

УДК 616.992.282-053.16-082:615.84

Эффективность и безопасность комбинированной противогрибковой терапии инвазивного аспергиллеза у детей

А.С. Колбин¹, Э.Г. Бойченко¹, Н.А. Ильина¹, З.К. Колб², Н.Н. Климко²¹ Детская городская больница №1, Санкт-Петербург, Россия² Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Инвазивный аспергиллез – распространенное осложнение у детей с гемобластомами. Для данного микоза характерны тяжесть клинического течения и высокая атрибутивная летальность. При лечении инвазивного аспергиллеза обычно используют монотерапию одним из системных антимикотиков. В последние годы появились сообщения об эффективном применении комбинации из двух различных противогрибковых

средств. Авторы анализируют собственный опыт использования комбинации каспофунгина и вориконазола для лечения инвазивного аспергиллеза у ребенка с гемобластомом, а также приводят данные литературы.

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, дети, комбинированная противогрибковая терапия, вориконазол, каспофунгин.

Efficacy and Safety of Combined Antimycotic Therapy of Invasive Aspergillosis in Children

A.S. Kolbin¹, E.G. Boichenko¹, N.A. Ilyina¹, Z.K. Kolb², N.N. Klimko²¹ Pediatric Hospital №1, St. Petersburg, Russia² Medical Academy of Postgraduate Education, St. Petersburg, Russia

Invasive aspergillosis is a common complication in children with hemoblastosis. This type of mycosis characterized with severe clinical presentations and high attributive mortality. Monotherapy with one of the systemic antimycotics is often using to treat invasive aspergillosis. During last years several reports concerning efficacy of combined therapy with different antifungal agents were

published. The authors analyze their own experience of treating invasive aspergillosis with caspofungin and voriconazole combination in child with hemoblastosis, and also review a literature data.

Key words: invasive aspergillosis, children, combination antifungal therapy, voriconazole, caspofungin.

Контактный адрес:
Николай Николаевич Климко
Эл. почта: n_klimko@mail.ru

Частота возникновения *инвазивного аспергиллеза* (ИА) у детей с гемобластозами колеблется в пределах от 4,5 до 10%. К группе высокого риска развития ИА относят больных с рефрактерными вариантами острых миелоидных лейкозов и реципиентов аллогенных трансплантатов кроветворных стволовых клеток [1]. Как правило, конидии (споры) плесневого гриба рода *Aspergillus* попадают в организм с вдыхаемым воздухом, поэтому в большинстве случаев ИА поражаются легкие, у 15–20% больных ИА развивается поражение придаточных пазух носа. При прогрессировании заболевания гематогенную диссеминацию отмечают у 20–40% больных [2, 3]. Для ИА характерна очень высокая атрибутивная летальность – от 40 до 94%.

Лекарственными средствами (ЛС), применяемыми для лечения ИА, являются вориконазол, дезоксиксидатный комплекс амфотерицина В и его лекарственные формы на основе липидных носителей, а также каспофунгин и итраконазол [4]. В то же время, монотерапия этими средствами далеко не всегда оказывается эффективной. Так, по обобщенным данным, частота клинического ответа при монотерапии составляет около 50% [5]. В связи с этим одним из перспективных подходов является комбинация двух системных антимикотиков, которые в исследованиях *in vitro* и на животных моделях показали более благоприятные исходы, чем монотерапия.

В данной статье представлено описание случая развития ИА у ребенка с лимфомой/лейкозом из клеток-предшественников В-клеточного ряда с поражением костного мозга, кожи и лимфоузлов правой паховой области, получавшего цитостатическую полихимиотерапию в отделении лейкозов детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга. В связи с развитием ИА легких и мягких тканей носа ребенок получил последовательное лечение вориконазолом (Вифенд[®], Pfizer Int.), амфотерицином В (Фунгизон[®], Bristol-Myers Squibb), липидным комплексом амфотерицина В (Амфолип[®], Bharat Serums & Vaccines), а затем комбинацией вориконазола и каспофунгина (Кансидас[®], MSD).

Для постановки диагноза ИА использовали клинические и лабораторные критерии, предложенные Международным Консенсусом по диагностике инвазивных микозов [6].

Общим клиническим критерием ИА была персистирующая более 96 ч лихорадка, рефрактерная к назначению антибиотиков широкого спектра действия. Специфическими клиническими критериями ИА легких считали признаки инфекции нижних дыхательных путей (кашель, боли в грудной клетке, кровохарканье) и обнаружение характер-

ных изменений в легких по данным *компьютерной томографии* (КТ) – симптом «ореола» и «полумесяца». Лабораторными критериями ИА были повторное выявление галактоманнана, *антигена* (АГ) *Aspergillus* в сыворотке крови, а также выявление *Aspergillus* sp. в материале из очага поражения [7].

Был проведен анализ данных литературы по использованию комбинированной противогрибковой терапии для лечения ИА, в том числе и у детей. При исследовании мы использовали базы данных Medline (с 1980 г. по октябрь 2006 г.) и Кокрановской библиотеки (Cochrane Library) – на октябрь 2006 г. Использовались ключевые слова: *invasive aspergillosis, children, combination antifungal therapy, voriconazole, caspofungin*.

Описание клинического случая

Больная Х., 1995 г. рождения, наблюдалась в отделении химиотерапии лейкозов ДГБ №1 с декабря 2003 г. Больна с июля 2003 г., когда на коже правой ягодицы появился плотный безболезненный инфильтрат, который первоначально расценили как гематому. В дальнейшем отмечалось нарастание количества подобных изменений кожи, а также появление конгломерата лимфатических узлов в правой паховой области. На основании результатов проведенного обследования был поставлен диагноз: лимфома/лейкоз из клеток-предшественников В-клеточного ряда с поражением кожи, костного мозга и лимфатических узлов правой паховой области.

С 10.01.2004 г. была начата терапия первой линии в соответствии с протоколом COALL-92, High Risk. После двух введений винкристина с рубомицином (даунорубин) при исследовании костного мозга был выявлен субтотальный бластоз (51% бластов), в связи с чем принято решение о проведении химиотерапии по протоколу для лечения анапластической крупноклеточной лимфомы. С января по май 2004 г. провели интенсивную цитостатическую полихимиотерапию по протоколу ALCL-2000, после чего до конца января 2006 г. больная получала поддерживающую цитостатическую терапию по протоколу для острого лимфобластного лейкоза. В августе 2006 г. было отмечено появление увеличенных лимфатических узлов в левой подмышечной и левой паховой областях, в анализе крови были выявлены бластные клетки. При обследовании установили тотальное замещение костного мозга лимфобластами, имеющими Т-клеточный иммунофенотип с коэкспрессией маркеров НК-клеток. Не исключалось происхождение данного гемобластоза как вторичного новообразования после проведенной цитостатической химио-

терапии первой линии. С 24.08.2006 г. была начата цитостатическая терапия второй линии в соответствии с протоколом NHL-BFM EURO-LB 2002.

С 12.09.06 г. у больной отмечена глубокая гипоплазия кроветворения (содержание в периферической крови лейкоцитов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$). В контрольной миелограмме на 22-й день от начала цитостатической терапии (14.09.06 г.) бласты составили 23%. С 18.09.06 г. после 3 введений винкристина и рубомицина, 6 введений L-аспарагиназы на фоне ежедневного приема дексаметазона появились жалобы на боли в левой половине носа. При осмотре обнаружилась отечность и гиперемия кожи левого крыла носа, на слизистой носа слева – зона некроза, покрытая фибрином. Была проведена эмпирическая антибактериальная терапия цефтриаксоном, ципрофлоксацином и линезолидом, местное лечение. С 20.09.06 было отмечено повышение температуры тела, увеличение зоны некроза и реактивного отека лица. 21.09.06 г. эмпирическая антибактериальная терапия была изменена на тиенам, линезолид и метронидазол, а также было начато внутривенное введение флуконазола в дозе 400 мг в сутки.

22.09.06 г. в сыворотке крови был выявлен АГ *Aspergillus*, в связи с чем было начато внутривенное введение вориконазола в дозе 400 мг в сутки. На фоне проводимого лечения состояние ребенка оставалось тяжелым, сохранялась лихорадка до $38,8^\circ\text{C}$, выраженная слабость, а с 24.09.06 г. было отмечено появление кашля. На рентгенограмме грудной клетки от 24.09.06 г. были выявлены очаговые образования в проекции S_9, S_{10}, S_3, S_2 правого легкого на фоне усиления легочного рисунка и инфильтративные изменения в S_6 слева.

Выход из состояния гипоплазии кроветворения был зафиксирован 26.09.06 г. (лейкоциты – $2,6 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – более $1,5 \times 10^9/\text{л}$).



Рис. 1. Инвазивный аспергиллез. Поражение мягких тканей носа.

С 25.09.06 г. началось отграничение зоны некроза, а 27.09.06 г. у левого крыла носа сформировался дефект мягких тканей с гнойным отделяемым (рис. 1).

С 27.09.06 г. начато внутривенное введение амфотерицина В по 1,5 мг/кг в сутки. При исследовании миелограммы от 27.09.06 г. была констатирована костномозговая ремиссия гемобластоза. При КТ легких от 28.09.06 г. были выявлены изменения, характерные для ИА легких (рис. 2).

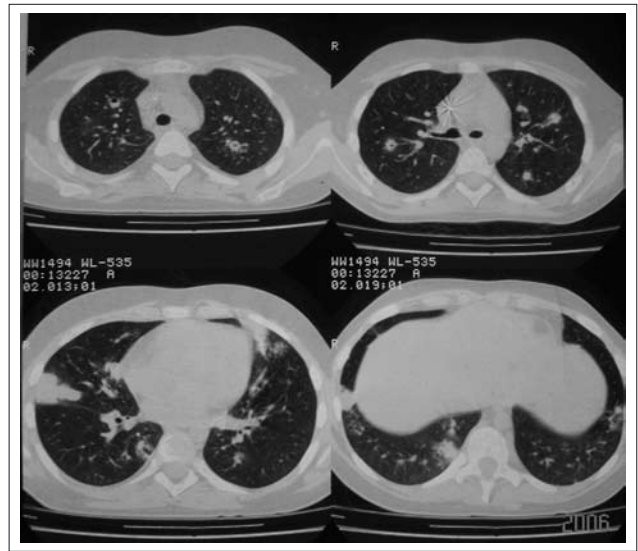


Рис. 2. Инвазивный аспергиллез. КТ легких от 28.09.06 г.

В связи с отсутствием клинического эффекта от применения амфотерицина В с 30.09.06 г. по 05.10.06 г. был назначен липидный комплекс амфотерицина В в дозе 1,5 мг/кг в сутки. Состояние больной оставалось тяжелым, сохранялось повышение температуры тела до 39°C . При посеве отделяемого из раны на лице выявили *Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus flavus*.

С 06.10.06 г. была начата комбинированная терапия каспофунгином и вориконазолом. С третьего дня комбинированной терапии было отмечено уменьшение кратности и высоты подъёмов температуры тела. Тест на наличие АГ *Aspergillus* в сыворотке крови от 10.10.06 г. был отрицательным. На КТ грудной клетки от 12.10.06 г. была отмечена положительная динамика изменений в легких в виде тенденции к отграничению очагов поражения при отсутствии новых очагов. С 21.10.06 г. отмечали однократное в течение суток повышение температуры тела до $38,2^\circ\text{C}$, с 24.10.06 отмечен низкий субфебрилитет, а 30.10.06 г. – нормальная температура тела.

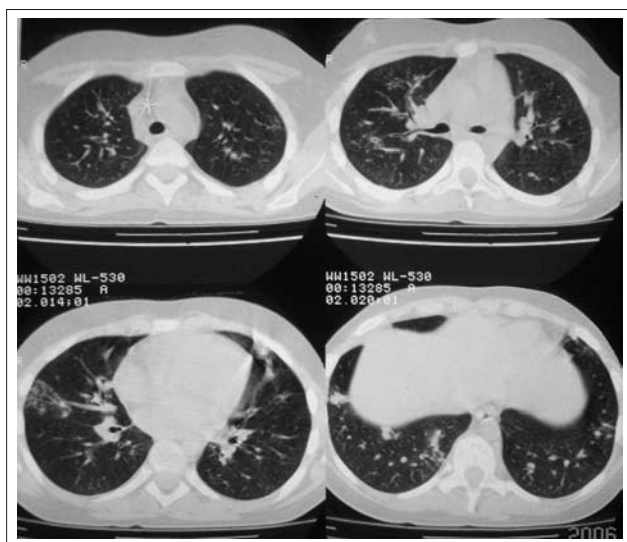


Рис. 3. Инвазивный аспергиллез. КТ легких от 02.11.06 г.

Комбинированная терапия каспофунгином и вориконазолом была расценена как успешная и была завершена 28.10.06 г., после чего было продолжено лечение одним вориконазолом внутрь. На КТ грудной клетки от 02.11.06 г. была отмечена дальнейшая положительная динамика (рис. 3).

ИА диагностировали в периоде глубокой лекарственной гипоплазии кроветворения на основании клинических, микробиологических и рентгенологических данных. Особенностью течения заболевания у данной пациентки явилось развитие ИА с поражением легких и мягких тканей носа. В связи с неэффективностью монотерапии вориконазолом, амфотерицином В и липидным комплексом амфотерицина В использовали комбинацию каспофунгина и вориконазола. Комбинированная антифунгальная терапия была эффективна, что позволило продолжить лечение основного заболевания.

Краткий обзор литературы

Лечение ИА у иммуносупрессированных больных остается недостаточно эффективным [8, 9]. При монотерапии ИА системными полиенами, азольными антимикотиками или эхинокандинами летальность отмечается в 30–80% случаев, в зависимости от распространенности ИА, степени иммуносупрессии и основного заболевания пациента.

Выделяют несколько основных причин неэффективности монотерапии ИА. Например, при использовании вориконазола не всегда удается достичь необходимой концентрации ЛС в плазме крови из-за высокой вариабельности фармакокинетики антимикотика в общей популяции пациентов, что обусловлено генетическим полиморфиз-

мом изофермента CYP 2C19, который участвует в метаболизме вориконазола [10]. Низкую эффективность амфотерицина В связывают с его выраженной токсичностью. Дозозависимая нефротоксичность амфотерицина В ограничивает использование высоких доз препарата, а также приводит к частой его отмене и следовательно – к потере времени, что крайне важно в клинической практике [11]. Липидные формы амфотерицина В обладают меньшей токсичностью, но из-за высокой стоимости их не всегда используют в оптимальных дозах [11, 12]. Кроме того, недавние исследования показали, что применение липосомального амфотерицина В в высоких дозах (10 мг/кг в сутки) не повышает его клиническую эффективность. Каспофунгин в настоящее время применяют как альтернативный препарат при неэффективности вориконазола или амфотерицина В. Вместе с тем, отличный от других антимикотиков механизм действия и очень низкая токсичность каспофунгина свидетельствуют о возможности применения этого препарата в комбинированной антифунгальной терапии [13, 14].

При использовании комбинированной терапии следует учитывать несколько обстоятельств. С одной стороны, на возбудителя воздействуют сразу два агента, что может привести к более высокой клинической и микробиологической эффективности лечения. С другой стороны, недостаточно изучена возможность антагонизма (по фармакодинамическим или фармакокинетическим показателям) и повышение частоты нежелательных явлений [15–17].

В настоящее время есть многочисленные данные, полученные *in vitro* и *in vivo*, свидетельствующие об эффективности и безопасности комбинаций различных противогрибковых ЛС. Так, Steinbach с соавт. провели самый крупный анализ литературы по комбинированному лечению ИА, охвативший период с 1966 по 2001 гг. [18]. За этот период авторы выявили 249 эпизодов ИА, при лечении которых были применены 23 комбинации противогрибковых ЛС. Наиболее часто использовали комбинацию амфотерицина В с 5-флуцитозином (в 49% случаев) и амфотерицина В с итраконазолом (16%). У ряда пациентов в ходе лечения вместо 5-флуцитозина добавляли итраконазол. При анализе 27 исследований *in vitro* суммацию эффекта выявили в 36% сообщений, потенцирование – в 24%, индифферентность – в 28%, антагонизм – в 11%. При комбинации амфотерицина В и 5-флуцитозина чаще выявляли суммацию или потенцирование эффекта, а для комбинации амфотерицина В с итраконазолом – индифферентность. При анализе 18 исследований на животных суммацию эффекта выявили

в 14% сообщений, потенцирование – в 20%, индифферентность – в 51%, антагонизм – в 14%. При комбинации амфотерицина В с 5-флуцитозином и амфотерицина В с итраконазолом чаще выявляли индифферентность, амфотерицина В с микофунгином – суммацию или потенцирование эффекта. В 34 клинических случаях комбинированной терапии (в период 1990–2001 гг.) повышение эффективности лечения было отмечено у 68% больных.

В настоящее время наиболее перспективной считают комбинацию каспофунгина с различными антимикотиками [19]. Так, Kontoyiannis и соавт. ретроспективно оценили эффективность и безопасность применения в течение 7 дней комбинации каспофунгина с липосомальным амфотерицином В (КАС/ЛАМВ) у 48 пациентов с рефрактерным ИА [20]. У 65% пациентов до назначения КАС/ЛАМВ было проведено лечение ЛАМВ в течение 7 дней и более, которое было безуспешным. Эффективность КАС/ЛАМВ составила 42%, авторы отметили отсутствие нежелательных явлений.

Aliff и соавт. ретроспективно оценили эффективность и безопасность применения комбинации КАС/ЛАМВ у 30 пациентов с ИА, рефрактерным к амфотерицину В [21]. В основном это были пациенты с острым лейкозом. Пациенты получали амфотерицин В в среднем 12 дней (диапазон 4–65 дней) в дозе 7,8 мг/кг (4,2–66,1 г); продолжительность применения комбинации КАС/ЛАМВ составила 24 дня (3–74 дня). У 60% пациентов применение комбинации КАС/ЛАМВ было эффективным. У 50% пациентов была отмечена умеренная нефротоксичность, обусловленная липосомальным амфотерицином В. Каспофунгин временно отменили у одного пациента в связи с обратимым повышением уровня печеночных ферментов в крови.

Magr и соавт. сравнили результаты монотерапии ИА амфотерицином В или вориконазолом у 31 пациента и комбинированной терапии вориконазолом с каспофунгином (ВОР/КАС) у 16 пациен-

тов [22]. Установлено, что применение комбинации ВОР/КАС приводит к повышению показателя 3-месячной выживаемости, в сравнении с монотерапией.

В 2006 г. было проведено многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности комбинации вориконазола и каспофунгина (ВОР/КАС) при ИА у 40 реципиентов трансплантатов различных органов [23]. Группу исторического контроля составили 47 пациентов, получавших липосомальный амфотерицин В. У пациентов, получавших лечение ВОР/КАС, 3-месячная выживаемость составила 67,5%, липосомальным амфотерицином В – 51%.

К сожалению, количество исследований эффективности и безопасности применения комбинаций различных антимикотиков для лечения ИА у детей невелико [24, 25]. Schuster и соавт. опубликовали описание случая успешного применения комбинации вориконазола с каспофунгином для лечения ИА легких и придаточных пазух носа у ребенка 12 лет с рецидивом острого лимфобластного лейкоза. Лечение проводили в течение 6 недель; после завершения периода агранулоцитоза использовали монотерапию вориконазолом [26]. Ранее сообщалось об эффективном применении комбинации каспофунгина с липосомальным амфотерицином В для лечения ИА у ребенка 2 лет с острым лимфобластным лейкозом [27].

Заключение

Таким образом, на основании собственного опыта и анализа литературы, мы считаем, что при резистентных формах инвазивного аспергиллеза у детей с гемобластозами возможно применение комбинированной терапии вориконазолом с каспофунгином. Для определения места комбинированной антифунгальной терапии в лечении инвазивных микозов у детей необходимо дальнейшее проведение клинических исследований.

Литература

1. Abbasi S., Shener J., Hughes W., et al. Aspergillosis in children with cancer: 34-year experience. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1210.
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. Gilbert D., Moellering R., Epiopoulos G., Sande M., editors. *The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-sixth edition)*. USA; 2006.
5. Steinbach W. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: utilizing new targeting strategies. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2005; 5:203-10.
6. Asciglu 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.
7. Перечень основных методов и критериев диагностики микозов. Климко Н.Н., Васильева Н.В., Елинов Н.П. и др. - СПб.:00, 2001.-24 с.
8. Patterson T., Kirkpatrick W., White M., et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and

- outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Medicine* 2000; 79:250-60.
9. Steinbach W. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis - Is it indicated? *Med Mycol* 2006;44:373-82.
 10. Jeu L., Piacenti F., Lyakhovetskiy A., et al. Voriconazole. *Clin Ther* 2003; 25:1321-81.
 11. Wong-Beringer A., Jacobs R., Guglielmo B. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis* 1998; 27:603-18.
 12. Patterson T. Treatment of invasive aspergillosis: polyenes, echinocandins, or azoles? *Med Mycol* 2006; 44:357-62.
 13. Groll A., Walsh T. Caspofungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10:1545-58.
 14. Deresinski S., Stevens D. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1445-57.
 15. Lewis R., Kontoyiannis D. Rationale for combination antifungal therapy. *Pharmacotherapy* 2001; 21:149-164.
 16. Antoniadou A., Kontoyiannis D. Status of combination therapy for refractory mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:539-45.
 17. Marr K. Combination antifungal therapy: where are we now and where are we going? *Oncology* 2004; 18:24-9.
 18. Steinbach W., Stevens D., Denning D. Combination and sequential antifungal therapy for invasive aspergillosis: review of published in vitro and in vivo interactions and 6281 clinical cases from 1966 to 2001. *Clin Infect Dis* 2003; 37:188-224.
 19. 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.
 20. Kontoyiannis 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.
 21. 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.
 22. Marr K., Boeckh M., Carter R., et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:797-802.
 23. 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.
 24. Cesaro S., Toffolutti T., Messina C., et al. Safety and efficacy of caspofungin and liposomal amphotericin B, followed by voriconazole in young patients affected by refractory invasive mycosis. *Eur J Haematol* 2004; 73:50-5.
 25. Rosen-Wolff A., Koch A., Friedrich W., et al. Successful elimination of an invasive Aspergillus nidulans lung infection by voriconazole after failure of a combination of caspofungin and liposomal amphotericin B in a boy with chronic glaucomatous disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:584-6.
 26. Schuster F., Moelter C., Schmid I., et al. Successful antifungal combination therapy with voriconazole and caspofungin. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44:682-5.
 27. Elanjikal Z., Sorensen J., Schmidt H., et al. Combination therapy with caspofungin and liposomal amphotericin B for invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:653-6.