, при ожогах – 1–7%, при остром лейкозе – 5–24%, при аллогенной и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – 4–20% и 0,5–6% соответственно [7].

Кроме того, отмечено расширение спектра возбудителей микозов, многие из которых устойчивы к применяемым в настоящее время противогрибковым препаратам. Например, Candida krusei отличается природной резистентностью к флуконазолу и меньшей чувствительностью к амфотерицину В, чем другие Candida spp. Начиная с 1990-х гг. возрастает частота выделения non-albicans видов грибов рода Candida: C. tropicalis, C. krusei, C. glabrata, C. pseudotropicalis, C. kefyr, C. parapsilosis и др. На



долю инфекций, вызванных *C. glabrata*, приходится от 5 до 35%, *C. tropicalis* – от 8 до 43%. *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. dubliniensis* относятся к редким патогенам, но в отношении первых двух дрожжей недостаточную активность проявляет амфотерицин В, в отношении *C. dubliniensis* – флуконазол. *Aspergillus terreus*, *Scedosporium apiospermum* и *Trichosporon asahii* устойчивы к амфотерицину В; зигомицеты (*Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Rhizomucor* spp. и др.) – к флуконазолу, итраконазолу и вориконазолу, эхинокандинам, а *Scopulariopsis brevicaulis* и *Scedosporium prolificans* резистентны ко всем применяемым в настоящее время антимикотикам. Количество противогрибковых препаратов невелико, их применение может сопровождаться выраженной токсичностью или лекарственными взаимодействиями.

Разработка и внедрение в клиническую практику новых противогрибковых препаратов чрезвычайно актуальны, тем более что летальность при ИМ остается высокой. При ИМ, вызванном *Candida* spp., погибает около 40% взрослых больных даже при своевременном назначении противогрибковых препаратов. Наиболее высокая частота летальных исходов наблюдается при инфекциях, вызванных *C. glabrata* (45%), *C. tropicalis* (35%) и *C. krusei* (30%) [8]. В то же время именно эти возбудители характеризуются высоким уровнем резистентности к флуконазолу и вориконазолу. Так, в международном исследовании ARTEMIS Disk, продолжавшемся более 10 лет, резистентность или недостаточная чувствительность к флуконазолу штаммов *C. krusei*, *C. glabrata* и *C. tropicalis* была выявлена в 90, 40 и 15% случаев, а к вориконазолу в 15, 20 и 15% случаев соответственно [9].

Если лечение кандидоза не проводится или начато в поздние сроки, летальность достигает 85%, причем 50% смертей приходится на первую неделю возникновения грибковой инфекции. При аспергиллезе летальность

значительно выше: у больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток она составляет 87%, при остром лейкозе или лимфоме – 50%, при трансплантации почки – 65%, СПИДе – 85% [10]. В педиатрической практике летальность при наличии кандидемии колеблется от 19 до 31% [11, 12]. При ИА она значительно выше и составляет 68–77% при условии сохранения у пациента аплазии кроветворения [13, 14].

Особенности ИМ в педиатрической практике, по сравнению с взрослыми пациентами, обусловлены не только наличием или отсутствием сопутствующей патологии, длительностью экспозиции к природным факторам и колонизацией грибами, но и более интенсивной химиотерапией, проводимой у детей, а следовательно, более выраженной и длительной нейтропенией и иммуносупрессией. При сравнительном анализе 35 детей с онкологической патологией и 130 взрослых пациентов, выявлено, что терапия стероидами как фактор риска развития фунгемии достоверно более значима у педиатрических больных (70% против 18,5%,  $p < 0,03$ ). У детей значительно чаще возникла фунгемия также на фоне профилактики кетоконазолом (20% против 7,7%,  $p < 0,025$ ) и развивался грибковый менингит (11,4% против 0,8%,  $p < 0,001$ ). Тем не менее показатели летальности не различались и составили 31,4% против 23,1% ( $p > 0,5$ ) соответственно [15].

Появление и внедрение в клиническую практику в последнее десятилетие новых антимикотиков, прежде всего из группы азолов и эхинокандинов, позволило несколько стабилизировать ситуацию и добиться повышения эффективности терапии ИМ.

#### Эхинокандины

Эхинокандины являются новым классом антимикотиков с отличным от других антимикотиков механизмом действия, связанным с блокадой синтеза 1,3-b-D-глюкана – важного структурного и функционального компонен-

та клеточной стенки грибов. В связи с тем что 1,3-b-D-глюкан отсутствует в организме человека, эхинокандины обладают очень хорошей переносимостью с минимальным количеством нежелательных явлений. Спектр активности эхинокандинов включает в себя *Aspergillus* spp. (в том числе резистентные к амфотерицину В), *Candida* spp. (включая резистентные к флуконазолу, вориконазолу, итраконазолу и амфотерицину В), а также *Pneumocystis jiroveci* (в отличие от других антимикотиков). Эхинокандины действуют на некоторые редкие мицелиальные грибы, такие как *Acremonium*, *Curvularia* и *Bipolaris* spp. Эхинокандины не активны против *Cryptococcus*, *Scedosporium* и *Fusarium* spp. У эхинокандинов отсутствует перекрестная резистентность с азолами и полиенами. В настоящее время эхинокандины представлены тремя препаратами: каспофунгин (Кансидас®, MSD Pharmaceuticals), микафунгин (Микамин®, Astellas Pharma) и анидулафунгин (Эраксис®, Pfizer). Каспофунгин – пер-

*Появление и внедрение в клиническую практику в последнее десятилетие новых антимикотиков, прежде всего из группы азолов и эхинокандинов, позволило несколько стабилизировать ситуацию и добиться повышения эффективности терапии инвазивных микозов.*

вый из препаратов этой группы, разрешенный к клиническому применению в педиатрии в США, Европе и России. В настоящее время он рекомендован как препарат первой линии для лечения кандидемии, инвазивного кандидоза (ИК), эзофагального и орофарингеального кандидоза, рефрактерного ИА у пациентов с нейтропенией и без нее, а также для эмпирической

терапии у пациентов с фебрильной нейтропенией при подозрении на грибковую инфекцию. Снижение концентрации каспофунгина в плазме в течение 1 ч после однократной в/в инфузии проходит несколько фаз. Сразу после инфузии наступает короткая  $\alpha$ -фаза, за которой следует  $\beta$ -фаза с  $T_{1/2}$  от 9 до 11 ч, которая является главной характеристикой профиля и имеет отчетливую логарифмически-линейную зависимость между 6 и 48 ч после инфузии. За этот период концентрация препарата в плазме существенно снижается. Имеется дополнительная  $\gamma$ -фаза с  $T_{1/2}$  от 40 до 50 ч. Каспофунгин интенсивно связывается с белками (приблизительно 97%) при минимальном проникновении в эритроциты. Из организма выводится около 75% препарата (фармакокинетическое исследование с радиоактивно меченым каспофунгином): 41% – с мочой и 34% – с калом. Небольшое количество каспофунгина выделяется в неизменном виде с мочой (приблизительно 1,4% дозы). Почечный клиренс исходного препарата низкий и составляет приблизительно 0,15 мл/мин. Проведено несколько длительных клинических исследований каспофунгина у пациентов до 18 лет, включая исследования фармакокинетики препарата. У подростков (12–17 лет), получавших каспофунгин в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> (максимальная суточная доза – 70 мг), концентрация в плазме крови (ПФК<sub>0-24</sub>) в целом соответствовала концентрации у взрослых, принимавших каспофунгин в дозе 50 мг/м<sup>2</sup>. Все подростки получали каспофунгин в дозе выше 50 мг/м<sup>2</sup>, а 6 из 8 пациентов получали максимальную суточную дозу 70 мг. Концентрация каспофунгина в плазме крови у этих пациентов была ниже по сравнению с концентрацией у взрослых, получавших препарат в суточной дозе 70 мг. У детей в возрасте 2–11 лет, получавших каспофунгин в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> в сутки (максимальная суточная доза – 70 мг), его концентрация в плазме крови (ПФК<sub>0-24</sub>) была сравнима с аналогичным показателем у

взрослых пациентов, которым вводили каспофунгин в дозе 50 мг/м<sup>2</sup>. У детей в возрасте 3–23 месяцев, которым назначали каспофунгин в суточной дозе 50 мг/м<sup>2</sup> (максимальная суточная доза – 70 мг), концентрация каспофунгина в плазме крови при длительном применении была сопоставима с концентрацией у взрослых, которым назначалась доза препарата 50 мг/м<sup>2</sup>. Как и у старших детей, у детей данной возрастной группы, получавших каспофунгин в дозе 50 мг/м<sup>2</sup>, концентрация препарата в плазме крови была выше в первый день лечения по сравнению с взрослыми, получавшими стандартную дозу каспофунгина 50 мг/м<sup>2</sup>. Фармакокинетические параметры каспофунгина в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> у детей младшей возрастной группы (3–23 месяца) и более старшей группы (2–11 лет) при одинаковом режиме дозирования были сопоставимы [16, 17]. Каспофунгин показал свою эффективность в лечении первичных и резистентных ИМ. В одном из проспективных многоцентровых исследований у 49 детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет с ИА (n = 10) и ИК (n = 39) каспофунгин назначался в качестве первой (n = 32) и второй линии – при неэффективности предшествующей противогрибковой терапии или в связи с ее токсичностью (n = 17). В 50% случаев наблюдался позитивный ответ на терапию. Данные достоверно не отличаются от результатов лечения ИМ у детей вориконазолом (43%) или липидными формами амфотерицина В (56%) [18, 19]. У детей с ИК отмечено 81% положительных ответов на терапию каспофунгином. Большинство из них (82%) получали терапию каспофунгином в первую линию, однако назначение каспофунгина было эффективно и в 5 (71%) из 7 случаев ИК, рефрактерного к предшествующей противогрибковой терапии. Частота клинических и лабораторных нежелательных явлений составила 26,5 и 34,7%. В основном речь шла об умеренном повышении трансаминаз и нарушении электролит-

ного баланса, не превышающих 2-й степени токсичности по ВОЗ. Ни в одном случае терапия каспофунгином не была прервана в связи с токсичностью [18]. С 1997 по 2009 г. в отделении химиотерапии гемобластозов и отделении трансплантации костного мозга НИИ ДОГ РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН пролечено 85 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, из них 48 с доказанным или вероятным ИМ. У 35 пациентов ИМ протекал с поражением легких и/или придаточных пазух, в 2 случаях речь шла о доказанном грибковом менингоэнцефалите, в 11 случаях наблюдался одиночный или повторные эпизоды кандидемии. Грибы рода *Candida* spp. были высеяны у 13 пациентов (в 11 случаях из крови и в 2 случаях *Candida* spp. были высеяны из БАЛ и спинномозговой жидкости у 2 разных пациентов соответственно). Из них *C. albicans* в 7 (54%), *C. glabrata* в 3 (23%), *C. tropicalis* в 1 (8%) и *C. krusei* в 2 (15%) случаях. *Aspergillus fumigatus* и *A. niger* получены из БАЛ у 2 пациентов, зигомицеты получены путем БАЛ у 2 пациентов и в 1 случае наблюдалась позитивная культура СМЖ. Другие грибы высеяны у 5 пациентов из различных сред организма, дренажной и промывной жидкости, в том числе *Histoplasma capsulatum* у 2, *Mucor* spp. у 2 и неидентифицированные мицелиальные грибы у 1 пациента. Предполагаемая грибковая инфекция диагностирована у 37 пациентов, как правило на фоне аплазии кроветворения или выраженного иммунодефицита после проведенной массивной лучевой и химиотерапии. Большинство пациентов (84%) находились в фазе глубокой нейтропении после химиотерапии, режима кондиционирования или на фоне иммуносупрессии после аллогенной гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Из 48 пациентов с доказанным или вероятным ИМ у 37 пациентов (78%) на фоне противогрибковой терапии наблюдался выраженный позитивный ответ или полная ремиссия



ИМ, что позволило продолжить специфическую терапию, в том числе провести трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Из 37 пациентов с предполагаемым ИМ у всех наблюдалась выраженная клиническая и рентгенологическая динамика. Каспофунгин в качестве первой линии терапии получали 7 из 48 пациентов с доказанным или вероятным ИМ, в качестве второй и последующих линий препарат получали 17 пациентов (3 в комбинации с азолами). Из 24 пациентов терапия была эффективна у 21 (88%). Трое (12%) погибли от прогрессирования грибковой инфекции. В группе исторического сравнения из 21 пациента, получавшего азолы (вориконазол) и различные формы амфотерицина В, 6 (29%) погибли от прогрессирования ИМ. У 2 пациентов из 21 специфическая терапия была прекращена в связи с сохраняющимися легочными проявлениями ИМ. Эти пациенты прогрессировали и погибли от лейкоза и лимфомы Ходжкина соответственно. В настоящее время каспофунгин применяется нами как препарат первой линии у пациентов с вероятным или доказанным инвазивным кандидозом, инвазивным аспергиллезом при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии, находящимся на индуктивной терапии ОМЛ, рецидивов ЛХ, особенно после облучения средостения, и пациентов в фазе нейтропении после ВХТ с последующей аллогенной или аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Кроме того, каспофунгин применяется нами в случаях рецидивов ИМ в фазе нейтропении, а также в качестве препарата первой линии при возникновении резистентной к антибиотикам лихорадки в раннем посттрансплантационном периоде у больных, перенесших предполагаемую, вероятную или доказанную грибковую инфекцию на фоне предыдущей специфической терапии. Учитывая неблагоприятную микологическую обстановку, изучается вопрос о возможности назначения каспо-

фунгина в эмпирической терапии всем пациентам, получающим индуктивную терапию ОМЛ и ВХТ с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

### Азолы

Азольные противогрибковые препараты являются одними из наиболее часто используемых средств для лечения инвазивных грибковых инфекций, вызванных как *Candida spp.* (флуконазол), так и мицелиальными грибами (итраконазол). Среди препаратов данной группы к категории «новых» антимикотиков можно отнести триазолы II поколения: вориконазол (Вифенд®, Pfizer Inc.), равуконазол (Bristol-Myers Squibb), позаконазол (Ноксафил®, MSD Pharmaceuticals) и альбаконазол (J. Uriach & Cía.). Вориконазол и равуконазол являются дериватами флуконазола, а позаконазол и альбаконазол – производными итраконазола.

фермента 14-альфа-деметилазы, участвующего в синтезе эргостерола, важного компонента цитоплазматической мембраны грибковой клетки. Ингибирование этого, связанного с СYP51 приводит к дефициту эргостерола и аккумуляции в клетке гриба токсичного 14-альфа-метилстирола.

Позаконазол отличается широким спектром активности. Препарат проявляет высокую активность в отношении дрожжей, включая *Candida spp.* и *Cryptococcus neoformans*, а также большинства мицелиальных возбудителей микозов, в том числе полирезистентных *Scedosporium* и *Fusarium spp.* Важной особенностью позаконазола является его отличная от большинства других антимикотиков активность против возбудителей зиггомикозов – *Rhizopus*, *Mucor* и *Absidia spp.* По показателям ак-

*В НИИ ДОГ РОНЦ каспофунгин применяется как препарат первой линии у пациентов с вероятным или доказанным инвазивным кандидозом, инвазивным аспергиллезом при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии, находящимся на индуктивной терапии ОМЛ, рецидивов ЛХ, особенно после облучения средостения, и пациентов в фазе нейтропении после ВХТ с последующей аллогенной или аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Кроме того, каспофунгин применяется в случаях рецидивов ИМ в фазе нейтропении, а также в качестве препарата первой линии при возникновении резистентной к антибиотикам лихорадки в раннем посттрансплантационном периоде у больных, перенесших предполагаемую, вероятную или доказанную грибковую инфекцию на фоне предыдущей специфической терапии.*

Позаконазол – системный противогрибковый препарат, выпускаемый в виде суспензии для приема внутрь, зарегистрированный на территории РФ. Механизм действия позаконазола связан с ингибированием

активности в отношении *Candida spp.* позаконазол сравним с вориконазолом и превосходит флуконазол, итраконазол и амфотерицин В. Позаконазол оказывает фунгицидное действие против *C. krusei* и *C. lusitanae*,



фунгистатическое – против других *Candida spp.* По активности в отношении *Cryptosporidium parvum* позаконазол сравним с итраконазолом и вориконазолом. В отличие от флуконазола позаконазол действует против *Rhodotorula spp.* и *Trichosporon spp.* [19, 20]. По профилю переносимости сравним с другими азольными препаратами.

Позаконазол отличается большим объемом распределения, что свидетельствует о высоком проникновении препарата в ткани. Более 98% препарата связывается с белками, преимущественно с альбумином плазмы крови. Применение позаконазола позволяет создавать высокие концентрации в органах, часто поражаемых микроицетами. Позаконазол медленно выводится из организма, средний период полувыведения составляет 35 ч (от 20 до 66 ч), а общий клиренс – 32 л/ч. В отличие от других азолов позаконазол метаболизируется CYP3A4, а не другими изоферментами системы цитохрома P450. Препарат выводится преимущественно с фекалиями (77%) в основном в неизменном виде. С мочой выводится примерно 14% препарата (исходное вещество со-

дозе 800 мг/день у 12 пациентов моложе 18 лет. Группой сравнения были 194 взрослых пациента старше 16 лет. Средняя концентрация противогрибкового средства, клиническая эффективность и нежелательное действие антимикотика были схожими в обеих группах. Таким образом, было показано, что фармакокинетика позаконазола у детей сравнима с таковой у взрослых [21].

Одним из важных направлений использования позаконазола является первичная антифунгальная профилактика у больных с высоким риском развития ИМ. О. Cornely и соавт. опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного исследования эффективности и безопасности использования позаконазола, флуконазола или итраконазола для профилактики ИМ у пациентов с нейтропенией. Позаконазол получали 298 больных, флуконазол – 240, итраконазол – 58. Результаты исследования показали, что при профилактическом применении позаконазол эффективнее препаратов сравнения. В группе позаконазола ИМ развился у 7 (2%) пациентов, в группах флуконазола или итраконазола – у 25 (8%); ИА – у 2 (менее 1%) по сравнению с 20 (7%) соответственно. Кроме того, в группе пациентов, получавших позаконазол, выживаемость была достоверно выше, чем в группе больных, лечившихся флуконазолом или итраконазолом ( $p = 0,04$ ) [22].

В 2003 г. опубликованы данные многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования позаконазола и флуконазола в качестве средств профилактики ИМ при тяжелой реакции «трансплантат против хозяина» при аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток у 600 пациентов. На фоне введения позаконазола частота ИК составляла 5,3, а флуконазола – 9,0% ( $p = 0,07$ ). В то же время исследование показало достоверное снижение частоты развития ИА в группе больных, получавших позаконазол: 2,3 и 7,0% соответственно

( $p = 0,006$ ). Общая выживаемость была схожей в обеих группах. Однако количество связанных с ИМ летальных исходов в группе позаконазола была ниже, чем в группе флуконазола: 1 и 4% соответственно ( $p = 0,046$ ). Частота нежелательных явлений была примерно одинаковой – 36 и 38% соответственно [23].

G. Keating и соавт. оценивали позаконазол в открытом многоцентровом исследовании у 33 пациентов с различными типами ИМ. Эффективность позаконазола при ИА составила 42% по сравнению с 26% в группе контроля, при зигомикозе – 54%, фузариозе – 46%, септоспориозе – 43%, гистоплазмозе – 100%, рефрактерном ИК – 48%, рефрактерном кокцидиоидомикозе – 69%, рефрактерном криптококкозе – 48%, рефрактерном хромомикозе и мицетоме – 82% [21].

Крупное многоцентровое ретроспективное контролируемое клиническое исследование по лечению ИА проведено T. Walsh и соавт. Все эпизоды ИА были рефрактерны к предшествующей стандартной антимикотической терапии. В исследование были включены 107 пациентов, а группу «исторического» контроля составили 86 больных. Клинико-микологическая эффективность в группе получавших позаконазол составила 42%, в группе контроля – 26% ( $p = 0,006$ ) [24].

При ретроспективной оценке эффективности лечения позаконазолом у 91 пациента с рефрактерным к стандартному лечению зигомикозом отмечено, что частота положительного клинико-микологического ответа на 12-й неделе лечения составила 60%, а у 21% больных была достигнута стабилизация инфекционного процесса. Таким образом, общая эффективность составила 81% [25]. Позаконазол был эффективен при терапии фузариоза и гистоплазмоза, как отмечается в отдельных публикациях. Общая эффективность лечения фузариоза и гистоплазмоза позаконазолом составила 48% (у 10 из 21) и 100% (6 из 6) соответственно [26, 27].

*В НИИ ДОГ РОНЦ позаконазол применяется для профилактики ИМ у пациентов из группы высокого риска по развитию грибковых инфекций, а также в качестве второй линии терапии в комбинации с каспофунгином или различными формами амфотерицина В.*

ставляет менее 0,2%). Равновесное состояние достигается после 7–10 дней многократного применения препарата.

G. Krishna и соавт. (2007) изучали некоторые фармакокинетические параметры позаконазола в



Контролируемых клинических исследований позаконазола у детей проведено не было, но есть сообщения о клинических наблюдениях. G. Notheis и соавт. сообщали об успешном использовании позаконазола при лечении зигомикоза ЦНС у 12-летней девочки с сахарным диабетом и у 4-летнего мальчика с хронической гранулематозной болезнью [28]. J. Sorensen и соавт. описали случай лечения девочки 10 лет с апластической анемией, у которой развился риноцеребральный микоз, вызванный *Absidia corymbifera* и *Alternaria alternata*. Ребенок получил лечение липосомальным амфотерицином В и позаконазолом, на фоне которого удалось стабилизировать клиническое течение инфекции и провести успешную трансплантацию кроветворных стволовых клеток [29].

С 2008 г. в отделении химиотерапии гемобластозов и отделении трансплантации костного мозга НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН позаконазол применяется для профилактики ИМ у пациентов из группы высокого риска по развитию грибковых инфекций, а также в качестве второй линии терапии в комбинации с каспифунгином или различными формами амфотерицина В. В качестве профилактики позаконазол назначался 11 больным в возрасте от 2 до 18 лет в дозе 400–800 мг/сутки в зависимости от веса больного. У 6 больных (3 с ОМЛ, 1 с ОЛЛ, 2 с ЮММЛ, 1 с нейробластомой), получивших аллогенную гаплоидентичную трансплантацию на фоне немиелоаблативного режима кондиционирования с включением АТГ, препарат назначался с -7 дня режима кондиционирования до восстановления лейкоцитов  $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ , но не менее 21 дня. Все больные получали плановую иммуносупрессию циклоспорином или прографом. Несмотря на интенсивную предлечение всех пациентов и наличие у 3 больных в анамнезе эпизода кандидемии (у одного в сочетании с пневмонией) во время прове-

дения индуктивной терапии, в раннем посттрансплантационном периоде не было отмечено реактивации или *de novo* ИМ. Острая РТПХ  $\geq$  II ст. наблюдалась у 2 больных, терапию стероидами в дозе 1 мг/кг получали 3 пациента. Пять больных (2 с нейробластомой, 3 с лимфомой Ходжкина) получили профилактику позаконазолом после ВХТ с аутотрансплантацией. У 3 из 5 пациентов в анамнезе был эпизод вероятной грибковой пневмонии с высевом *Candida spp.* из крови, ЦВК, мочи или других сред. У одного больного были повторные высевы *Candida spp.* из зева, мочи и стула при наличии лихорадки, резистентной к антибиотикам без нейтропении. Еще у одного больного в анамнезе имелось облучение средостения 30 Гр и одного легкого 12 Гр. Профилактика проводилась весь период нейтропении (в среднем 15 (12–26) дней, при развитии стоматита выше III ст. больному назначались в/в противогрибковые препараты. Ни одного эпизода ИМ или кандидемии не было отмечено в этой группе. Трое больных (2 с ИА легких и 1 с зигомикозом легких) получали позаконазол в комбинации с каспифунгином ( $n = 2$ ) или липосомальным амфотерицином В ( $n = 1$ ). Длительность терапии составила 32, 48 и 67 дней соответственно. Во всех случаях наблюдалась положительная динамика. Двое больных с ИА легких находятся в полной ремиссии, как по основному заболеванию, так и по ИМ после удаления аспергиллемы. Больная с зигомикозом погибла от хронической РТПХ через 4,5 месяца после аллогенной трансплантации без признаков прогрессирования ИМ.

Проведенные клинические исследования свидетельствуют о низкой частоте нежелательных явлений при использовании позаконазола. I. Raad и соавт. исследовали безопасность позаконазола у 428 пациентов, получавших антимикотик по поводу рефрактерного ИМ ( $n = 362$ ) или при фебрильной нейтропе-

нии ( $n = 66$ ). Из них 109 больных получали позаконазол более 6 месяцев. Общая частота нежелательных явлений была около 36%. Наиболее часто регистрировали тошноту (8%) и рвоту (6%). Серьезные нежелательные явления отмечены у 8% пациентов. У 2% больных регистрировали увеличение уровня печеночных ферментов. Частота возникновения побочных явлений при применении позаконазола и флуконазола достоверно не отличалась по результатам анализа литературы [30].

Подводя итоги, можно с уверенностью сказать, что ИМ являются серьезной проблемой для практического здравоохранения, увеличивая морбидность, летальность, особенно у больных с нейтропенией и иммунодефицитом, и ухудшая фармакоэкономические показатели. Онкологическим больным с ИМ не представляется возможным проводить интенсивные курсы химиотерапии в связи с высоким риском возникновения осложнений, что в свою очередь нарушает программу лечения и негативно отражается на результатах терапии в целом. Длительное назначение системных антимикотиков у пациентов после трансплантации как гемопоэтических стволовых клеток, так и солидных органов затрудняет проведение им жизненно необходимой иммуносупрессии и резко увеличивает органный токсичность при совместном назначении препаратов. Появление новых, более эффективных и менее токсичных антимикотиков позволяет надеяться на определенный прогресс в области терапии и профилактики ИМ. К сожалению, высокая цена современных противогрибковых препаратов ограничивает их широкое применение, особенно в странах, где бюджет здравоохранения недостаточен. Однако, учитывая их позитивное влияние на выживаемость пациентов с ИМ, стоимость не должна быть решающим аргументом для врача при назначении препарата в случае необходимости. ☹

Онкология



32. Urban C., Schwinger W., Beresch M. et al. Feasibility of peripheral blood stem cell and peripheral blood mononuclear cell separation in children with a body weight below 20 kg // *Med. Pediatr. Oncol.* 1997. Vol. 29. P. 115–120.
33. Takaue Y., Kawano Y., Abe T. et al. Collection and transplantation of peripheral blood stem cells in very small children weighing 20 kg or less // *Blood.* Vol. 86. 1995. № 1. P. 372–380.
34. Emminger W., Emminger-Schmidmeier W., Höcker P. et al. The median daily increment of leukocytes during hematopoietic recovery reflects the myeloid progenitor cell yield during leukapheresis in children // *Bone Marrow Transplant.* Vol. 5. 1990. № 6. P. 419–424.
35. Fernandez J.M., Shepherd V., Millard J., Powles R., Pinkerton C.R. When is the optimum time to harvest peripheral blood stem cells in children following standard dose of chemotherapy? // *Med. Pediatr. Oncol.* 1993. Vol. 21. P. 465–469.
36. Siena S., Bregni M., Brando B. et al. Flow cytometry for clinical estimation of circulating hematopoietic progenitors for autologous transplantation in cancer patients // *Blood.* Vol. 77. 1991. P. 400–409.
37. Bensinger W., Appelbaum F., Rowley S., Storb R., Sanders J., Lilleby J., Gooley T., Demirer T. et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells // *J. Clin. Oncol.* Vol. 13. 1995. № 10. P. 2547–2555.
38. Boogaerts M., Cavalli F., Cortes-Funes H. et al. Granulocyte growth factors: achieving a consensus // *Ann. Oncol.* 1995. Vol. 6. P. 237–244.
39. Soutar R., Gilmour S., Morrisson M. et al. The use of CD34 counts to predict the success of stem cell collections // *Bone Marrow Transplant.* 1998. Vol. 21 (Suppl. 1). P. 188.
40. Watts M.J., Sullivan A.M., Jamieson E. et al. Progenitor-cell mobilization after low-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor, an analysis of progenitor-cell quantity and quality and factors predicting for these parameters in 101 pretreated patients with malignant lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. P. 535–546.
41. Linch D. Activity in clinical settings: comparison of PBPC mobilization with different rG-CSFs in patients with lymphoma // *Int. J. Hematol.* 1996. Vol. 64 (Suppl. 2). P. 29.
42. Hoglund M. Glycosylated and non-glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF): what is the difference? // *Med. Oncol.* 1998. Vol. 15. P. 229–233.

## И.С. ДОЛГОПОЛОВ

Современные препараты в терапии инвазивных микозов в детской онкогематологии

1. McNeil M., Nash S., Hajjeh R. et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980–1997 // *Clin. Infect. Dis.* 2001. Vol. 33. P. 641–647.
2. Edmond M., Wallace S., McClish D. et al. Nosocomial bloodstream infections in United States Hospitals: a three-year analysis // *Clin. Infect. Dis.* 1999. Vol. 29. P. 239–244.
3. Kontoyiannis D., Mantadakis E., Samonis G. Systemic mycosis in the immunocompromised host: an update in antifungal therapy // *J. Hosp. Infect.* 2003. Vol. 53. P. 243–258.
4. Yamazaki T., Kume H., Murase S., Yamashita E., Arisawa M. Epidemiology of visceral mycosis: analysis of data in annual of the pathological autopsy cases in Japan // *J. Clin. Microbiol.* 1999. Vol. 37. P. 1732–1738.
5. Baddley J.W., Stroud T.P., Salzman D., Pappas P.G. Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients // *Clin. Infect. Dis.* 2001. Vol. 32. P. 1319–1324.
6. Kao A., Brandt M., Pruitt W. et al. The Epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance // *Clin. Infect. Dis.* 1999. Vol. 29. P. 1164–1170.
7. Denning D. Invasive aspergillosis // *Clin. Infect. Dis.* 1998. Vol. 26. P. 781–805.
8. Viscoli C., Girmenia C., Marinus L. et al. Candidemia in cancer patients: a prospective multicenter surveillance study by the invasive fungal infection group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Clin. Infect. Dis.* 1999. Vol. 28. P. 1071–1080.
9. Pfaller M.A., Diekema D.J., Gibbs D.L. and the Global Antifungal Surveillance Group. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10,5-year analysis of susceptibilities of *Candida* Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion // *J. Clin. Microbiol.* 2010. Vol. 48. P. 1366–1377.
10. Lin S., Schranz J., Teutsch S. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature // *Clin. Infect. Dis.* 2001. Vol. 32. P. 358–366.
11. Pappas P.G., Rex J.H., Lee J. et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients // *Clin. Infect. Dis.* 2003. Vol. 37. P. 634–643.
12. Rodriguez-Nunez A. Incidence and mortality of proven invasive *Candida* infections in pediatric intensive care patients // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2001. Vol. 22. P. 477–478.
13. Walmsley S., Devi S., King S. et al. Invasive *Aspergillus* infections in a pediatric hospital: a ten-year review // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993. Vol. 12. P. 673–682.
14. Abbasi S., Shenep J.L., Hughes W.T., Flynn P.M. Aspergillosis in children with cancer: a 34-year experience // *Clin. Infect. Dis.* 1999. Vol. 29. P. 1210–1219.
15. Krupova Y., Sejnova D., Dzatkova J. et al. Prospective study on fungemia in children with cancer: analysis of 35 cases and comparison with 130 fungemias in adults // *Support Care Cancer.* 2000. Vol. 8. P. 427–430.
16. Neely M., Jafri H.S., Seibel N. et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in older infants and toddlers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009. Vol. 53. P. 1450–1456.
17. Walsh T.J., Adamson P., Seibel N. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005. Vol. 49. P. 4536–4545.
18. Zaoutis T.E., Jafri H.S., Huang L.M. et al. A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented *Candida* or *Aspergillus* infections in pediatric patients // *Pediatrics.* 2009. Vol. 123. P. 877–884.
19. Pfaller M., Messer S., Hollis R. et al. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus*



# Литература

- spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000 // *Antimicrob. Agents Chemother.* Vol. 46. 2002. № 4. P. 1032–1037.
20. *Sabatelli F., Patel R., Mann P. et al.* In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts // *Antimicrob. Agents Chemother.* Vol. 50. 2006. № 6. P. 2009–2015.
21. *Keating G.* Posaconazole // *Drugs.* Vol. 65. 2005. № 11. P. 1553–1567.
22. *Cornely O., Maertens J., Winston D. et al.* Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 4. P. 348–359.
23. *Ullmann A.* Review of the safety, tolerability and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole // *Current Medical Research and Opinion.* 2003. Vol. 19. P. 263–271.
24. *Walsh T., Raad I., Patterson T. et al.* Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial // *CID.* Vol. 44. 2007. № 1. P. 2–12.
25. *Van Burik J., Hare R., Solomon H. et al.* Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases // *CID.* Vol. 42. 2006. № 7. P. 61–65.
26. *Raad I., Hachem R., Herbrecht R. et al.* Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions // *CID.* Vol. 42. 2006. № 10. P. 1398–1403.
27. *Restrepo A., Tobon A., Clark B. et al.* Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole // *J. Infect.* Vol. 54. 2007. № 4. P. 319–327.
28. *Notheis G., Tarani L., Costantino F. et al.* Posaconazole for treatment of refractory invasive fungal disease // *Mycoses.* 2006. Vol. 1. P. 37–41.
29. *Sorensen J., Becker M., Porto L. et al.* Rhinocerebral zygomycosis in a young girl undergoing allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anaemia // *Mycoses.* 2006. Vol. 49. P. 31–36.
30. *Raad I., Graybill J., Bustamante A. et al.* Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections // *CID.* Vol. 42. 2006. № 12. P. 1726–1734.

## А.В. ПОПА

Препараты аспарагиназы в лечении детей, больных острым лимфобластным лейкозом

1. *Kidd J.G.* Regression of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal guinea-pig serum: I. Course of transplanted cancer of various kinds in mice and rats given guinea-pig serum, horse serum or rabbit serum // *J. Exp. Med.* Vol. 98. 1953. P. 568–582.
2. *Sobin L.H., Kidd J.G.* The incorporation of L-asparaginase-14C by lymphoma 6C3HED cells: its inhibition by guinea-pig serum // *Cancer Res.* Vol. 26. 1966. № 2. P. 208–211.
3. *Sobin L.H., Kidd J.G.* Alterations in protein and nucleic acid metabolism of lymphoma 6C3HED-og cells in mice given guinea-pig serum // *J. Exp. Med.* Vol. 123. 1966. № 1. P. 55–74.
4. *Broome J.D.* Antilymphoma activity of L-asparaginase in vivo: clearance rate of enzyme preparations from guinea-pig serum and yeast in relation of their effects on tumor growth // *J. Natl. Cancer Inst.* Vol. 35. 1965. № 6. P. 967–974.
5. *Yellin T.O., Wriston J.C.* Purification and properties of guinea-pig serum asparaginase // *Biochemistry.* 1966. Vol. 5. P. 1605–1612.
6. *Mashburn L.T., Wriston J.C.* Tumor inhibitory effect of L-asparaginase from *Escherichia coli* // *Arch. Biochem. Biophys.* 1964. Vol. 105. P. 451–452.
7. *Khan A., Hill J.M.* Atopic hypersensitivity to L-asparaginase: resistance to immunosuppression // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* Vol. 40. 1971. № 3. P. 463–469.
8. *Ertel I.J., Nesbit M.E., Hammond D. et al.* Effective dose of L-asparaginase for induction of remission in previously treated children with acute lymphoblastic leukemia: a report from Children's Cancer Study Group // *Cancer Res.* Vol. 39. 1979. № 10. P. 3893–3896.
9. *Boos J., Werber G., Ahlke E. et al.* Monitoring of asparaginase activity and asparagine levels in children with different asparaginase preparations // *Eur. J. Cancer.* Vol. 32A. 1996. № 9. P. 1544–1550.
10. *Muller H.J., Loning L., Horn A. et al.* Pegylated asparaginase (Oncaspar™) in children with ALL: drug monitoring in reinduction according to the ALL/NHL-BFM 95 protocols // *Br. J. Hematol.* 2000. Vol. 110. P. 379–384.
11. *Vieira Pinheiro J.P., Müller H.J., Schwabe D. et al.* Drug monitoring of low dose PEG-asparaginase (Oncaspar™) in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) // *Br. J. Hematol.* 2001. Vol. 113. P. 115–119.
12. *Müller H.J., Beier R., da Palma J.C. et al.* PEG-asparaginase (Oncaspar™) 2,500 U/m<sup>2</sup> BSA in re-induction and relapse treatment of the ALL/NHL-BFM protocols // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2002. Vol. 49. P. 149–154.
13. *Avramis V.I., Sencer S., Periclou A.P. et al.* A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Study Group // *Blood.* Vol. 99. 2002. № 6. P. 1986–1994.
14. *Panosyan E.H., Seibel N.L., Gaynon P.S. et al.* Asparaginase antibody and asparaginase activity in childhood in higher risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961 // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* Vol. 26. 2004. № 4. P. 217–226.

## В.К. БОЯРШИНОВ

Применение треоосульфана в детской онкологии

1. *Casper J., Wandt H., Volin L. et al.* Treosulfan / fludarabine as conditioning regimen for allogeneic blood stem cell transplantation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome // *Onkologie.* 2003. Vol. 26. Abstr. P. 527.
2. *Fruehauf S., Topaly J., Laufs S. et al.* STI571-Based combination therapy of chronic myelogenous leukemia: preclinical data // Program and abstracts of the 43<sup>rd</sup> ASH Annual Meeting (December 7–11, 2001. Orlando, Florida). Abstr. 4760.