

Рекомендации IDSA по ведению пациентов с кандидозом и клиническое применение каспофунгина

Н.Н. Климко

НИИ медицинской микологии, Санкт-Петербург, Россия

Comments on IDSA Guidelines for the Management of Patients with Candidiasis. Focus on Clinical Use of Caspofungin

N.N. Klimko

Research Institute of Medical Mycology, Saint-Petersburg, Russia

Инфекции, вызванные грибами рода *Candida*, с каждым годом становятся все более важной клинической проблемой. Распространенность различных клинических вариантов кандидоза растет, летальность при данном типе инфекции неприемлемо велика, а спектр возбудителей нередко представлен не-*albicans* штаммами, для которых характерна резистентность к антимикотикам и, как следствие, высокий риск неэффективности лечения. К сожалению, в России до настоящего времени не было опубликовано официальных рекомендаций по лечению кандидоза. Весной 2004 г. в журнале «Clinical Infectious Diseases» вышла в свет очередная версия рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America – IDSA), которые были посвящены диагностике и лечению различных клинических форм кандидоза [1]. Данная версия является обновленным вариантом рекомендаций 2000 г. Практически сразу после ее выхода в журнале «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия» была опубликована адаптированная для российских врачей версия этих материалов [2].

Клинические рекомендации, независимо от тематики, нуждаются в постоянном обновлении. Если речь идет об инфекционных болезнях, то основными факторами, обуславливающими необходимость создания таких обновленных вариантов, являются изменение эпидемиологии возбудителей, их чувствительности к применяемым препаратам, а также появление на фармацевтическом рынке и в арсенале практических врачей новых антимикроб-

ных средств. Говоря о новых антимикотиках, хотелось бы отметить, что целью их создания является не только получение препарата с высокой клинической эффективностью в отношении основных вариантов грибковых инфекций и прежде всего инвазивных микозов, но и хороший или максимально приемлемый профиль переносимости и безопасности нового средства.

Наиболее значимыми из новых противогрибковых препаратов являются каспофунгин, вориконазол, форма итраконазола для парентерального применения и липосомальный амфотерицин В. Количество опубликованных доказательных данных, а именно результатов клинических исследований у больных с инвазивным кандидозом, для итраконазола и вориконазола пока недостаточно, чтобы однозначно рекомендовать их для применения у данной категории пациентов. Кроме того, форма итраконазола для внутривенного введения в России пока официально не зарегистрирована. Липосомальный амфотерицин В является хорошо изученным препаратом, однако, несмотря на улучшенный профиль переносимости, его применение у пациентов с выраженными нарушениями функции почек и печени может быть потенциально опасным. Кроме того, существенным фактором, лимитирующим практическое применение липосомального амфотерицина В, является его высокая стоимость.

На сегодняшний день одним из наиболее важных препаратов с клинической точки зрения является каспофунгин. Являясь первым представителем нового класса эхинокандинов, он уже более года су-

ществуем на российском фармацевтическом рынке. В первом номере журнала «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия» за 2003 г. в рубрике «Коротко о новом» уже была посвященная данному препарату публикация [3].

Особенность фармакокинетики, обусловленная уникальным механизмом действия, хорошая переносимость и доказанная в клинических испытаниях высокая эффективность позволяют говорить о каспофунгине как о клинически значимом антимикотике для лечения различных грибковых инфекций вообще и кандидоза в частности, включая как поверхностные, так и инвазивные его формы.

В рекомендациях IDSA каспофунгину уделено особое внимание как препарату с широким спектром официальных показаний, которые в настоящее время включают:

- 1) инвазивный кандидоз у пациентов с нейтропенией или без нее;
- 2) кандидоз пищевода;
- 3) орофарингеальный кандидоз;
- 4) инвазивный аспергиллез при неэффективности или непереносимости других антимикотиков.

Следует отметить, что в настоящее время в России проходит регистрацию показание «эмпирическая терапия при подозрении на грибковую инфекцию у пациентов с фебрильной нейтропенией», которое уже зарегистрировано в Европейском Союзе.

В рекомендациях IDSA приведены доказательные данные, подтверждающие целесообразность применения каспофунгина при кандидемии и острым диссеминированном кандидозе у взрослых пациентов. В большом рандомизированном клиническом исследовании каспофунгин (70 мг в качестве нагрузочной дозы, затем 50 мг в сутки) продемонстрировал одинаковую с обычным амфотерицином В (0,6–1,0 мг/кг в сутки) эффективность при инвазивном кандидозе. При этом каспофунгин лучше переносился и сопровождался более быстрым клиническим ответом [4]. Применение каспофунгина особенно показано, если возбудителем являются *C. krusei* или *C. glabrata*, для которых характерна высокая частота резистентности к полиенам и азолам, а также при клинической неэффективности флуконазола или амфотерицина В, которая отмечается при использовании этих препаратов более чем у трети больных [1]. Назначение каспофунгина может быть эффективно при инвазивном кандидозе у больных с катетерами, шунтами, протезами и т.д., поскольку этот препарат проникает через биопленку эффективнее азолов и амфотерицина В [5]. Наконец, каспофунгин может быть препаратом выбора у больных, вынужденных получать взаимодействующие с изоферментами цитохрома Р-450 медика-

менты (например, рифампицин, фенитоин, барбитураты, блокаторы кальциевых каналов, антиретровирусные средства, циклоспорин, сиролimus, такролимус, варфарин, омепразол и пр.), поскольку у кандидозов, в отличие от азолов, реже возникают клинически значимые лекарственные взаимодействия [6].

Как при орофарингеальном кандидозе, так и при кандидозе пищевода каспофунгин показал эффективность и переносимость, которые были сопоставимы с таковыми флуконазола [7], включая хороший ответ при эпизодах кандидоза пищевода, не отвечающих на терапию флуконазолом [8]. В клинической практике каспофунгин, вероятно, следует использовать при рецидивирующих или рефрактерных к стандартной терапии (флуконазолом) формах кандидоза полости рта и пищевода.

Говоря о перспективах применения каспофунгина следует прежде всего отметить возможность его применения для эмпирической терапии нейтропенической лихорадки. Эффективность каспофунгина при данном показании была отмечена в нескольких клинических исследованиях. Например, в большом рандомизированном многоцентровом исследовании установили, что каспофунгин по крайней мере не уступает липосомальному амфотерицину В по эффективности (отсутствие лихорадки в течение 24 ч, 48 ч и 7 дней после окончания терапии). При этом применение каспофунгина достоверно реже по сравнению с липосомальным амфотерицином В сопровождалось нефротоксичностью, инфузионными реакциями и связанной с токсичностью отменой препарата [9].

Изучается возможность профилактического применения каспофунгина у больных с высоким риском развития инвазивных микозов. В открытом рандомизированном проспективном исследовании каспофунгин продемонстрировал сопоставимую с внутривенным итраконазолом эффективность, определяемую по частоте развития инвазивных микозов, лихорадки неясного генеза и грибковой пневмонии, а также общей летальности, при профилактическом применении у пациентов с острым миелодиспластическим синдромом [10].

Появились данные об эффективности каспофунгина при отдельных вариантах инвазивного кандидоза, например, хронического диссеминированного (гепатолиенального) кандидоза [11].

Использование каспофунгина у детей на сегодняшний день до конца не изучено, хотя имеются данные, свидетельствующие об его клинической эффективности и безопасности у данной категории пациентов, в частности при персистирующей кан-

дидемии, кандидозной пневмонии, рефрактерных инвазивных микозов. Есть сообщения об успешном клиническом применении каспофунгина у детей при кандидозном эндокардите, хроническом диссеминированном кандидозе, тяжелом кандидозе брюшной полости, кандидозном холангите.

Таким образом, каспофунгин является клинически важным препаратом для лечения инфекций, вызванных *Candida* spp. Существует возможность расширения спектра показаний для применения каспофунгина, например, эмпирическая терапия нейтропенической лихорадки, профилактическое при-

менение при высоком риске инвазивных микозов, а также некоторые варианты кандидоза у различных категорий больных. Кроме того, необходимы дальнейшие клинические исследования каспофунгина в педиатрической практике в связи с имеющимися данными об его эффективности и безопасности у детей и новорожденных. Отдельное внимание следует уделить изучению возможности применения каспофунгина в комбинации с другими антимикотиками (например, флуконазолом, вориконазолом, амфотерицином В), особенно при лечении тяжело и/или рефрактерного инвазивного кандидоза.

Литература

1. Pappas P., Rex J., Sobel J., et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38:161-89.
2. Веселов А.В. Ведение пациентов с кандидозом: обзор новых рекомендаций IDSA. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2004; 6:168-85.
3. Каспофунгин – первый противогрибковый препарат из группы эхинокандинов. Клин Микробиол Антимикроб Химиотер 2003; 5:32-4.
4. Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein R., et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med 2002; 347:2020-9.
5. Kojic E.M., Darouiche R.O. Candida infection of medical devices. Clin Microbiol Rev 2004; 17:255-67.
6. Ullmann A.J. Review of the safety, tolerability, and drug interaction of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole. Curr Med Res Opin 2003; 19:263-71.
7. Arathoon E.G., Gotuzzo E., Noriega L.M., et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:451-7.
8. Kartsonis N., DiNubile M.J., Bartizal K., et al. Efficacy of caspofungin in the treatment of esophageal candidiasis resistant to fluconazole. J Acq Immune Defic Syndrome Hum Retrovirol 2002; 31:183-7.
9. De Pauw B., Sable C., Walsh T., et al. Impact of resolution of fever on the overall composite endpoint in a phase III study of caspofungin vs. liposomal amphotericin B as empirical therapy for neutropenic patients with persistent fever. Proceedings of 14th ECCMID; Prague, 2004. Abstr. 0423.
10. Mattiuzzi G.N., Kantarjian H., Alvarado G., et al. Intravenous itraconazole vs. caspofungin prophylaxis in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome undergoing induction chemotherapy. Proceedings of 43rd ICAAC, Chicago, 2003. Abstr. M-984.
11. Sora F., Chiusolo P., Piccirillo N. et al. Successful treatment with caspofungin of hepatosplenic candidiasis resistant to liposomal amphotericin B. Clin Infect Dis 2002; 35:1135-6.