

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВЫХ СИСТЕМНЫХ ПРОТИВОГРИБКО- ВЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕДИАТРИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Климко Н. Н., Колбин А. С. *

Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования,

* Санкт-Петербургская государственная
педиатрическая медицинская академия,
Санкт-Петербург, Россия

© Климко Н. Н., Колбин А. С., 2005

Проведен анализ литературы об эффективности и безопасности новых системных антимикотиков у детей. Авторы, в основном, опирались на компьютерную базу данных Medline. В статье представлены механизмы действия, спектр антифунгальной активности, фармакокинетические показатели, а также результаты клинических исследований новых системных антимикотиков у детей. В анализ не вошли исследования по использованию антимикотиков при поверхностных формах грибковых инфекций.

Ключевые слова: азолы, дети, инвазивные микозы, противогрибковые препараты, эхинокандины.

PERSPECTIVES OF THE RECENT SYSTEMIC ANTIMYCOTICS IN PAEDIATRY (LITERATURE'S REVIEW)

Klimko N.N., Kolbin A.S.

Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate
Education, Saint Petersburg Pediatric Medical Academy,
Saint Petersburg, Russia

© Klimko N. N., Kolbin A. S., 2005

The analysis of publications in scientific literature about an efficiency and safety of the recent systemic antimycotics in children has been done. Authors have used the data-base «Medline» mainly and surveyed mechanisms of action, antifungal spectrum, pharmacokinetic figures and results of clinical investigations.

Key words: antifungal, azoles, children, echinocandins, invasive mycoses.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия оппортунистические инвазивные микозы (ИМ) занимают важное положение в структуре инфекционных осложнений у детей с иммуносупрессией [1-3]. Выделяют следующие факторы риска развития инвазивных микозов у детей: недоношенность и очень низкая масса тела при рождении (менее 1500 г); первичные иммунодефициты (дефект клеточного иммунитета, недостаточность выработки антител, комбинированная недостаточность гуморального и клеточного иммунитета и пр.); онкологические и онкогематологические заболевания; СПИД; применение цитостатиков, глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров; трансплантация органов и тканей; обширная термическая травма; абдоминальная хирургия и политравма; гемодиализ, а также длительная катетеризация центральных сосудов [1,3,4]. Наиболее распространенными возбудителями ИМ у детей являются *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. В зависимости от варианта иммуносупрессии частота инвазивного кандидоза (ИК) составляет от 7% до 25%. Летальность при инвазивном кандидозе в разных группах больных варьирует от 15 до 70% [1, 5]. Частота инвазивного аспергиллеза (ИА) у разных категорий иммунокомпрометированных детей составляет от 2% до 40%. Для ИА характерна чрезвычайно высокая летальность (50-100%) [6]. В связи с увеличением когорты иммунокомпрометированных пациентов и широким профилактическим применением антимикотиков в педиатрической практике стали актуальными такие ранее редкие инфекции, как зигомикоз (возбудители - *Rhizopus oryzae*, *Absidia* spp. и др.), криптококкоз (*Cryptococcus neoformans*), фузариоз (*Fusarium* spp.), сцедоспориоз (*Scedosporium* spp.), трихоспороноз (*Trichosporon* spp.), родоторулез (*Rhodotorula mucilaginosa* {*rubra*} и др. [5,7].

До недавнего времени ассортимент препаратов для лечения ИМ у детей был весьма ограниченным: полиеновые антимикотики — амфотерицин В (АмВ) и его липидные варианты (липосомальный АмВ, липидный комплекс АмВ и не зарегистрированная для применения в России коллоидная дисперсия АмВ), азолы — флуконазол и итраконазол, а также препарат группы пиримидинов — флуцитозин [8]. Существует ряд обзорных статей, мета-анализов и практических рекомендаций по использованию этих препаратов для лечения ИМ в педиатрии и неонатологии [1,2,7,9, 10]. Несмотря на существенные достоинства, каждый из указанных препаратов отличается теми или иными недостатками: выраженной токсичностью, узким спектром антифунгальной активности, клинически значимыми лекарственными взаимодействиями или высокой стоимостью [9,11]. Значение новых противогрибковых препаратов, которые проявили свою высокую эффективность и безопасность во взрослой популяции пациентов, в педиатрической практике зачастую не определено [8,12,13].

Цель настоящего исследования — анализ литературы по эффективности и безопасности новых системных антимикотиков у детей.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ публикаций об использовании новых системных противогрибковых препаратов у детей, сосредоточенных преимущественно в компьютерной базе данных «МедШне» с 1990 г. по май 2005 г., Cochrane Controlled Trials Register (опубликованные на май 2005 г.), International Pharmaceutical Abstracts (с 1990 г. по май 2005 г.), а также Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1996-2004 гг.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова — *anidulafungin*, *antifungal*, *caspofungin*, *children*, *clinical trial*, *infants*, *invasive fungal infections*, *miconazole*, *pediatric*, *posaconazole*, *raviconazole* и *voriconazole*.

Критерии включения в анализ: все исследования по использованию системных противогрибковых средств у детей.

Критерии исключения из анализа: исследования по использованию антимикотиков при поверхностных грибковых инфекциях, а также исследования, в которых анализировали эффективность и безопасность только АмВ, липидных вариантов АмВ, флуконазола, итраконазола и флуцитозина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

НОВЫЕ АЗОЛЫ

Азольные противогрибковые препараты являются одними из наиболее часто используемых средств для лечения инвазивных грибковых инфекций, вызванных *Candida* spp. (флуконазол) и мицелиальными грибами (итраконазол). Среди препаратов данной группы к категории «новых» более или менее изученных антимикотиков можно отнести триазолы второго поколения: вориконазол (Pfizer Inc.), равуконазол (Bristol-Myers Squibb), позаконазол (Schering-Plough) и альбаконазол (Uriah). Вориконазол и равуконазол являются производными флуконазола, а позаконазол и альбаконазол — итраконазола.

Вориконазол зарегистрирован для применения в России в 2004 г. под названием Вифенд.

Основным отличием вориконазола от его предшественника, флуконазола, является более широкий спектр антифунгальной активности. Вориконазол блокирует синтез фермента 14α-деметилазы, связанного с продукцией эргостерола, важного компонента мембраны клетки грибов. Ингибирование фермента является дозозависимым процессом. Вориконазол сильнее, чем другие азолы, воздействует на данный фермент за счет большего числа связей с аминокислотами субстрата. На дрожжевые грибы вориконазол действует фунгистатически, на многие мицелиальные возбудители микозов — фунгицидно [14].

Вориконазол отличается высокой активностью

в отношении *Candida* spp., в том числе резистентных к флуконазолу *C. krusei* и *C. glabrata*. Установлено, что вориконазол обладает высокой активностью *in vitro* и против других дрожжевых возбудителей микозов, например, *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon asahii*, *Saccharomyces cerevisiae* и др. Вориконазол высокоактивен против *Aspergillus* spp., в том числе — резистентных к амфотерицину В *A. terreus* и *A. nidulans*. На некоторые виды этих возбудителей, в том числе *A. fumigatus* и *A. flavus*, вориконазол действует фунгицидно. При этом препарат активен против штаммов *A. fumigatus*, резистентных к итраконазолу. В отличие от амфотерицина В и итраконазола, вориконазол обладает фунгицидной активностью против *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp. Кроме того, установлена клиническая эффективность вориконазола в лечении инфекций, обусловленных *Alternaria*, *Cladosporium*, *Fonsecaea*, *Paecilomyces* spp. и другими резистентными ко многим антимикотикам возбудителями. Большинство возбудителей зигомикозов не чувствительно к вориконазолу [10,12].

Вориконазол можно применять как внутривенно, так и перорально. Препарат отличается высокой биодоступностью при приеме внутрь (~ 96%), на которую не влияет pH желудочного содержимого. Совместный прием с жирной пищей уменьшает биодоступность препарата на треть [10]. Для вориконазола характерна нелинейная фармакокинетика, при удвоении нагрузочной дозы его площадь под фармакокинетической кривой увеличивается в 4 раза [12,13]. Высокие концентрации вориконазола создаются в тканях организма и спинномозговой жидкости. Метаболизируется в печени, менее 2 % препарата выводится с мочой в неизменном виде. У взрослых пиковая концентрация в плазме при пероральном приеме достигается в течение 1-2 часов, равновесная концентрация — к 6 дню приема, период полувыведения составляет около 6 часов [14,15].

Фармакокинетические параметры вориконазола у новорожденных не изучены [9, 16]. Walsh и соавторы (2004 г.) провели многоцентровое исследование фармакокинетики внутривенной формы вориконазола у 24 детей в возрасте от 2 до 12 лет [17]. В результате было выявлено, что в данной возрастной группе способность элиминации вориконазола в расчете на кг массы тела выше, чем у здоровых взрослых добровольцев. Средние равновесные концентрации препарата в плазме у детей, получавших препарат в дозе 4 мг/кг каждые 12 часов, были сопоставимыми с таковыми у взрослых, которые получали вориконазол в дозе 3 мг/кг каждые 12 часов. В настоящее время проводят дальнейшие фармакокинетические исследования у детей для оптимизации дозирования при различных инвазивных микозах [16].

Препарат элиминирован из организма, метаболизируясь в печени с участием ряда цитохромов (CYP2C9, CYP3A4), а также CYP2C19, который обладает высоким генетическим полиморфизмом [14]. В связи с этим, необходимо учитывать, что для фар-

макокинетики вориконазола характерна высокая межиндивидуальная вариабельность. Дозы пероральной и внутривенной форм препарата необходимо корректировать при печеночной недостаточности, при которой применяют пероральную форму препарата, поскольку внутривенная содержит сульфобутиловый эфир (3-циклодекстрина, который аккумулируется у пациентов с почечной недостаточностью [12, 14]. Менее 2% дозы препарата экскретируется с мочой в неизмененном виде.

Для вориконазола характерны свойственные азолам лекарственные взаимодействия. Концентрация вориконазола в плазме может существенно снижаться при совместном использовании рифампицина, карбамазепина и длительно действующих барбитуратов. Циметидин, ранитидин, эритромицин, азитромицин и индинавир незначительно снижают концентрацию вориконазола в плазме. Сам вориконазол может замедлять метаболизм терфенадина, астемизола, цизаприда и хинидина, возрастание концентраций которых может сопровождаться удлинением интервала QT в ЭКГ и развитием желудочковых аритмий [8, 10, 12-14].

Эффективность вориконазола доказана в контролируемых клинических исследованиях. В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании вориконазол сравнивали с АмВ при первичном лечении инвазивного аспергиллеза у 277 иммунокомпрометированных пациентов. В конце 12 недели лечение вориконазолом было эффективным у 53% больных, АмВ - у 32% (абсолютная разница 21%, 95% ДИ: 10,4% до 32,9%). При этом вориконазол был достоверно эффективнее АмВ как при пульмональном, так и при экстрапульмональном аспергиллезе, а также у различных категорий больных (реципиентов алло- и аутотрансплантатов кроветворных стволовых клеток, пациентов с нейтропенией и без нее). При лечении вориконазолом выжил 71 % больных, АмВ — 58 % ($p=0,02$). Частота обусловленных аспергиллезом летальных исходов при лечении вориконазолом была более чем в два раза меньше, чем при использовании АмВ. Нежелательные явления при использовании вориконазола возникали достоверно реже по сравнению с АмВ. По результатам исследования вориконазол - более эффективное и безопасное средство лечения инвазивного аспергиллеза, чем АмВ [18].

В многоцентровом рандомизированном двойном, слепом исследовании сравнивали эффективность вориконазола (0,4 в сутки) с флуконазолом (0,2 в сутки) у 391 больного с кандидозом пищевода. Установлено, что вориконазол сравним с флуконазолом: эффективность, по данным эзофагоскопии, составила 95 % в группе вориконазола и 90 % — в группе флуконазола [19]. Недавно закончено многоцентровое рандомизированное двойное, слепое исследование эффективности вориконазола по сравнению с последовательным применением амфотерицина В и флуконазола при инвазивном кандидозе у боль-

ДИ - доверительный интервал

ных без нейтропении. В исследовании показана сравнимая эффективность указанных препаратов.

Эффективность вориконазола при инвазивном сценоспориозе и фузариозе, которые обычно не поддаются лечению общепринятыми антимикотиками, была установлена в открытых исследованиях. При *mseiwiw,обусАОМemioBScedosporiumapiospermum*, эффект был получен у 63 % больных, *Fusarium* spp. - 43%. В многоцентровом исследовании изучали возможность применения вориконазола у 273 больных с инвазивными микозами, рефрактерными к предшествующей терапии, и у 28 пациентов с микозами, для которых эффективное лечение не установлено. У этих трудных для лечения больных вориконазол был эффективен в 50% случаев (при аспергиллезе — 44 %, кандидозе — 58 %, криптококкозе — 39 %, фузариозе — 46%, сценоспориозе — 30%, пенициллиозе — 90%). Выживаемость среди всех больных на 90 сутки после начала лечения составила 66 % [20].

При исследовании эффективности вориконазола при аспергиллезе ЦНС ($n=83$) полный или частичный эффект был отмечен у 34% больных, а у пациентов с гемобластомами - в 42-50% случаев [21].

Возможность эмпирического применения вориконазола при фебрильной нейтропении изучена в крупном многоцентровом рандомизированном исследовании ($n=837$). По принятым в исследовании критериям, эффективность вориконазола была ниже препарата сравнения, липосомального амфотерицина В. Вместе с тем, инвазивные микозы на фоне эмпирической терапии вориконазолом развились у 1,9 % больных, липосомальным амфотерицином В - у 5% ($p=0,02$) [22].

Данные по клинической эффективности вориконазола у детей ограничены [16]. Самое крупное клиническое исследование препарата было проведено Walsh и соавт. (2002 г.) у 58 иммунокомпрометированных детей с рефрактерными инвазивными микозами: аспергиллезом — у 42 детей, сценоспориозом — у 8, кандидозом — у 4, другими — у 4. Возраст — от 9 месяцев до 15 лет (медиана — 7 лет). Препарат назначали внутривенно в первый день в дозе 6 мг/кг каждые 12 часов, а затем — 4 мг/кг каждые 12 часов. В случае приемлемой клинической ситуации применяли пероральный вориконазол в дозе 100 мг дважды в день (при массе тела менее 40 кг). У 45 % пациентов были достигнуты либо положительные результаты, либо стабилизация состояния. В небольшом исследовании у 4 из 7 детей с ИА был получен положительный ответ [23]. Во всех остальных сообщениях, авторы приводят результаты единичных наблюдений об использовании препарата при инвазивных микозах в разных возрастных группах детей [24]. Maples и соавт. (2003 г.) приводили данные об эффективном использовании вориконазола при лечении диссеминированного трихоспороноза у 10-недельного новорожденного [25].

В исследованиях была показана хорошая переносимость препарата у взрослых. Наиболее частым не-

желательным явлением, не отмеченным при использовании других азолов, является обратимое изменение зрения. Кроме того, возможно развитие кожной сыпи, повышение уровня трансаминаз и билирубина, а также фотосенсибилизацию. Все эти явления обычно преходящи и не ведут к отмене или снижению дозы препарата [14]. Безопасность применения вориконазола у детей до 2 лет не изучена [7,9,16,17]. Наиболее частыми нежелательными явлениями вориконазола у детей старше 2 лет были изменения показателей функции печени и кожные реакции [14,15]. Так, из 58 получавших вориконазол детей увеличение уровня печеночных трансаминаз было отмечено у 23, билирубина — у 8, кожная сыпь — у 8, нарушение зрения — у 3, фотосенсибилизация — у 3 [23].

Позаконазол является дериватом итраконазола. Препарат имеет очень низкую растворимость в воде, в настоящее время он доступен только в таблетках и в суспензии для приема внутрь. У взрослых препарат показал хорошую биосуювляемость с линейной фармакокинетикой (все исследования были проведены с дозой 800 мг/сутки) [26]. Назначение с пищей увеличивает всасываемость препарата. В отличие от вориконазола и других азолов, позаконазол метаболизируется при участии CYP3A4, а не CYP450. Фармакокинетические параметры вориконазола у детей до 2 лет не изучены [17]. Сравнительное исследование показателей фармакокинетики было проведено у 194 взрослых и 12 детей в возрасте от 8 до 17 лет, получавших лечение по поводу рефрактерных к стандартному лечению микозов. Авторы сделали вывод о сходстве показателей фармакокинетики у детей и взрослых [27].

Позаконазол отличается весьма широким спектром активности. Имеет 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 зигомикозов — *Rhizopus*, *Mucor* и *Absidia* spp. [11,12, 28].

В исследованиях *in vivo* позаконазол показал эффективность при инфекциях, вызванных *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Histoplasma capsulatum*, зигомикотами и пр. [12,13, 29].

В настоящее время препарат находится на стадии клинических испытаний. Уже имеются многочисленные сообщения об успешном применении позаконазола при рефрактерных к предшествующему лечению микозах: инвазивном аспергиллезе, кандидозе, криптококкозе, фузариозе, сцедоспориозе и пр. Получены данные об эффективном применении препарата при микозах ЦНС [30]. Особенно актуальны исследования эффективности препарата при инвазивном зигомикозе. У 24 больных с рефрактерным к предшествующему лечению инвазивным зигомикозом эффективность применения позаконазола

по 800 мг/сут в течение 8-698 дней (медиана — 137 дней) в сочетании с хирургическим вмешательством составила 71% [31]. По профилю переносимости позаконазол сравним с другими новыми азольными препаратами [24].

Данные об эффективности и безопасности применения позаконазола у детей ограничены. В открытом исследовании изучали эффективность применения позаконазола (800 мг/с) у 11 больных гемобластозами в возрасте от 8 до 17 лет с рефрактерным к стандартному лечению инвазивным аспергиллезом (4), кандидозом (3), фузариозом (2), зигомикозом (1) и кокцидиоидозом (1). Позаконазол был эффективен у 45% больных. Нежелательные явления (гастроинтестинальные симптомы, повышение температуры тела, головная боль) не привели к снижению дозы или отмене препарата [27, 32].

В перспективе заманчивы для педиатрии равуконазол и альбаконазол.

Равуконазол имеет химическую структуру, сходную с флуконазолом и вориконазолом. Он обладает широким спектром активности, включая полирезистентные штаммы возбудителей: *Candida* spp., в том числе *C. krusei* и *C. glabrata*, *Scedosporium* spp., *Aspergillus* spp. и *Cryptococcus neoformans*. Равуконазол менее активен, чем вориконазол, против *Trichosporon* spp. и *Fusarium* spp. и не активен в отношении зигомикотетов [11-13].

В настоящее время препарат находится на стадии клинических испытаний. Публикаций о клинических исследованиях равуконазола у детей найдено не было.

Альбаконазол — наименее исследованный препарат из представленных азолов. Характеризуется широким спектром активности *in vitro*, действует против *Candida* spp., *Aspergillus* spp. и *Paecilomyces* spp. Особого внимания заслуживает установленная *in vitro* и *in vivo* активность альбаконазола против *Scedosporium prolificans*, резистентного ко всем имеющимся в настоящее время антимикотикам возбудителя микозов с очень высокой летальностью [28].

В настоящее время альбаконазол находится на стадии клинических испытаний. Данных о клинических исследованиях препарата у детей не обнаружено.

ЭХИНОКАНДИНЫ

Эхинокандины являются новым классом антимикотиков с отличным от других антимикотиков механизмом действия, связанным с блокадой синтеза U-р-D-глюкана — важного структурного и функционального компонента клеточной стенки грибов. В связи с тем, что 1,3-Р-В-глюкан отсутствует в организме человека, эхинокандины обладают очень хорошей переносимостью с минимальным количеством нежелательных явлений. Спектр активности эхинокандинов включает *Aspergillus* spp. (в том числе резистентные к амфотерицину В), *Candida* spp. (включая резистентные к флуконазолу и итракона-

золу), а также, в отличие от других антимикотиков, *Pneumocystis jiroveci*. Эхинокандины активны также в отношении *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: каспофунгином (MSD), микафунгином (*Fujisawa*) и анидулафунгином (*Vicuron*).

Каспофунгин зарегистрирован для применения в России в 2003 г. под названием кансидас. Это полусинтетический водорастворимый липопептид, получаемый при ферментации продуктов жизнедеятельности гриба *Glarea lozoyensis*. Каспофунгин проявляет фунгицидную активность против *Candida* spp., включая резистентные к азолам *C. krusei* и *C. glabrata* или резистентные к АмВ штаммы *C. lusitanae*. Каспофунгин не активен в отношении *Cryptococcus neoformans*, что связано с низким содержанием 1,3-Р-Д-глюкана в клеточной стенке этого микромицета, а также малой проницаемостью препарата через полисахаридную капсулу [33].

Каспофунгин фунгистатически действует на *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, в том числе на резистентные к амфотерицину В изоляты. Активен против *Acremonium*, *Curvularia*, *Bipolaris*, *Trichoderma* и *Alternaria* spp. Активность каспофунгина в отношении других мицелиальных грибов может зависеть от вида. Например, каспофунгин действует на *Paecilomyces varioti* и *Scedosporium apiospermum*, но не активен против *Paecilomyces lilacinus* и *Scedosporium prolificans*, а также против возбудителей фузариоза и зигомикоза. Воздействует на диморфные грибы, в частности *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* и *Sporothrix schenckii*. В отличие от амфотерицина В и триазолов, каспофунгин действует на *Pneumocystis jiroveci*, клеточная стенка которого содержит 1,3-Р-Б-глюкан. Однако он не активен против вегетативных форм возбудителя пневмоцистоза, которые не содержат У-Р-Д-глюкана [33, 34].

Каспофунгин применяют только внутривенно, биодоступность при пероральном приеме низкая. Препарат растворим в воде. Отличается высокой (97%) связью с белками. Создает высокие концентрации в почках, печени, селезенке и легких, не столь высокие - в головном мозге. Каспофунгин метаболизируется в печени, метаболизм неокислительный, не связанный с изоферментами цитохрома Р450. Почечный клиренс минимальный, модификации дозы при почечной недостаточности не требуется. Время полувыведения — 9-11 часов [35].

Фармакокинетические исследования препарата у пациентов моложе 18 лет окончательно не завершены [7,16]. Neely и соавт. (2003 г.) провели фармакокинетическое исследование препарата у двух детей с пересадкой печени. Результаты оказались сходными с фармакокинетическими показателями препарата у взрослых [33, 36]. В то же время для окончатель-

ных рекомендаций необходимо проведение дополнительных исследований [17].

В отличие от азолов, лекарственные взаимодействия немногочисленны: рифампицин, дексаметазон и карбамазепин умеренно повышают, а циметидин снижает клиренс каспофунгина, в связи с чем может потребоваться коррекция дозы препарата. При использовании с такролимусом уровень последнего может понизиться, поэтому необходимо мониторировать его концентрацию в сыворотке крови. Не отмечено влияния каспофунгина на фармакокинетику амфотерицина В, итраконазола или микофенолата мофетила [34].

Эффективность каспофунгина у взрослых доказана в контролируемых клинических исследованиях. В рандомизированном двойном, слепом многоцентровом исследовании сравнивали эффективность каспофунгина (70 мг в первый день, затем — 50 мг в сутки) и АмВ (0,6-1,0 мг/кг/сутки) при инвазивном кандидозе. Всего было включено 239 пациентов, из которых у 224 была оценена эффективность лечения. Уровень ответа в группе каспофунгина был сравним с таковым в группе АмВ: 73,4% и 61,7%, соответственно (ДИ 95%; 0,7, 26,0). Однако при оценке эффективности у больных, получавших лечение не менее 5 дней, показатели каспофунгина были достоверно выше, чем АмВ: 80,7% и 64,9%, соответственно (ДИ 95 %; 1,1, 29,7). При оценке выживаемости на 6-8 неделе данный показатель был одинаков в обеих группах. Показатели переносимости каспофунгина были достоверно лучше, чем у АмВ, что было связано с меньшей частотой случаев нефротоксичности, лихорадки, озноба и других нежелательных явлений [37].

Эффективность каспофунгина при кандидозе пищевода и полости рта у различных категорий иммунокомпрометированных взрослых больных оценивали в трех контролируемых исследованиях. В двух каспофунгин (35, 50 и 70 мг в сутки) сравнивали с АмВ (0,5 мг/кг/сут). Статистически достоверного различия эффективности каспофунгина и АмВ выявлено не было, исследователи отметили достоверно большую токсичность АмВ. При сравнении каспофунгина (50 мг/сутки) и флуконазола в/в (200 мг/сутки) достоверного различия в эффективности препаратов выявлено также не было [38].

Эффективность каспофунгина оценивали при инвазивном аспергиллезе, рефрактерном к АмВ или итраконазолу. Из 90 взрослых пациентов, включенных в исследование, оценка клинической эффективности была проведена у 83. Благоприятный ответ был получен у 56% пациентов в группе больных, получавших каспофунгин более 7 суток. Если лечение проводили не менее 1 суток, эффект отметили у 45% больных [39].

В большом (n=1123) рандомизированном двойном, слепом многоцентровом исследовании сравнивали эффективность и безопасность каспофунгина и липосомального АмВ при эмпирической терапии

у взрослых больных с фебрильной нейтропенией. Согласно полученным результатам, эффективность каспофунгина была не ниже липосомального АмВ. Вместе с тем каспофунгин превосходил препарат сравнения по эффективности лечения микозов, развившихся до начала терапии ($p=0,04$), по переносимости, в том числе по частоте связанного с токсичностью прекращения лечения ($p=0,03$), а также по выживаемости больных (анализ по Каплан-Мейер, $p=0,04$) [40].

Активно исследуют эффективность комбинированного применения каспофунгина с другими антимикотиками (обычным и липосомальным АмВ, вориконазолом, итраконазолом и пр.) при различных микозах, рефрактерных к стандартному лечению. Например, при рефрактерном к липосомальному АмВ инвазивном аспергиллезе эффективность комбинированной терапии каспофунгином и липосомальным АмВ составила 46 % и 60 %, при рефрактерном к другим антимикотикам кандидозе — 86% [41].

Данные по клинической эффективности каспофунгина в педиатрии ограничены. В самом крупном клиническом исследовании, проведенном Franklin и соавт. (2003 г.), изучили результаты использования препарата (в дозе от 0,8 до 1,6 мг/кг/сутки) у 25 детей с иммуносупрессией. Возраст пациентов — от 3 месяцев до 18 лет. В исследовании было несколько недостатков: по характеру получаемой информации оно было ретроспективным; не все инвазивные микозы были доказанными; во многих эпизодах каспофунгин сочетали с другими антимикотиками [42]. Помимо вышеуказанного исследования, есть ряд единичных описаний по использованию препарата у детей: при ИА, кандидозном эндокардите, зигомикозе в комбинации с липосомальным АмВ [43-45]. Wertz и соавторы (2004 г.) сообщили об исчезновении персистирующей кандидемии при использовании каспофунгина у ребенка, ранее получавшего другие антимикотики [46]. Пока есть только одно сообщение о применении каспофунгина при инвазивном микозе у недоношенного новорожденного [47].

Проведенными исследованиями показана высокая безопасность каспофунгина. Даже при продолжительном применении нежелательные явления (лихорадка, тошнота, рвота, флебит) были отмечены менее чем у 3 % больных и, как правило, не требовали снижения дозы или отмены препарата. Из получивших препарат 25 детей только у 3 были отмечены нежелательные явления: гипокалиемия — у 3, гипербилирубинемия — у 2, увеличение уровня печеночных трансаминаз — у 1 [42].

Микафунгин является препаратом, получаемым при химической переработке продуктов жизнедеятельности гриба *Coleophoma empedri*. Обладает широким спектром активности *in vitro*, который включает *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, в том числе штаммы, резистентные к азолам и АмВ. Активен в отношении *Aspergillus* spp., хотя и не оказывает на них фунгицидного дей-

ствия. Как и все эхинокандины, микафунгин не активен против *Cryptococcus*, *Fusarium* и *Trichosporon* spp. [11,12].

В экспериментальных моделях на животных установлена активность препарата при инвазивном кандидозе и аспергиллезе [13,48].

Микофунгин вводят внутривенно. В экспериментах на животных установлено, что для препарата характерна линейная фармакокинетика, он создает высокие концентрации в легких, печени, селезенке и почках [49].

В контролируемом клиническом испытании была установлена сравнимая с флуконазолом эффективность и безопасность при лечении кандидозного эзофагита [50]. В исследовании микафунгина при ИА была продемонстрирована его эффективность в качестве препарата для моно- или комбинированной терапии. Клиническая и микробиологическая эффективность микафунгина при монотерапии была зафиксирована у 45% пациентов, при комбинированной терапии — у 35% [51]. В рандомизированном двойном, слепом многоцентровом исследовании была показана эффективность применения микафунгина для профилактики инвазивных микозов при трансплантации стволовых кроветворных клеток [52].

В ретроспективном анализе оценивали эффективность и безопасность применения микафунгина у детей до 16 лет. Общая эффективность препарата у 59 детей (средний возраст — 9,3 года) с инвазивным аспергиллезом составила 44 %. При инвазивном кандидозе у 36 детей (средний возраст — 4,3 года) эффективность составила 69%, в том числе у 19 детей до 2 лет — 68%, у 11 недоношенных младенцев — 73%. Препарат хорошо переносился. Частота нежелательных явлений (кожная сыпь, гипокалиемия, изменение показателей функции печени) были отмечены менее чем у 4% больных. В настоящее время проводят многоцентровое международное рандомизированное исследование использования микафунгина в сравнении с АмВ при лечении инвазивного кандидоза у новорожденных [53].

В настоящее время препарат разрешен для клинического применения у взрослых в Японии и США.

Анидулафунгин обладает спектром активности, сходным с каспофунгином и микафунгином. Обладает высокой активностью *in vitro* в отношении *Candida* spp., включая штаммы, резистентные к флуконазолу и итраконазолу, менее активен против *C. glabrata* и *C. parapsilosis*. В отношении *Aspergillus* spp. анидулафунгин более активен, чем итраконазол и АмВ [54].

Так же, как и все эхинокандины, анидулафунгин применяют только внутривенно. При фармакокинетических исследованиях на животных и взрослых людях препарат проявил линейную фармакокинетическую, наибольшие его концентрации были обнаружены в легких, печени, селезенке и почках. Препарат проникает в спинномозговую жидкость. Установлено, что на фармакокинетику анидулафунгина не оказы-

вают влияние почечная и печеночная недостаточности. Сведения о безопасности и переносимости анидулафунгина ограничены, но можно ожидать, что по данным параметрам он не будет уступать другим представителям группы эхинокандинов [55].

В настоящее время анидулафунгин находится на стадии клинических испытаний. В контролируемом клиническом испытании была показана сравнимая с флуконазолом эффективность и безопасность при лечении кандидозного эзофагита. В настоящее время закончено крупное исследование III фазы эффективности и безопасности применения анидулафунгина по сравнению с флуконазолом у взрослых больных с кандидемией. Публикаций об исследованиях у детей нами не обнаружено.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Инвазивные микозы у детей с различными иммунодефицитами характеризуются тяжелым течением и крайне высокой летальностью [1,3,5]. Быстрое расширение спектра возбудителей инвазивных микозов (*Rhizopus oryzae*, *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Trichosporon* spp. и пр.) привело к тому, что стандартные схемы антифунгальной терапии, состоящие из обычного или липидного амфотерицина В, флуконазола или итраконазола, зачастую не эффективны [8, 10, 12, 13]. В последние годы были зарегистрированы новые противогрибковые препараты с более широким спектром активности и высоким профилем безопасности. Невзирая на ограниченный срок клинического применения, они уже показали свою высокую эффективность, и во многих клинических рекомендациях их рассматривают как препараты выбора

[14,15,33,48,54]. Однако практически все фармакокинетические и клинические исследования были проведены во взрослой популяции и крайне редко — в педиатрии и неонатологии [7, 9,11, 24]. В настоящее время только по двум новым системным антимикотикам, разрешенным для применения в России, можно сделать какие-либо заключения по использованию у детей: вориконазолу и каспофунгину.

Отличительные особенности вориконазола:

1. широкий спектр антифунгальной активности;
2. возможность индивидуальной вариабельности фармакокинетики;
3. является препаратом выбора при лечении инвазивного аспергиллеза, фузариоза, сцедоспориоза, а также микозов ЦНС;
4. высокий профиль безопасности у пациентов старше 2 лет;
5. безопасность для детей до 2 лет не установлена;
6. рекомендуемые дозы для пациентов старше 2 лет — по 6 мг/кг каждые 12 часов (в течение первых 24 ч), затем — по 4 мг/кг каждые 12 часа.

Для каспофунгина характерны:

1. широкий спектр антифунгальной активности;
2. высокая эффективность при инвазивном кандидозе, рефрактерном инвазивном аспергиллезе и фебрильной нейтропении;
3. высокий профиль безопасности;
4. окончательная эффективность и безопасность для детей до 14 лет не установлены, поэтому препарат в данной популяции используют только по жизненным показаниям;
5. рекомендуемые дозы — 70 мг/м² как нагрузочная доза и далее 50 мг/м² один раз в день.

ЛИТЕРАТУРА

- Groll AM., Walsh M.A. Fungal infections in the pediatric patient//In: Anaissie E.J., McGinnis M.R., Pfaller M.A., editors//Clinical mycology. - 1st ed. New York: Churchill Livingstone. - 2003. - P. 417-42.
- Самсыгина Л.А., Буслаева М.А. Кандидоз новорожденных и детей первого года жизни. Пособие для врачей. - М.: Изд-во «Печатный город», 2004. — 63 с.
- Kaufman D., Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants//Clin. Microbiol. Rev. - 2004. - Vol. 17, №3. - P. 638-680.
- Kolbin A.S., Klimko N.N., Baidurashvili A.G., et al. Invasive fungal infections in the paediatric patients with burns. World Congress of Pediatric Surgery. Zagreb. June 22-27. — 2004. — P. 306, 66.
- Ascioglu S., Rex J.H., Pauw B., et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an international consensus//CID. - 2002. - Vol. 34. - P. 7-14; // Ж. Проблемы медицинской микологии. — 2003. — Vol. 5. — №1. — С. 3-16.
- Abbasi S., Shener J.L., Hughes W.T., et al. Aspergillosis in children with cancer: 34-year experience//Clin. Infect. Dis. - 1999. — Vol. 29. — P. 1210-14.
- Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. — 2003. — P. 927.
- Климко Н.Н., Веселое М.А. Новые антимикотики для лечения инвазивных микозов//Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2003. - Т. 5, № 4. - С. 253-342.
- Yrattarelli D.A.C., Reed M.D., Giacoia M.A. et al. Antifungals in systemic neonatal candidiasis//Drugs. - 2004. - Vol. 64, №9. — P. 949-68.
- Groll AM., Gea-Banacloche J.C., Glasmacher A., et al. Clinical pharmacology of antifungal compounds//Infect. Dis. Clin. North. Am. - 2003. - Vol. 17, №1. - P. 159-91.
- Колбин А.С., Аюбименко В.А., Карпов О.М., Климко М.А. Профилактическое и эмпирическое использования антифунгальных препаратов у новорожденных//Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. — 2003. — Т.5, № 4. — с. 354-359.
- Boucher H.J., Groll AM., Chiu C.C., et al. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy//Drugs 2004. — Vol. 64, №18. — P. 1997-2020.

13. Groll A.H., Walsh T.J. Antifungal chemotherapy: advances and perspectives//Swiss. Med. Wkly. - 2002. - Vol. 132., N23-24. — P. 303-11.
14. Jeu L., Piacenti F.J., Lyakhovetskiy A.G., et al. Voriconazole//Clin Ther. - 2003. - Vol. 25, №5. - P. 1321-81.
25. Gilbert D.N., Moellering R.C., Epiopoulos G.M., et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-fifth edition). - USA, 2005. - P.158.
16. Antachopoulos C, Walsh T.J. New agents for invasive mycoses in children//Curr. Opin. Pediatr. - 2005. - Vol. 17, №1. - P. 78-87.
17. Walsh T.J, Karlsson M.O., Driscoll T, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single - or multiple - dose administration//Antimicrob. Agents. Chemother. - 2004. - Vol. 48. - P.2166-2172.
18. Herbrecht R., Denning D.W, Patterson TE et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis//N. Engl. J. Med. - 2002. - Vol. 347. - P.408-15.
19. Ally R, Schurmann D., Kreisel W. et al. A randomized double-blind double-dummy multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients//Clin. Infect. Dis. - 2001. - Vol. 33. — P.1447-54.
20. Perfect JR., Marr K.A., Walsh T.J. et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections//Clin. Infect. Dis. - 2003. - Vol. 36. - P. 1122-31.
21. Troke et al. Voriconazole treatment for CNS aspergillosis. - 43 ICAAC, 2003; Abstr. M 1755.
22. Walsh T.J, Pappas P., Winston D. et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever//N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 225-234.
23. Walsh T.J, Lutsar J., Driscoll T, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children//Pediatr. Infect. Dis. J. - 2002. - Vol. 21, №3. - P. 240-8.
24. Cesaro S., Strugo L., Alaggio R, et al. Voriconazole for invasive aspergillosis in oncohematological patients: a single-center pediatric experience//Support Care Cancer. — 2003. — Vol. 11, № 11. — P. 722-7.
25. Maples H.D., Stowe CD., Saccente S.L., et al. Voriconazole serum concentrations in an infant treated for Trichosporon beigellii infection//Pediatr. Infect. Dis. J. - 2003. - Vol. 22, №11. - P. 1022-4.
26. Courtney R, Pai S., Laughlin M., et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults//Antimicrob. Agents Chemother. - 2003. - Vol. 47, №9. - P. 2788-95.
27. Krishna G., Wexler D., Courtney R. et al. Posaconazole plasma concentrations in pediatric subjects with invasive fungal infections. - 44th ECCMID, 2004.
28. Groll AM., Lehrnbecher T. New antifungal drugs and the pediatric cancer patient: current status of clinical development//Klin Padiatr. - 2005. - Vol. 217, №3. - P. 158-68.
29. Andes D., Marchillo K, Conklin R, et al. Pharmacodynamics of a new triazole, posaconazole, in a murine model of disseminated candidiasis//Antimicrob. Agents. Chemother. - 2004. - Vol. 48, №1. - P. 137-42.
30. Herbrecht R. Posaconazole: a potent, extended-spectrum triazole anti-fungal for the treatment of serious fungal infections//Int. J. Clin. Pract. — 2004. — Vol. 58. — P. 612-24.
31. Greenberg R. Posaconazole therapy for refractory invasive zygomycosis. - 43rd ICAAC 2003; M 1757.
32. Blumer I., Hare R, Krishna G. et al. Efficacy of posaconazole salvage therapy in pediatric subjects with invasive fungal infections. - 15th ECCMID, 2005.
33. Stone J.A., Holland S.D., Wickersham P.J, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men//Antimicrob. Agents Chemother. - 2002. - Vol.46, №3. - P. 739-45.
34. Neely M., Blumer J. Pharmacokinetic characteristics of caspofungin in two pediatric liver transplantant patients//Curr. Ther. Res. Clin. Exp. — 2003. — Vol. 64. — P. 127-136.
35. Mora-Duarte I., Belts R, Rotstein C. et al. Caspofungin versus amphotericin B deoxycholate in the treatment of invasive candidiasis in neutropenic and non neutropenic patients: a multicentre randomized double-blind study//Clin. Microbiol. Infect. — 2002. — Vol. 8. — P. 33-4.
36. Arathoon E.G., Gotuzzo E., Noriega S.C. et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis//Antimicrob. Agents Chemother. - 2002. - Vol. 46. - P. 451-7.
37. Maertens I., Raad L, Petrikos G. et al. Update of the multicenter, noncomparative study of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to other antifungal agents: an analysis of 90 patients. - 42 ICAAC, 2002; Abstr. — M868.
38. Walsh T, Sable C, DePauw B. et al. A randomized, double-blind, multicenter trial of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy of persistently febrile neutropenic patients. - 43 ICAAC, 2003; Abstr. - M-1761.
39. Kantoyannis D.P., Hachem R, Lewis S.C. et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillus infections in patients with hematological malignancies//Cancer. - 2003. — Vol. 98. — P. 292-9.
40. Franklin J.A., McCormick J., Flynn S. C. Retrospective study of the safety of caspofungin in immunocompromised pediatric patients//Pediatr. Infect. Dis. J. - 2003. - Vol. 22, №8. - P. 747-9.
41. Sallmann S., Heilmann A., Heinke E, et al. Caspofungin therapy for Aspergillus lung infection in a boy with chronic granulomatous disease//Pediatr. Infect. Dis. J. - 2003. - Vol. 22, №2. - P. 199-200.
42. Mrowczynski W, Wojtalik M. Caspofungin for Candida endocarditis//Pediatr. Infect. Dis. J. - 2004. - Vol. 23, №4. - P. 376.
43. Voittl P., Scheibenpflug C, Weber T, et al. Combined antifungal treatment of visceral mucormycosis with caspofungin and liposomal amphotericin B//Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. - 2002. - Vol. 21, №8. - P. 632-4.
44. Wertz K.K., Pretzlaff S. C. Caspofungin in a pediatric patient with persistent candidemia//Pediatr. Crit. Care Med. - 2004. - Vol. 5, №2. - P.181-3.

45. Hesselting M., Weindling M., Neal T. First reported use of caspofungin in an extremely low-birth-weight neonate//J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. - 2003. - Vol. 14, №3. - P. 212.
46. Jarvis B., Figgitt D.R., Scott S. C. Micafungin//Drugs. - 2004. - Vol.64, №9. - P.969-82.
47. Groll A.H., Mckiene D., Petraitis V, et al. Compartmental pharmacokinetics and tissue distribution of the antifungal echinocandin lipopeptide micafungin (FK463) in rabbits//Antimicrob. Agents Chemother. - 2001. - Vol. 45, №12. - P. 3322-7.
48. De Wet N., Lianas-Cuentas A., Suleiman J. et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungine compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients//Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 39. — P. 842-9.
49. Ullmann A.J., Van Burik J.A., McSweeney P. et al. An open phase II study of the efficacy of micafungin (FK463) alone and in combination for the treatment of invasive aspergillosis in adults and children. - 13th ECCMID, 2003; Abstr. - O400.
50. van Burik J., Ratanatharathorn V, Lipton J. et al. Randomized, double-blind trial of micafungin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing hemopoietic stem cell transplant. 42 ICAAC 2002; Abstr. M-1238.
51. Muller F. Treating pediatric patients with Micafungin. Advances in antifungal therapy//Caudex. Medical. Ltd. - 2004. — P. 16-18.
52. Murdoch D., Plosker G.L. Anidulafungin//Drugs. - 2004. - Vol.64, №19. - P.2249-58.
53. Dowell J.A., Knebel W, Ludden T., et al. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal//J. Clin. Pharmacol. - 2004. - Vol. 44, №6. - P.590-8.
54. Krause D., Simjee A., van Rensburg C. et al. A randomized, double-blind, trial of anidulafungine versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis//Clin. Infect. Dis. - 2004. - Vol. 39. - P. 770-5.
55. Krause D., Reinhardt I., Vazgues J. et al. Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungine in invasive candidiasis and candidemia//Antimicrob. Agents Chemother. - 2004. - Vol. 48. - P. 2021-4.

Поступила в редакцию журнала 25.08.05

Рецензент: Антонов В. Б.

