

УДК 616.992.28-053.7

Эффективность и безопасность применения каспофунгина при инвазивном аспергиллезе у гематологических больных

Н.Н. Климко¹, Л.А. Пестова¹, А.С. Колбин², Б.В. Афанасьев³, Э.Г. Бойченко²,
Н.И. Зубаровская³, И.С. Зюзгин⁴, А.В. Иванюк⁴, И.Е. Карягин⁴, И.В. Карабельская⁴,
О.Д. Захаров⁵, В.Б. Ларионова⁵, Е.В. Скоробогатова⁶, М.А. Масчан⁶,
Ю.А. Алексеева⁷, О.П. Скаморина⁸

¹ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

² Детская городская больница №1, Санкт-Петербург

³ Центр трансплантации костного мозга, Санкт-Петербург

⁴ Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург

⁵ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук, Москва

⁶ Республиканская детская клиническая больница, Москва

⁷ Центр передовых медицинских технологий, Санкт-Петербург

⁸ Центральный клинический военный госпиталь ФСБ России, Москва

Инвазивный аспергиллез остается частой причиной летальности у гематологических больных. Ретроспективно проанализирован опыт использования каспофунгина при инвазивном аспергиллезе у 20 гематологических больных в различных медицинских центрах России. Инвазивный аспергиллез легких был у 75% больных, сочетание поражения легких и ЛОР-органов – у 20%, поражение придаточных пазух носа с остеомиелитом верхней челюсти – у 5%. Каспофунгин чаще назначали после неэффективной терапии другими антимикотиками (90%). При этом препарат использовали как в качестве монотерапии (55%), так и в комбинации с другими антимикотиками (45%). Эффективность

монотерапии составила 91%, комбинированной терапии – 100%. Атрибутивная летальность от ИА у получивших лечение каспофунгином составила 5%, а общая 30-дневная выживаемость – 85±8%. Исследование показало, что длительность эффективного лечения инвазивного аспергиллеза каспофунгином должна быть не менее двух недель. Серьезных нежелательных явлений и отмены препарата не было. Клинико-экономический анализ показал, что при использовании каспофунгина большинство затрат приходится на сам антимикотик. Приводятся данные литературы по применению каспофунгина.

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, каспофунгин, противогрибковые средства.

Контактный адрес:
Николай Николаевич Климко
Тел.: (812) 510-36-10

Efficacy and Safety of Caspofungin in Hematological Patients with Invasive Aspergillosis

Klimko N.N., Pestova L.A., Kolbin A.S., Afanasiev B.V., Boychenko E.G., Zubarovskaya N.I., Zuzgin I.S., Ivanuk A.V., Karyagin I.E., Karabelskaya I.V., Zakharov O.D., Larionova V.B., Skorobogatova E.V., Maschan M.A., Alexeeva U.A., Skamorina O.P.

Invasive aspergillosis remains as a frequent cause of lethality in hematological patients. The authors retrospectively analyzed the experience of caspofungin usage in 20 hematological patients with invasive aspergillosis in different medical centers in Russia and also made a literature review. The pulmonary invasive aspergillosis was registered in 75% of patients, a combined affection of lungs and ENT-structures – in 20%, the affection of sinuses of nose with maxillary osteomyelitis – in 5%. The clinical-microbiological efficacy and safety profile of caspofungin in invasive aspergillosis were studied. Also a clinical-economical analysis was made. Caspofungin more often was used after non-efficacy of other antimycotics (90%). The preparation was used as monotherapy (55%), also as a

combination with other antifungals (45%). The efficacy of monotherapy was 91%, combined therapy – 100%. Attributive lethality in patients with invasive aspergillosis treated with caspofungin was 5%. The overall 30-days probability of survival was 85±8%. The study has showed that the duration of efficacious treatment of invasive aspergillosis with caspofungin should be no less than two weeks. There were no serious adverse events; also there were no cases of treatment discontinuation. During the caspofungin usage the majority of expenses were related to antimycotic.

Key words: invasive aspergillosis; caspofungin; anti-fungal drugs.

Инвазивный аспергиллез (ИА) остается наиболее частой причиной атрибутивной летальности от инвазивных микозов у гематологических больных [1–3]. До недавнего времени в арсенале практических врачей было ограниченное количество системных антимикотиков для профилактики и лечения ИА. В последние годы появился целый ряд новых противогрибковых средств, показавших *in vitro* и *in vivo*, а также в клинических исследованиях высокую эффективность и безопасность. К данным антимикотикам относят и каспофунгин [4]. В то же время, клинический опыт использования данного препарата в России крайне ограничен. Изучение опыта применения каспофунгина при ИА и послужило целью настоящего исследования.

Основные задачи исследования:

- оценить клинко-микробиологическую эффективность применения каспофунгина при ИА у гематологических больных;
- изучить безопасность применения каспофунгина при ИА у гематологических больных;
- провести клинко-экономическую оценку применения каспофунгина при ИА у гематологических больных.

Материал и методы исследования

Ретроспективно проанализированы результаты применения каспофунгина у 20 гематологических больных, получивших препарат для лечения ИА в период с июня 2003 г. по ноябрь 2006 г. Возраст больных составил от 5 до 61 года, медиана возраста

– 24 года. Детей до 18 лет было 8 (медиана возраста – 10 лет), взрослых – 12 (медиана возраста – 29 лет), из них мужчин – 10. Диагнозы гематологических заболеваний у обследованных больных представлены в табл. 1.

Таблица 1. Гематологические заболевания у обследованных пациентов

Диагноз	Пациенты (n=20)
Острый миелоидный лейкоз	7
Острый лимфобластный лейкоз	4
Приобретенная апластическая анемия	4
Хронический миелолейкоз	3
Лимфогранулематоз	1
Хронический лимфолейкоз	1

Основную часть обследованных составили больные острым миелоидным лейкозом, лимфобластным лейкозом и апластической анемией. У всех обследованных выявляли основные факторы риска развития ИА: агранулоцитоз (95%), применение цитостатиков (80%) и иммуносупрессоров (70%). Учитывая то, что всем пациентам проводили цитостатическую или иммуносупрессивную терапию, а также то, что все они пребывали в условиях отделений интенсивной терапии, это позволило нам использовать общие результаты.

Методика микологического обследования. Для постановки диагноза ИА использовали кли-

нические и лабораторные критерии, предлагаемые Международным Консенсусом по диагностике инвазивных микозов у иммунокомпрометированных больных [5]. Общим клиническим критерием ИА считали продолжающуюся более 96 ч лихорадку, рефрактерную к применению антибиотиков широкого спектра действия. Специфическими критериями ИА легких считали клинические признаки инфекции нижних дыхательных путей (боли в грудной клетке, кровохарканье) и обнаружение при компьютерной томографии (КТ) характерных изменений в легких (очаги с четкими контурами, симптом «ореола», треугольные инфильтраты, полости, симптом «полумесяца»). Специфическими клиническими критериями ИА придаточных пазух носа считали КТ показатели синусита в сочетании с клиническими признаками инфекции (боль в области верхней челюсти, изъязвления в полости носа, носовое кровотечение).

Лабораторными критериями ИА считали: обнаружение септированного мицелия, ветвящегося под углом 45° , при цитологическом или гистопатологическом исследовании в биоптатах/аспиратах; выделение *Aspergillus* spp. при микроскопии, при посеве мокроты или бронхоальвеолярного лаважа; выявление галактоманнана – антигена (АГ) *Aspergillus* в сыворотке крови.

Согласно клиническим и лабораторным критериям выделяли доказанный и вероятный ИА. Диагноз «доказанный ИА» устанавливали при обнаружении мицелия *Aspergillus* при цитологическом или гистопатологическом исследовании в биоптатах/аспиратах или при посеве образцов, полученных в асептических условиях из стерильного в норме локуса, в сочетании с клиническими или КТ показателями инфекционного процесса. Диагноз «вероятный ИА» устанавливали при наличии факторов риска, не менее одного клинического критерия и не менее одного лабораторного критерия [5].

Клинико-экономический анализ. Использовали отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования» (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [6], а также описательный анализ. Под описательным анализом понимали метод определения стоимости болезни (Cost of Illness – CoI) с применением формулы расчета CoI для вычисления суммы прямых затрат. При этом использовали третий уровень анализа прямых затрат: стоимость лекарственных средств и их введения + стоимость при купировании нежелательных явлений + стоимость диагностики ИА + стоимость койко-дня. Расчет койко-дня проводили согласно временной Инструкции по расчету стоимо-

сти медицинских услуг, утвержденной Министерством здравоохранения РФ и Президентом Российской академии медицинских наук от 10.11.1999 г. [6]. Использовали формулу: «койко-день = расход на оплату труда + начисления на заработную плату + расходы на лекарственное средство и перевязочные средства + питание + износ мягкого инвентаря + износ оборудования». При диагностике ИА в прямых затратах учитывали консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога) + рентгенологические исследования легких, пазух носа + КТ исследования легких, пазух носа, головного мозга + микроскопия и посевы различных субстратов на среду Сабуро. При составлении прямых затрат на одно введение антимикотического средства, помимо его цены из расчета мг/кг, также учитывали растворы + системы + катетеры + перевязочный материал. При оценке прямых затрат на нежелательные явления лекарственных средств проводили подсчет затрат на их выявление и коррекцию. Источником цен на лекарственные средства были данные бюллетеня для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс» (www.pharmindex.ru). Источником цен на медицинские услуги были усредненные данные планово-экономических подразделений участвующих в исследовании центров, выраженные в рублях и долларах США по курсу ЦБ РФ.

Дизайн исследования. При фармакоэпидемиологическом исследовании, целью которого было выявление эффективности и безопасности использования каспофунгина, провели ретроспективное описательное неконтролируемое исследование серии случаев (исследование «до-после»).

Также провели анализ данных литературы по использованию каспофунгина для лечения ИА. При исследовании мы использовали базы данных “Medline” (с 1980 г. по январь 2007 г.) и “Cochrane Library” (на январь 2007 г.). Ключевые слова: *invasive aspergillosis; caspofungin; antifungal drugs*.

Исследуемое лекарственное средство. Кансидас® (каспофунгин), производитель компания MERCK&Co. Inc., США. Порошок для приготовления раствора для инфузий, содержащий 50 мг каспофунгина во флаконе вместимостью 10 мл.

Статистические концепции. Использовали основные вычислительные методы и критерии значимости различий. Критерий «*p*» соответствовал вероятности того, что наблюдаемые различия не носили случайный характер. Было решено считать их истинными, если этот показатель был меньше 1 на 20 (0,05). При $p < 0,05$ результаты исследования называли статистически зна-

чимыми. Непараметрический критерий – угловое преобразование Фишера (метод ϕ) – определение p для одностороннего и двустороннего критериев. Медиана – центральное значение признака в выборке. Проведен анализ дожития (метод оценки выживаемости, анализ Каплана-Мейера) [7–9]. Весь материал был обработан методом математической статистики в среде MS Windows (пакет программы MS Office).

Результаты исследования

Было проведено многоцентровое ретроспективное исследование эффективности и безопасности использования каспофунгина для лечения ИА.

Диагностика ИА. При постановке диагноза ИА использовали клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Международным Консенсусом по диагностике инвазивных микозов у иммунокомпromетированных больных (табл. 2).

легких – у 15 из 20 пациентов. У четырех больных ИА легких сочетался с поражением ЛОР-органов. Только у одного пациента был диагностирован внелегочный ИА – поражение придаточных пазух носа с остеомиелитом верхней челюсти.

Предшествующая противогрибковая терапия. У подавляющего большинства пациентов до назначения каспофунгина было проведено противогрибковое лечение другими системными средствами – у 18 из 20 больных ($p < 0,05$). При этом у всех 18 больных предшествующее лечение было неэффективным и/или плохо переносилось из-за нежелательного побочного (токсического) действия.

Анализ показал, что статистически значимо чаще каспофунгин назначали как средство третьей и второй линии ($p < 0,005$), реже – первой, четвертой и пятой линии. Каспофунгин как средство второй линии использовали после дезоксихолатного комплекса амфотерицина В у 3 больных; после

Таблица 2. Клинические и лабораторные диагностические критерии ИА у обследованных больных ($n=20$)

Критерии	Количество больных с положительным результатом (%)
Обнаружение клеток <i>Aspergillus</i> при гистопатологическом исследовании биоптатов	2 (10)
Выявление <i>Aspergillus</i> spp. при посеве мокроты или бронхоальвеолярного лаважа	9 (45)
Специфические клинические критерии	10 (50)
Двукратное выявление галактоманнана в сыворотке крови	15 (75)
Общие клинические критерии	20 (100)
Наличие изменений в легких или ЛОР-органах по данным КТ	20 (100)

У всех больных выявляли лихорадку продолжительностью более 96 ч, рефрактерную к применению антибиотиков широкого спектра действия, и характерные изменения на КТ легких или придаточных пазух носа. Основным методом лабораторной диагностики ИА было двукратное выявление галактоманнана в сыворотке крови (75%), при посеве мокроты или бронхоальвеолярного лаважа *Aspergillus* spp. выявляли у 45% больных. Мицелий *Aspergillus* spp. при гистологическом исследовании биоптатов обнаружили у 10% пациентов.

Таким образом, доказанный ИА был диагностирован у двух, а вероятный ИА – у 18 больных.

Показания к назначению каспофунгина. За анализируемый период каспофунгин 21 курсом получили 20 пациентов. Показания к использованию системного антимикотика при ИА представлены в табл. 3.

Основным показанием к назначению каспофунгина при аспергиллезе был изолированный ИА

итраконазола – у 1; после вориконазола – у 2. Как средство третьей линии: после дезоксихолатного комплекса амфотерицина В, а затем итраконазола – у 4 больных; флуконазола, вориконазола – у 1; флуконазола, липосомального амфотерицина В – у 1; итраконазола, липосомального амфотерицина В – у 1. Как средство четвертой линии: после флуконазола, дезоксихолатного комплекса амфо-

Таблица 3. Показания к назначению каспофунгина при ИА

Локализация ИА	Число больных
Легкие	15
Легкие и придаточные пазухи	2
Легкие и мягкие ткани носа	1
Легкие и твердое небо	1
Придаточные пазухи и остеомиелит верхней челюсти	1

терицина В, а затем и липосомального амфотерицина В – у 1 больного; флуконазола, дезоксихолатного комплекса амфотерицина В, итраконазола – у 1; флуконазола, итраконазола, вориконазола – у 1. Как средство пятой линии: после флуконазола, дезоксихолатного комплекса амфотерицина В, липосомального амфотерицина В и итраконазола – у 2 больных.

Клинико-микологическая эффективность.

Для лечения ИА каспофунгин назначали в стартовой дозе 70 мг в сутки, а со вторых суток переходили на 50 мг в сутки.

Каспофунгин использовали как в качестве монотерапии, так и в виде комбинированной терапии – у 11 и 9 пациентов соответственно. При монотерапии медиана длительности лечения была 15 дней (от 2 до 28). Комбинированную терапию статистически достоверно чаще ($p < 0,005$) назначали при сочетании ИА легких и придаточных пазух носа – в 43 и 15% случаев соответственно (табл. 4).

была больная 29 лет с острым миелобластным лейкозом, которая получала лечение в Ленинградской областной клинической больнице в 2003 г. Диагноз ИА был поставлен на основе комплексного клинико-микологического обследования (лихорадка, резистентная к карбапенемам, множественные мелкоочаговые тени на КТ, положительный АГ на *Aspergillus*). До начала терапии каспофунгином пациентка получила лечение амфотерицином В в дозе 1,0 мг/кг в сутки, которое было неэффективным: сохранялись лихорадка, боли в груди, одышка в покое, было отмечено уменьшение диуреза, на КТ выявили признаки прогрессирующего поражения легких. Каспофунгин был назначен в стартовой дозе 70 мг в сутки. Однако на вторые сутки лечения эхинокандином пациентка погибла вследствие легочного кровотечения.

Безопасность. В регистрационную карту были занесены все известные нежелательные явления каспофунгина: лихорадка, сыпь, зуд, флебиты,

Таблица 4. Комбинации каспофунгина с другими антимикотиками при лечении ИА

Антимикотики	Число больных	Продолжительность, дни
Вориконазол	4	10–21
Липидный комплекс амфотерицина В	1	30
Липосомальный амфотерицин В	3	14–30
Итраконазол	1	50

Длительность комбинированной противогрибковой терапии составила от 10 до 50 дней, медиана – 21 день. В основном, использовали комбинации каспофунгина с вориконазолом и липосомальным амфотерицином В.

Эффективность направленной терапии каспофунгином ИА представлена в табл. 5.

Во всех эпизодах использования каспофунгина при ИА была показана его высокая клиническая эффективность – от 91 до 100%. Комбинированное лечение ИА было более эффективно, чем монотерапия каспофунгином. Однако, из-за небольшой группы наблюдения различия не были статистически значимы ($p > 0,05$).

В ходе лечения ИА каспофунгином был один случай прогрессирования инвазивного микоза легких, в результате которого пациентка погибла. Это

головная боль, дисфункция желудочно-кишечного тракта, анемия, транзиторное повышение уровня печеночных ферментов. В ходе проведения исследования перечисленные выше нежелательные явления зарегистрированы не были.

Летальность от ИА. За анализируемый 3-летний период из 20 обследованных пациентов погибли трое: один больной в результате прогрессирования ИА легких, один – от прогрессирования хронического миелолейкоза и третий больной погиб от рецидива острого миелобластного лейкоза. Таким образом, атрибутивная летальность от ИА на фоне лечения каспофунгином составила 5%.

Оценка выживаемости. Была оценена суммарная вероятность общего дожития обследованных пациентов за 30-дневный период (рис. 1).

Таблица 5. Эффективность направленной терапии каспофунгином по критерию «effectiveness»

Применение каспофунгина (n)	Промежуточная и конечная эффективность	Прогрессирование микоза
В монотерапии (11)	10 (91%)	1 (9%)
В комбинированной терапии (9)	9 (100%)	0

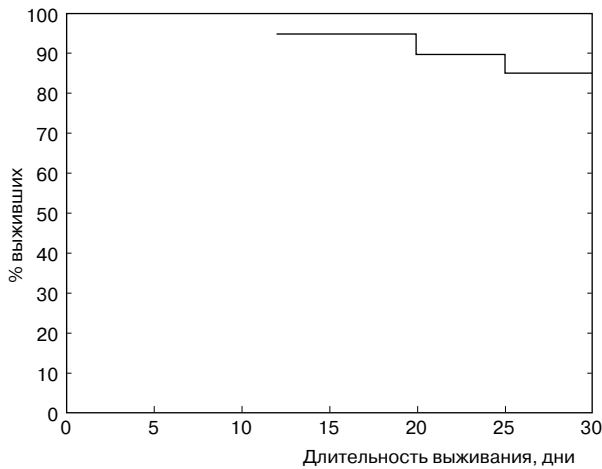


Рис. 1. Выживаемость в течение 30 дней после начала применения каспофунгина.

Как видно из представленных на рис. 1 данных, общая выживаемость была $85 \pm 8\%$.

Анализ клиничко-экономической эффективности. Описательный анализ – стоимость болезни (CoI). Был произведен расчет для тех случаев, где для лечения ИА использовали каспофунгин. Медиана дозы была 50 мг в сутки, а длительности – 15 дней. Данные по CoI ИА представлены на рис. 2.

При лечении ИА каспофунгином большие прямые затраты были на антимикотик – 89%, чем на койко-день, клиничко-лабораторные процедуры при постановке диагноза доказанного ИА и на

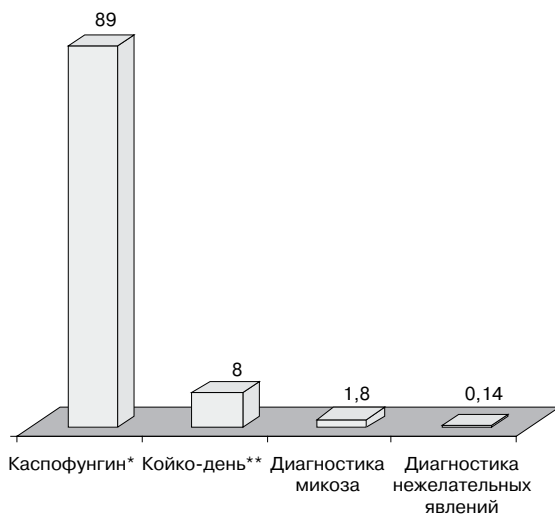


Рис. 2. Пропорция прямых затрат при анализе стоимости лечения ИА каспофунгином, %

Примечание: * – затраты на одно введение из расчета 50 мг в сутки, цена 1 флакона (50 мг) – 16563 руб.; ** – средний показатель планово-экономических подразделений участвующих в исследовании учреждений.

диагностику нежелательных явлений при использовании каспофунгина ($p < 0,005$). В итоге, медиана стоимости лечения ИА каспофунгином составила 277 945 рублей.

Обсуждение результатов исследования

Каспофунгин является первым эхинокандином, который получил одобрения, сначала в США, а затем и в других странах как противогрибковое средство для лечения инвазивных микозов [10]. В России каспофунгин был зарегистрирован в 2003 г. *In vitro* каспофунгин обладает высокой активностью против основных возбудителей инвазивных микозов, в том числе *Candida* spp., включая резистентные к азолам штаммы, и *Aspergillus* spp. [4, 11, 12]. При изучении фармакокинетики на здоровых взрослых добровольцах было установлено, что в первый день применения антимикотик взрослым следует вводить в дозе 70 мг один раз в сутки, а затем переходить на 50 мг [13]. У пациентов с нарушением функции печени рекомендовано уменьшать поддерживающую дозу препарата до 35 мг в сутки. Фармакокинетические исследования каспофунгина у пациентов менее 18 лет окончательно не завершены, поэтому применяют его у детей по жизненным показаниям [14, 15]. Данный антимикотик имеет превосходный профиль безопасности по сравнению с другими лицензированными противогрибковыми препаратами. Известные нежелательные явления – лихорадка, тромбофлебиты, головная боль и повышение уровня печеночных ферментов – обычно преходящи и не приводят к отмене препарата [16].

Опубликован целый ряд обзорных статей по клиничко-и микробиологической эффективности использования каспофунгина при лечении инвазивных микозов [10, 12, 16–21]. Особое внимание обращает на себя использование каспофунгина при ИА. Известно, что для ИА характерна тяжесть клиничко-течения и чрезвычайно высокая атрибутивная летальность у различных иммунокомпрометированных больных [22]. Клиничко-исследования и анализ практического применения показали, что каспофунгин является эффективной и безопасной альтернативой другим противогрибковым средствам, используемым для лечения ИА: вориконазолу, амфотерицину В и его липидным формам (табл. 6).

Изначально каспофунгин исследовался при лечении рефрактерного ИА или при плохой переносимости стандартных антимикотиков. Одно из первых таких исследований было проведено J. Maertens и соавт. [23] у 83 пациентов (больные гемобластозами, реципиенты ТКСК и транспланта-

Таблица 7. Данные различных авторов о результатах применения каспофунгина при лечении ИА

Ссылка	Число больных (заболевания)	Показания к применению каспофунгина	Противогрибковые средства сравнения / комбинации с другими антимикотиками
Maertens J. , et al. [23]	83 (гемобластозы, ТКСК, трансплантация солидных органов)	Неэффективность/ токсичность амфотерицина В, липосомального амфотерицина В, итраконазола	Нет / нет
Kartsonis N. , et al. [24]	48 (гемобластозы, ТКСК, СПИД)	Неэффективность/ токсичность амфотерицина В, липосомального амфотерицина В	Нет / нет
Betts R. , et al. [25]	41 (гемобластозы)	Терапия первой линии	Нет / нет
Candoni A. , et al. [26]	32 (гемобластозы)	Терапия первой линии	Нет / нет
Kontoyiannis D. , et al. [27]	48 (гемобластозы, ТКСК)	Неэффективность/ токсичность липосомального амфотерицина В	Нет / липосомальный амфотерицин В
Aliff T. , et al. [28]	30 (гемобластозы)	Неэффективность/ токсичность амфотерицина В	Нет /липосомальный амфотерицин В
Marr K. , et al. [29]	16 (гемобластозы, ТКСК)	Неэффективность/ токсичность амфотерицина В	Нет /вориконазол
Singh N. , et al. [30]	40 (трансплантация солидных органов)	Терапия первой линии	Нет / вориконазол

тов солидных органов) с формами ИА, резистентными к амфотерицину В, липосомальному амфотерицину В и азолам [23]. Лечение каспофунгином было эффективно у 37 (45%) из 83 пациентов, включая 32 (50%) из 64 больных с ИА легких и 3 (23%) из 13 больных с диссеминированным ИА. У двух пациентов использование каспофунгина было прекращено из-за связанных с лекарственным средством нежелательных явлений (транзиторное повышение уровня печеночных ферментов). В 2004 г. было проведено исследование эффективности каспофунгина при ИА у 48 пациентов (гемобластозы, ТКСК и СПИД) [24]. У 36 больных был ИА легких, у 12 – диссеминированный ИА. Все пациенты ранее получали амфотерицин В или его липид-ассоциированные формы. Использование каспофунгина было эффективным у 44% больных. R. Betts и соавт. опубликовали в 2006 г. обзор четырех клинических исследований по использованию каспофунгина у пациентов с нейтропенией [25]. Каспофунгин был эффективен у 39% больных с ИА (у 16 из 41), при использовании в качестве терапии первой линии – у 42% (5 из 12), терапии спасения – у 38% (11 из 29).

В последние годы активно изучают использование каспофунгина при ИА в качестве терапии первой линии. А. Candoni и соавт. [26] провели исследование результатов применения каспофунгина при ИА у 32 больных гемобластозами, у 97% которых выявляли агранулоцитоз. Средняя продолжительность лечения составила 20 дней (диапазон

8–64 дня). В результате у 56% (18/32) пациентов с ИА был получен полный положительный ответ на лечение. Нежелательных явлений при использовании каспофунгина отмечено не было.

С учетом уникального механизма действия каспофунгина интенсивно изучали результаты его применения при ИА как в монотерапии, так и в комбинации с другими противогрибковыми средствами [31]. D. Kontoyiannis и соавт. [27] ретроспективно оценили эффективность и безопасность комбинации каспофунгина с липосомальным амфотерицином В (К/ЛАВ) у 48 пациентов с ИА. У 65% пациентов до назначения К/ЛАВ было проведено 7-дневное и более безуспешное лечение ЛАВ. Эффективность комбинации К/ЛАВ у этих тяжелых больных составила 42%, нежелательных явлений не выявили. Т. Aliff и соавт. [28] ретроспективно оценили комбинированную терапию К/ЛАВ у 30 пациентов с ИА, резистентным к амфотерицину В. В основном это были пациенты с острым лейкозом. Средняя продолжительность применения амфотерицина В составила 12 дней (диапазон 4–65 дней), доза – 7,8 мг/кг (4,2–66,1 мг/кг), длительность комбинированной терапии – 24 дня (3–74 дня). Эффективность комбинированной терапии составила 60%. У 50% больных была отмечена умеренная нефротоксичность, обусловленная липосомальным амфотерицином В. Каспофунгин временно был отменен у одного пациента с обратимым повышением уровня печеночных ферментов. К. Marr и соавт. [29] оценили результаты моноте-

рации вориконазолом ($n=31$) и комбинации каспофунгина и вориконазола ($n=16$) при лечении ИА, рефрактерного к амфотерицину В. Комбинация каспофунгина и вориконазола показала улучшение 3-месячной выживаемости по сравнению с монотерапией вориконазолом. В 2006 г. было проведено многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности комбинации каспофунгина и вориконазола при ИА у 40 реципиентов трансплантатов солидных органов [30]. В группу исторического контроля было включено 47 пациентов, получивших липосомальный амфотерицин В. Выживаемость в течение 90 дней при использовании комбинации каспофунгина и вориконазола была выше (67,5%), чем при лечении липосомальным амфотерицином В (51%).

Мы провели ретроспективное многоцентровое клиническое исследование использования каспофунгина у 20 больных гемобластозами с ИА. Так же, как и проводимые ранее за рубежом клинические исследования при лечении ИА (см. табл. 6), настоящее исследование было описательное и неконтролируемое. Анализ охватил 3-летний период. У большинства больных локализацией ИА были легкие, реже – сочетание поражения легких и придаточных пазух носа или других органов. У 95% больных был агранулоцитоз. Каспофунгин чаще назначали как средство третьей или второй линии, в основном после неэффективного использования или токсического действия амфотерицина В или его липидных форм. Каспофунгин применяли как в качестве монотерапии, так и в комбинированной терапии. При этом медиана длительности лечения одним каспофунгином была около двух недель, а в

комбинации с другими антимикотиками – 21 день. Причиной длительной комбинированной терапии были более тяжелые формы ИА. Во всех случаях использования каспофунгина при ИА была показана его высокая эффективность, которая составила от 91 до 100%. Атрибутивная летальность от ИА у получивших лечение каспофунгином больных составила 5%, а общая 30-дневная выживаемость – $85 \pm 8\%$. Исследование показало, что длительность эффективного лечения ИА каспофунгином должна быть не менее двух недель. Использование каспофунгина было безопасным во всех возрастных группах, серьезных нежелательных явлений и отмены препарата не было. Клинико-экономический анализ показал, что при использовании каспофунгина наибольшие затраты приходились на сам антимикотик – до 90%.

Выводы

1. Каспофунгин является высокоэффективным системным антимикотиком для лечения ИА у гематологических больных.
2. Длительность лечения каспофунгином при ИА должна быть не менее двух недель.
3. Для каспофунгина характерен высокий профиль безопасности.
4. При ИА возможно эффективное применение комбинации каспофунгина с вориконазолом или амфотерицином В (или его липидными формами).
5. Для окончательного принятия решения об использовании каспофунгина для лечения ИА в качестве препарата первой линии необходимо проведение сравнительных контролируемых клинических исследований.

Литература

1. Wald A., Leisenring W., van Burik J., et al. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997; 175:1459-66.
2. Denning D. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26:781-805.
3. Patterson T., Kirkpatrick W., White M., et al. Invasive aspergillosis – disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Medicine* 2000; 79:250-60.
4. Deresinski S., Stevens D. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1445-57.
5. Ascioğlu S., Rex J., Pauw B., et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7-14.
6. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / М.А. Авксентьев, В.Б. Герасимов, М.В. Сура / Под ред. П.А. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2004. - 404 с.
7. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. - 296 с.
8. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. - М.: Медиа Сфера, 1998. – 347 с.
9. Gardner M., Altman D. Statistics with confidence. *BMJ publications*. Reprint. 1994. p. 51-52.
10. Johnson M., Perfect J. Caspofungin: first approved agent in a new class of antifungals. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:807-23.
11. Groll A., Walsh T. Caspofungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10:1545-58.

12. Morrison V. Caspofungin: an overview. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3:697-705.
13. Stone J., Holland S., Wickersham P., et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:739-45.
14. Antachopoulos C., Walsh T. New agents for invasive mycoses in children. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17:78-87.
15. Клишко Н.Н., Колбин А.С. Перспективы использования новых системных противогрибковых препаратов в педиатрии (обзор литературы). *Проблемы медицинской микологии* 2005; 7(3):3-11.
16. Falagas M., Ntziora F., Betsi G., et al. Caspofungin for the treatment of fungal infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29:136-43.
17. Pacetti S., Gelone S. Caspofungin acetate for treatment of invasive fungal infections. *Ann Pharmacother* 2003; 37:90-8.
18. Keating G., Figgitt D. Caspofungin: a review of its use in oesophageal candidiasis, invasive candidiasis and invasive aspergillosis. *Drugs* 2003; 63:2235-63.
19. McCormack P., Perry C. Caspofungin: a review of its use in the treatment of fungal infections. *Drugs* 2005; 65:2049-68.
20. Maschmeyer G., Glasmacher A. Pharmacological properties and clinical efficacy of a recently licensed systemic antifungal, caspofungin. *Mycoses* 2005; 48:227-34.
21. Glasmacher A., Cornely O., Orlopp K. Caspofungin treatment in severely ill, immunocompromised patients: a case-documentation study of 118 patients. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:127-34.
22. Maertens J. Caspofungin: an advanced treatment approach for suspected or confirmed invasive aspergillosis. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27:457-67.
23. Maertens J., Raad I., Petrikos G., et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory or intolerant to conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1563-71.
24. Kartsonis N., Saah A., Joy Lipka C., et al. Salvage therapy with caspofungin for invasive aspergillosis: results from the caspofungin compassionate use study. *J Infect* 2005; 50:196-205.
25. Betts R., Glasmacher A., Maertens J., et al. Efficacy of caspofungin against invasive *Candida* or invasive *Aspergillus* infections in neutropenic patients. *Cancer* 2006; 106:466-73.
26. Candoni A., Mestroni R., Damiani D., et al. Caspofungin as first line therapy of pulmonary invasive fungal infections in 32 immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2005; 75:227-33.
27. Kontoyannis D., Hachem R., Lewis R., et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer* 2003; 98:292-9.
28. Aliff T., Maslak P., Jurcic J., et al. Refractory *Aspergillus* pneumonia in patients with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin. *Cancer* 2003; 97:1025-32.
29. Marr K., Boeckh M., Carter R., et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:797-802.
30. Singh N., Limaye A., Forrest G., et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* 2006; 81:320-6.
31. Nivoix Y., Zamfir A., Lutun P., et al. Combination of caspofungin and an azole or an amphotericin B formulation in invasive fungal infections. *J Infect* 2006; 52:67-74.