

УДК 615.282.03

Каспофунгин – первый противогрибковый препарат из группы эхинокандинов

Caspofungin The First Antifungal Drug of the Echinocandins Group

В последние годы отмечается прогрессирующий рост частоты инвазивных микозов, связанных в первую очередь с увеличением количества пациентов с иммуносупрессивными состояниями [1].

Наиболее частыми возбудителями инвазивных микозов остаются *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. Такие микозы отличаются чрезвычайно высокой летальностью, одной из причин которой является резистентность возбудителей к антимикотикам [2]. Количество противогрибковых препаратов для лечения инвазивных микозов весьма ограничено: амфотерицин В, флуцитозин и азолы [3].

Каспофунгин – первый представитель нового класса противогрибковых препаратов – эхинокандинов. Он разрешен для медицинского применения в США и некоторых других странах. Другими двумя представителями эхинокандинов являются микафунгин, разрешенный для применения в Японии, и анидулафунгин, находящийся на стадии клинический испытаний.

Общая характеристика

Каспофунгин относится к новому класса противогрибковых препаратов – эхинокандинам. Особенностями каспофунгина являются:

- уникальный механизм действия, обусловленный блокадой синтеза 1,3- β -глюкана клеточной стенки грибов;
- высокая фунгицидная активность в отношении большинства кандид, включая резистентные к азолам, и фунгистатическая активность против аспергилл;
- низкая токсичность;
- длительный период полувыведения, позволяющий вводить препарат один раз в сутки [4].

Спектр активности

Каспофунгин обладает фунгицидной активностью в отношении *Candida* spp., в том числе штаммов, резистентных к азолам (флуконазолу, итрако-

назолу) и амфотерицину В. Наиболее активен против *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. glabrata*. Менее чувствительны к нему *C. parapsilosis*, *C. krusei* и *C. lusitanae*.

Фунгистатически действует на *Aspergillus* spp., *Sporothrix schenckii* и *Pneumocystis jirovecii* (ранее – *P. carinii*). Активность против *Trichosporon* spp., *Fusarium* spp., *Paecilomyces* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* и *Rhizopus arrhizus* ограничена. Неактивен в отношении *Cryptococcus neoformans*, что объясняется сниженным содержанием 1,3- β -глюкана в стенке этого микроорганизма [5].

Следует отметить, что данные об активности каспофунгина в отношении многих мицелиальных и диморфных грибов ограничиваются исследованиями *in vitro* и требуют дальнейшего изучения. Кроме того, стандарты определения чувствительности эхинокандинов пока не разработаны.

Фармакокинетика

Каспофунгин может применяться только парентерально, так как биодоступность при пероральном приеме не превышает 1% [5].

Высокие концентрации каспофунгина отмечаются в плазме крови, тканях легких, печени, селезенки и в кишечнике. Концентрации в моче, спинномозговой жидкости и стекловидном теле очень низкие. На 97% связывается с альбуминами плазмы. Не удаляется при гемодиализе, в связи с чем не следует повышать дозу препарата у этой категории пациентов [4, 5].

Период полувыведения составляет 9–13 ч, что позволяет применять его 1 раз в сутки. Выводится в виде активного вещества и метаболитов через желудочно-кишечный тракт (35%) и почки (41%).

Нежелательные лекарственные реакции

Важный компонент клеточной стенки грибов – 1,3- β -глюкан, – являющийся главной мишенью каспофунгина, отсутствует у млекопитающих. По-

этому существенное достоинство каспофунгина проявляется в его хорошем профиле безопасности. В частности, он не вызывает нефротоксичность – основную проблему при применении амфотерицина В.

Безопасность применения каспофунгина оценена более чем у 600 пациентов. Нежелательные явления развиваются редко, в основном это повышение температуры тела (5,7%), тошнота (3,9%), раздражение в местах введения препарата (флебиты и другие – от 5,7 до 13,6%). Возможно повышение в сыворотке крови активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы (2,9%). Описаны случаи эозинофилии (3,2%) и гипокалиемии (2,9%) [5, 6].

При применении у детей каспофунгин также переносился хорошо, лишь у 1 пациента отмечена протеинурия, которая клинически не проявлялась [7].

В исследованиях на животных отмечен эмбриотоксический эффект каспофунгина в виде нарушения оссификации костной ткани. В связи с этим назначение каспофунгина при беременности оправдано лишь тогда, когда потенциальная польза от его применения превышает риск развития эмбриотоксического действия [8].

Лекарственные взаимодействия

У каспофунгина не отмечено клинически значимых лекарственных взаимодействий. Тем не менее его концентрация в плазме может возрастать при совместном применении циклоспорина, хотя концентрация последнего остается неизменной.

Каспофунгин не влияет на активность ферментов системы цитохрома Р450 в печени. Однако продолжаются исследования возможности совместного применения каспофунгина с ингибиторами и индукторами печеночных ферментов (невирапин, рифампицин, нелфинавир и др.) [6, 9].

Дозирование

Каспофунгин применяется только внутривенно. Стандартный режим дозирования у взрослых – 70 мг препарата в первый день с последующей поддерживающей дозой по 50 мг ежедневно. Инфузия должна продолжаться не менее 1 ч.

При начальной стадии почечной недостаточности (клиренс креатинина – более 50 мл/мин) фармакокинетика каспофунгина не изменяется. При умеренной и тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина – 31–49 и 5–30 мл/мин соответственно) плазменная концентрация каспофунгина возрастает в среднем на 30–49%.

У пациентов с умеренно нарушенной функцией печени начальная доза препарата также составляет 70 мг, но последующие дозы не должны превышать 35 мг. Незначительные изменения функции печени

не влияют на дозу каспофунгина. Опыта его использования при тяжелых поражениях печени нет [9].

Дозы для детей и пожилых окончательно не установлены [8]. Так, для детей в возрасте до 11 лет при первоначально рекомендованном режиме дозирования (1 мг/кг/сут) отмечено, что концентрация в сыворотке крови ниже рекомендуемой, в связи с чем в дальнейших исследованиях используется доза 50 мг/м²/сут [7].

Формы выпуска

Производится компанией «Merk Sharp & Dohme Idea» под торговым названием «кансидас» (*can-cidas*[®]) в виде лиофилизированной субстанции каспофунгина ацетата в дозе 50 или 70 мг.

Данные клинических исследований

При инвазивном аспергиллезе в открытом многоцентровом исследовании каспофунгин применяли у взрослых пациентов, не отвечавших на терапию амфотерицином В, липидными формами амфотерицина В и итраконазолом ($n = 90$). Эффект отмечен у 45% больных, принявших по крайней мере одну дозу препарата, и у 56% пациентов, получавших каспофунгин не менее 7 дней. Препарат хорошо переносился, лишь у 2 (2,2%) из 90 больных введение было прекращено в связи с развитием нежелательных реакций [10].

Недавно завершено рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование эффективности каспофунгина и амфотерицина В в начальном лечении инвазивного кандидоза ($n = 239$). Эффективность каспофунгина составила 73%, амфотерицина В – 62%. Применение каспофунгина сопровождалось достоверно меньшим числом нефротоксических и инфузионных реакций [11].

В рандомизированном двойном слепом исследовании показана более высокая эффективность каспофунгина по сравнению с амфотерицином В при лечении кандидоза пищевода [12]. Причем доза 35 мг/сут по эффективности не уступала дозам 50 и 75 мг/сут.

Место каспофунгина в терапии микозов

Изначально каспофунгин позиционировался как препарат для лечения инвазивного аспергиллеза, не отвечавшего на терапию амфотерицином В (включая его липосомальные формы) или итраконазолом. В настоящее время он рассматривается как альтернативный препарат для лечения инвазивного аспергиллеза, в том числе и у детей [6].

Результаты клинических исследований позволяют рекомендовать каспофунгин для лечения кандидемии и других форм инвазивного кандидоза,

включая интраабдоминальные абсцессы, перитонит и инфекции плевры [6]. Каспофунгин может быть использован для терапии кандидоза пищевода, в первую очередь вызванного азолорезистентными штаммами *Candida* spp. Изучается возможность применения каспофунгина при эмпирической терапии нейтропенической лихорадки.

Учитывая возрастающее число инвазивных ми-

козов и проблему резистентности их возбудителей, создание новых антимикотиков становится все более актуальным. Внедрение в практику каспофунгина, первого представителя нового класса антимикотиков, является ответом на эти проблемы. Будущие исследования позволят уточнить место препарата в схемах противогрибковой терапии и расширить области его применения.

Литература

1. Hoffman H.L., Pfaller M.A. *In vitro* susceptibility testing. *Pharmacotherapy* 2001;21:111S-23S.
2. Perea S., Patterson T.F. Antifungal resistance in pathogenic fungi. *Clin Infect Dis* 2002;35:1073-80.
3. Walsh T.J. Echinocandins – an advance in the primary treatment of invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2070-2.
4. Denning D.W. Echinocandins: a new class of antifungal. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:889-91.
5. Rybowicz J., Gurk-Turner C. Caspofungin: the first agent available in the echinocandin class of antifungals. *BUMC Proceedings* 2002;15:97-9.
6. Pacetti S.A., Gelone S.P. Caspofungin acetate for treatment of invasive fungal infections. *Ann Pharmacother* 2003;37:90-8.
7. Walsh T.J., Adamson P.C., Seibel N.L. Pharmacokinetics of caspofungin in pediatric patients. *Proceedings of 42th ICAAC*; 2002 Sep 27–30; San Diego, USA. M-896.
8. Cancidas® (caspofungin acetate) leaflet. Merck & Co., Inc. Available from: <http://www.cancidas.com>.
9. Hoang A. Caspofungin acetate: an antifungal agent. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:1206-14.
10. Maertens J., Raad I., Petrikos G., et al. Update of the multicenter, noncomparative study of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to other antifungal agents: analysis of 90 patients. *42th ICAAC*, San Diego; 2002. Abstract M-868.
11. Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C., et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;374:2020-9.
12. Villanueva A., Arathoon E.G., Gotuzzo E., et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1529-35.
13. Walsh T.J., Adamson P.C., Seibel N.L. Pharmacokinetics of caspofungin in pediatric patients. *Proceedings of 42th ICAAC*; 2002 Sep 27–30; San Diego, USA. M-896.