

Г.А. КЛЯСОВА, д.м.н., профессор, В.А. ОХМАТ, к.м.н., Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА, д.м.н., Е.О. ГРИБАНОВА, к.м.н., В.В. ТРОИЦКАЯ, к.м.н., В.Г. САВЧЕНКО, д.м.н., профессор, акад. РАН
Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава России, Москва

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЗАКОНАЗОЛА

В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Проведен анализ эффективности применения позаконазола для профилактики в 77 курсах химиотерапии у 59 больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) в возрасте 39 лет (17–62) с 2012 по 2017 г. Позаконазол в суспензии назначали по 200 мг 3 раза в сутки после еды на курсе или в первый день после курса химиотерапии ОМЛ. Назначение позаконазола преобладало у больных *de novo* ОМЛ (84,5%) на этапе 1-й индукции (66,3%). Гранулоцитопения была у всех больных с медианой длительности 22 дня. Длительность профилактики позаконазолом составила 21 (2–57) день. Профилактика позаконазолом была прервана в 28 (36,4%) из 77 случаев, в основном по причине диареи (28,6%). В 17 (61%) из 28 случаев профилактика была возобновлена с медианой в 3 дня. В 72 (93,5%) случаях применение позаконазола было в течение 7 дней и более, в 5 (6,5%) случаях – менее 7 дней. Эффективность профилактики оценивали при длительности применения позаконазола от 7 дней и более. Инвазивный аспергиллез легких (вероятный) развился в 2 (2,7%) из 72 случаев. Назначение позаконазола при длительности его применения от 7 дней и более было в 46 случаях на курсе химиотерапии, в 26 – в первый день после курса. У больных, принимавших позаконазол после курса химиотерапии, в сравнении с больными, получавшими препарат в первые дни курса, значимо реже возникали перерывы в профилактике (11,5% против 41,3%, $p = 0,009$), наблюдалось сокращение длительности приема позаконазола (19 дней против 27 дней, $p = 0,007$). Зарегистрировано по одному случаю инвазивного аспергиллеза в каждой группе.

Доказана эффективность позаконазола в профилактике инвазивных микозов у больных ОМЛ. Назначение позаконазола для профилактики в первый день после курса химиотерапии приводит к более экономному применению препарата, сокращая длительность применения позаконазола на 8 дней и не оказывая негативного влияния на частоту инвазивных микозов.

Ключевые слова: позаконазол, противогрибковая профилактика, инвазивный микоз, гемобластоз, острый лейкоз, ОМЛ.

G.A. KLYASOVA, MD, Prof., V.A. OKHMAT, PhD in medicine, E.N. PAROVICHNIKOVA, MD, E.O. GRIBANOVA, PhD in medicine, V.V. TROITSKAYA, PhD in medicine, V.G. SAVCHENKO, MD, Prof.
National Research Center for Hematology

THE EFFICACY OF POSACONAZOLE FOR PROPHYLAXIS OF INVASIVE MYCOSES IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Efficacy of posaconazole for prophylaxis was evaluated in 77 chemotherapy cycles in 59 patients with acute myeloid leukemia (AML) aged 39 (17–62) years from 2012 till 2017. Posaconazole was given in oral suspension 200 mg three times a day after meal during chemotherapy cycle or on 1st day after the cycle. Administration of posaconazole predominated in patients with *de novo* AML (84.5%) on 1st induction cycles (66.3%). Neutropenia was present in all patients with median duration of 22 days. Median duration of prophylaxis was 21 (2–57) days. Posaconazole prophylaxis was interrupted in 28 (36.4%) of 77 cases, mainly due to diarrhea (28.6%). In 17 (61%) of 28 cases prophylaxis was resumed within a median of 3 days. In 72 (93.5%) of cases duration of posaconazole prophylaxis was ≥ 7 days, in 5 (6.5%) cases < 7 days. Efficacy of prophylaxis was evaluated in cases of posaconazole duration ≥ 7 days. Invasive pulmonary aspergillosis (probable) was in 2 (2.7%) of 72 cases. Administration of posaconazole with duration ≥ 7 days was in 46 cases on chemotherapy cycle, in 26 cases – on first day after the cycle. Patients using Posaconazole after a course of chemotherapy in comparison with patients receiving the drug in the first days of the course had significantly less interruptions of prophylaxis (11.5% vs 41.3%, $p=0.009$) and a reduction in duration of Posaconazole using (19 days vs 27 days, $p=0.007$). One case of invasive aspergillosis was registered in each group.

We confirmed the efficacy of posaconazole for prophylaxis of invasive mycoses in patients with AML. Administration of posaconazole prophylaxis on first day after the end of chemotherapy cycle results in saving of drug by reducing duration of posaconazole using by 8 days and does not increase the incidence of invasive mycoses.

Keywords: posaconazole, antifungal prophylaxis, invasive mycoses, hematological malignancies, acute leukemia, AML.

Успехи современной программной химиотерапии гемобластозов сопряжены с развитием тяжелых инфекционных осложнений, в число которых входят инвазивные микозы. Регистрация инвазивных микозов возрастает из года в год. Наряду с увеличением частоты, наблюдаются изменения в структуре инвазивных микозов, которые заключаются в увеличении доли инвазивного аспергиллеза, сохранении или некотором снижении инвазивного кандидоза и появлении тен-

денции к увеличению иных микозов, таких как мукормикоз, фузариоз. Вероятность развития инвазивных микозов является неоднородной при разных заболеваниях системы крови. Так, по результатам ретроспективного многоцентрового исследования L. Pagano с соавт. [1], включающего 11802 больных с 1999 по 2003 г., наиболее высокая частота инвазивных микозов была у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и составила 12%, прежде всего за счет инвазивного аспергиллеза (8%). Вторую

позицию по регистрации инвазивных микозов занимали больные острыми лимфобластными лейкозами – 6,5%, из них 4,3% – случаи инвазивного аспергиллеза. Доля инвазивных микозов при других заболеваниях системы крови в этом исследовании была существенно ниже и варьировала от 2,5% у больных хроническим миелолейкозом до 0,5% у больных множественной миеломой. По результатам многоцентрового проспективного исследования RIFI, проведенного в России с 2012 по 2014 г. и включающего 808 больных из 19 стационаров 13 городов, частота инвазивных микозов у взрослых больных ОМЛ составила 16,4%, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток – 14,5%, у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами – 9% [2]. В других исследованиях также были отмечены различия в частоте инвазивных микозов у больных опухолями системы крови, и наиболее высокая частота их, составляющая от 10% и более, была зарегистрирована у больных ОМЛ и у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [3, 4].

Инвазивные микозы характеризуются тяжелым течением, высокой летальностью (30–80%), оказывают влияние на долгосрочную выживаемость у больных гемобластозами в ремиссии. В исследовании M. Michallet [5] при анализе 58 случаев инвазивного аспергиллеза у 261 больного с впервые диагностированными ОМЛ было доказано, что выживаемость в течение 4 лет у больных ОМЛ в ремиссии, имевших инвазивный аспергиллез во время программной химиотерапии, была достоверно ниже в сравнении с больными ОМЛ в ремиссии без инвазивного аспергиллеза и составила 15% против 32%. В ходе многофакторного анализа было выявлено, что независимым фактором летальности больных ОМЛ в полной ремиссии было развитие инвазивного аспергиллеза в период реализации программной химиотерапии (ОШ 1,63, 95% ДИ 1,02–2,61, $p = 0,043$). Развитие инвазивного аспергиллеза у больных ОМЛ в ремиссии привело к изменению программ химиотерапии. Осуществить лечение ОМЛ по программе удалось только у 34% больных с инвазивным аспергиллезом против 64% у больных ОМЛ, не имевших этого тяжелого осложнения. Отклонения в цитостатической терапии ОМЛ при инвазивном аспергиллезе включали более раннее начало поддерживающей терапии, проведение паллиативной терапии, редукцию доз цитостатических препаратов, проведение менее интенсивных курсов химиотерапии, удлинение межкурсовых периодов. Все эти изменения были направлены на сокращение длительности гранулоцитопении, которая является ведущим фактором в осуществлении контроля над инвазивным аспергиллезом.

Эффективность профилактики инвазивных микозов позаконазолом у больных ОМЛ была доказана в многоцентровом исследовании, проведенном с 2002 по 2005 г. в 89 странах и включившем 602 пациентов, из которых 304 больным с целью профилактики назначали позаконазол, а 298 больным – флуконазол (240) или итраконазол (58) [6]. Профилактика позаконазолом была значимо эффективнее профилактики препаратом сравнения. Так, среди больных, получавших позаконазол для профилак-

тики в сравнении с флуконазолом, значимо реже регистрировали инвазивный микоз: 2% против 8% ($p < 0,001$), инвазивный аспергиллез: 1% против 7% ($p < 0,001$), и, что крайне важно, было зарегистрировано достоверное снижение атрибутивной летальности (2% против 5%, $p = 0,01$). Результаты этого исследования стали основой рекомендаций позаконазола для профилактики с уровнем доказательства AI [7].

Согласно рекомендациям ECIL-3 (European Conference on Infections in Leukemia) профилактика инвазивных микозов у больных с опухолями системы крови рекомендована больным ОМЛ в индукции и реципиентам аллогенных гемопоэтических стволовых клеток ввиду высокой частоты развития инвазивных микозов у этих пациентов, составляющей от 10% и более при реализации современных программ химиотерапии [7].

Целью настоящего исследования было оценить эффективность профилактики позаконазолом у больных ОМЛ в реальной клинической практике при программной химиотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ эффективности применения позаконазола в суспензии для профилактики у зарегистрированных больных. Профилактическое применение позаконазола зафиксировано у больных ОМЛ, входящих в группу высокого риска возникновения инвазивных микозов, а также на этапах химиотерапии (индукции и консолидации), сопровождающихся длительной нейтропенией (от 7 дней и более). Позаконазол назначали по 200 мг х 3 раза в сутки, строго после приема пищи. Назначение позаконазола было в первые дни или по окончании цитостатической терапии.

В случаях возникновения диареи или отсутствия приема пищи у больных приостанавливали прием позаконазола и возобновляли его в тех случаях, если перерыв не превышал 5 дней. Лечение больных проводилось в палатах, предназначенных для одного или четырех пациентов и оснащенных приточно-вытяжной вентиляцией без системы фильтров высокой степени очистки воздуха. При развитии нейтропении (лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$) осуществляли перевод больных в одноместные палаты. При возникновении инфекционных осложнений проводили диагностические исследования согласно протоколу, принятому в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (НМИЦ гематологии) [8]. В случаях появления температуры от 38 °C и выше брали кровь для гемокультуры из периферической вены и центрального венозного катетера во флаконы автоматического анализатора гемокультур ВАСТЕК (Becton Dickinson, США), исследование повторяли каждые пять дней при сохранении температуры. При фебрильной нейтропении длительностью от 3 дней и более на фоне применения антибиотиков проводили компьютерную томографию легких, исследование мазков со слизистой оболочки прямой кишки на предмет колонизации грамотрицательными полирезистентными

бактериями, ванкомицин-устойчивым энтерококком. Больным с пневмонией проводили бронхоскопию с бронхо-альвеолярным лаважом (БАЛ) и последующим исследованием жидкости БАЛ, которое включало микроскопию световую с окраской по Граму и флуоресцентную с окраской калькофлуором белым, предназначенную для выявления мицелия грибов; культуральное исследование на бактерии и грибы, включая легионеллы, определение антигена *Aspergillus*, исследование ДНК пневмоцист и проведение реакции непрямо́й иммунофлуоресценции с целью определения цист *Pneumocystis jirovecii*. Мониторинг антигена *Aspergillus* (галактоманнан) у больных с фебрильной нейтропенией от трех дней и более проводили два раза в неделю в сыворотке крови в 2012–2015 гг. В более поздний период исследования (2016–2017 гг.) мониторинг антигена *Aspergillus* в сыворотке крови не осуществляли у больных, получающих позаконазол для профилактики. У больных с диареей проводили определение токсина А и В *Clostridium difficile* в кале.

Диагностику инвазивных микозов проводили в соответствии с критериями EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group, 2008) [9].

Для проведения анализа была создана база данных, включающая демографические, клинические и лабораторные показатели. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS. Для сравнения качественных признаков применяли точный критерий Фишера (p_F). Статистически значимыми считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза 95% ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Профилактика инвазивных микозов позаконазолом была проведена в 77 курсах химиотерапии у 59 больных ОМЛ (27 мужчин, 32 женщины) в возрасте от 17 до 62 лет (медиана возраста 39 лет) с января 2012 г. по сентябрь 2017 г. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Преобладало однократное назначение позаконазола, составив 77% (в 59 из 77 случаев), но в 23% случаев возникала необходимость в повторном назначении препарата одному и тому же больному. Назначение позаконазола было в основном больным с впервые диагностированным ОМЛ (84,5%), однако в 11,7% применение было на этапе консолидации при реализации интенсивных программ химиотерапии и в 3,9% случаях на этапе индукции рецидива. Больным с впервые диагностированными ОМЛ позаконазол назначали преимущественно на этапе 1-й индукции (66,3%), но в 14 (18,2%) случаях – на этапе 2-й индукции ввиду отсутствия ремиссии после 1-го курса индукции. Основным курсом химиотерапии во время профилактики позаконазолом была программа «7+3» (76,6%), включающая назначение антрациклинов в 1–3-й дни курса (даунорубицин 60 мг/м² в сутки или идарубицин 8 мг/м² в сутки) в сочетании с цитарабином в 1–7-й дни курса (200 мг/м² в сутки). При назначении позаконазола число лейкоцитов от $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и более определялось в 65% случаях. В день

назначения позаконазола повышение температуры тела более 37,5 °C было в 32 (41,6%) случаях, а пневмонии регистрировали в 17 (22,1%) случаях. Гранулоцитопения (гранулоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) определялась у всех больных с медианой длительности в 22 дня. Во время проведения профилактики позаконазолом возникали инфекционные осложнения в период гранулоцитопении, и назначение антибиотиков 1-й линии (цефоперазона/сульбактама или пиперациллина/тазобактама) было проведено в 74 (96,1%) случаях, причем из них в 42 (54,4%) случаях возникла необходимость в замене их на карбапенем (имипенем/циластатин или меропенем). В период проведения профилактики пневмония была зафиксирована в 28 (36,4%) случаях, а бактериемия – в 10 (13%).

Таблица 1. Характеристика больных, получавших позаконазол для профилактики

Показатель	Абс. (%)
Число больных	59
Медиана возраста, годы (разброс)	39 (17–62)
Число случаев	77
Этапы химиотерапии	
• Индукция 1, гиперлейкоцитоз ¹	29 (37,7%)
• Индукция 1, без гиперлейкоцитоза ¹	22 (28,6%)
• Индукция 2 (нет ремиссии ОМЛ)	14 (18,2%)
• Индукция рецидива	3 (3,9%)
• Консолидация	9 (11,7%)
Курсы химиотерапии	
• «7+3» ²	59 (76,6%)
• высокие дозы цитарабина ³	10 (13%)
• другие	4 (5,2%)
• Flag-Ida ⁴	4 (5,2%)
Число лейкоцитов при назначении позаконазола	
< $1,0 \times 10^9/\text{л}$	27 (35%)
$\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$	50 (65%)
Пневмония при поступлении в НМИЦ гематологии	17 (22%)
Температура при поступлении > 37,5 °C	32 (41,6%)
Гранулоцитопения (гранулоцитов < $500 \times 10^9/\text{л}$)	77 (100%)
Длительность гранулоцитопении, медиана, дни	22 (4–95)

Примечание. ¹ гиперлейкоцитоз – количество лейкоцитов в гемограмме от $50 \times 10^9/\text{л}$ и выше; ² «7+3» – цитарабин в 1–7-й дни курса (200 мг/м² в сутки) в 1–3-й дни курса в сочетании с даунорубицином (60 мг/м² в сутки) или идарубицином (8 мг/м² в сутки); ³ высокие дозы цитарабина – цитарабин (6 г/м² в сутки) в 1–3-й дни курса + митоксантрон (10 мг/м² в сутки) в 3–5-й дни курса; ⁴ Flag-Ida – в 1–4-й дни курса флударабин (30 мг/м² в сутки) + цитарабин (1 г/м² в сутки) в сочетании с идарубицином (8 мг/м² в сутки) в 1-й и 3-й дни курса.

Таблица 2. Длительность применения позаконазола и причины отмены препарата

Показатель	Количество больных (%)
Применение позаконазола менее 7 дней	5 (6,5%)
Медиана длительности применения позаконазола, дни	4 (2–5)
Причины отмены позаконазола при применении менее 7 дней	
• Диарея	3 (3,9%)
• Перевод больного в реанимацию, искусственная вентиляция легких	1 (1,3%)
• Назначение другого противогрибкового препарата, эмпирическое	1 (1,3%)
Применение позаконазола от 7 дней и более	72 (93,5%)
Медиана длительности применения позаконазола, дни	23 (8–57)
Отмена позаконазола при применении от 7 дней и более	6/72 (8,3%)
Причины отмены позаконазола при применении от 7 дней и более	
• Диарея	1 (1,4%)
• Назначение другого противогрибкового препарата, эмпирическое	3 (4,1%)
• Инвазивный микоз	2 (2,8%)

Профилактика позаконазолом была прервана в 28 (36,4%) из 77 случаев из-за отсутствия приема пищи больными по разным причинам. Основной причиной в приостановке приема позаконазола была диарея (28,6%), далее следовали тошнота или рвота (2,6%), отказ от приема пищи (2,6%), неэффективность профилактики (2,6%). В 17 (61%) из 28 случаев профилактика позаконазола была возобновлена с медианой в 4 дня ввиду прекращения симптомов. В 11 (14%) случаях профилактику не удалось возобновить по следующим причинам: диарея более 5 дней в 4 случаях, перевод больного в отделение интенсивной терапии и невозможность перорального приема позаконазола в 1 случае, эмпирическое назначение других системных противогрибковых препаратов в 4 случаях, развитие инвазивного аспергиллеза в 2 случаях. Медиана длительности профилактики позаконазолом составила 21 день (разброс от 2 до 57 дней). Показатели длительности применения позаконазола и причины его отмены при различной длительности профилактики представлены в таблице 2. В 72 (93,5%) случаях применение позаконазола для профилактики было в течение 7 дней и более, а в 5 (6,5%) случаях – менее 7 дней. На рисунке представлена динамика случаев применения позаконазола для профилактики и частота развития инвазивных микозов. Эффективность профилактики позаконазолом была оценена при длительности применения его в течение 7 дней и более ($n = 72$). Инвазивный аспергиллез легких, входящий в категорию «вероятный» по критериям EORTC/MSG, развился в 2 (2,7%) из 72 случаев. У одного из больных инвазивный аспергиллез развился в 1-й индукции впервые диагностированного ОМЛ в период гранулоцитопе-

нии после 25 дней приема позаконазола для профилактики. Излечение от инвазивного аспергиллеза было достигнуто после назначения липидного комплекса амфотерицина В в дозе 5 мг/кг/сут внутривенно с последующим переводом после стабилизации инфекции на лечение вориконазолом. Общая длительность гранулоцитопении после 1-го курса индукции в этом случае составила 95 дней. У другого больного инвазивный аспергиллез легких возник во время 2-й индукции, проводимой по поводу рецидива ОМЛ и отсутствия ремиссии после 1-го курса индукции. Длительность профилактики позаконазолом в этом случае составила 14 дней. Лечение инвазивного аспергиллеза сочетанием вориконазола с анидулафунгином было неэффективным, и больной умер. Причиной летального исхода были инвазивный аспергиллез и резистентная форма ОМЛ. Общая длительность гранулоцитопении в этом случае составила 79 дней.

Назначение позаконазола при длительности применения его для профилактики от 7 дней и более было в 46 случаях

на курсе химиотерапии, а в 26 – в первый день после курса химиотерапии. В таблице 3 представлены результаты применения позаконазола в зависимости от назначения его на курсе и после химиотерапии. В группе больных, принимавших позаконазол на курсе химиотерапии, в отличие от группы сравнения значимо чаще назначали препарат и значимо продолжительнее было его применение при уровне лейкоцитов $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ (85% против 27%, $p < 0,0001$, 5 дней против 2 дней, $p = 0,05$). В группе больных, принимавших позаконазол сразу после окончания курса химиотерапии, в сравнении с больными, принимавшими препарат в первые дни курса химиотерапии, значимо реже возникала необходимость в перерывах приема позаконазола (11,5% против 41,3%, $p = 0,009$), наблюдалось сокращение в длительности приема позаконазола (19 дней против 27 дней, $p = 0,007$). Следует отметить, что назначение позаконазола в более поздний период (в первый день после курса химиотерапии) никак не повлияло на частоту инвазивных микозов, было зарегистрировано по одному случаю в каждой группе. Эмпирическое назначение других противогрибковых препаратов было в 4 случаях при использовании позаконазола в первые дни химиотерапии, и не было ни одного случая в группе при назначении позаконазола по окончании курса химиотерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность профилактического применения позаконазола подтверждена не только регистрационным многоцентровым исследованием [6], но и исследования-

Таблица 3. Особенности применения позаконазола при назначении в первые дни курса химиотерапии и после курса химиотерапии

Показатель	Назначение позаконазола		p
	На курсе химиотерапии	После курса химиотерапии	
Число случаев	46	26	
Число лейкоцитов $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ в день назначения позаконазола	39 (85%)	7 (27%)	$< 0,0001$
Количество дней приема позаконазола до уровня лейкоцитов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ при назначении препарата, медиана	5	2	0,05
Число случаев перерывов в приеме позаконазола	19 (41,3%)	3 (11,5%)	0,009
Длительность перерыва в приеме позаконазола, дни	4 (1–9)	4 (1–7)	0,72
Возобновление профилактики позаконазолом после перерыва	14 (30,4%)	2 (7,7%)	0,04
Отмена позаконазола	5 (10,9%)	1 (3,8%)	0,41
Число лейкоцитов $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ на момент отмены позаконазола для профилактики	28 (61%)	16 (62%)	1,0
Количество дней приема позаконазола при уровне лейкоцитов $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ при отмене препарата, медиана	3 (1–14)	3 (1–14)	1,0
Длительность применения позаконазола для профилактики, дни	27 (8–57)	19 (13–44)	0,007
Назначение противогрибковых препаратов, эмпирическое	4 (8,7%)	0	0,29
Развитие инвазивного микоза, аспергиллез	1 (2,2%)	1 (3,8%)	1,0

ми в реальной клинической практике. Исследователями из Австралии был проведен ретроспективный анализ эффективности профилактического применения противогрибковых препаратов, используемых с 1998 по 2010 г. у 216 больных ОМЛ и миелодиспластическим синдромом в 573 курсах химиотерапии [10]. При анализе применения противогрибковых препаратов от 7 дней и более была отмечена минимальная частота регистрации инвазивных микозов при использовании позаконазола, которая составила 3%, в то время как при применении вориконазола этот показатель составил 14%, итраконазола – 16%, флуконазола – 25%. При профилактике позаконазолом реже возникала необходимость в проведении компьютерной томографии в отличие от препарата сравнения (26% против 43%, $p < 0,001$). Профилактика флуконазолом проводилась с 1998 по 2008 г., итраконазолом – с 1999 по 2003 г., вориконазолом – с 2002 по 2008 г., позаконазолом – с 2006 по 2010 г. (год анализа), то есть в последние два анализируемых года в клинике была проведена отмена для профилактики ранее используемых препаратов и оставлен лишь один антимикотик для профилактики – позаконазол как наиболее эффективный в предупреждении развития инвазивных микозов. Проспективный анализ эпидемиологии инвазивных микозов в клинике г. Кельна (Германия) показал снижение частоты инвазивных микозов с 19,5 до 3,9% ($p = 0,003$), инвазивного аспергиллеза с 13,4 до 2,6% ($p = 0,018$) при проведении профилактики позаконазолом вместо профилактики полиеном (амфотерицином В) в суспензии [11].

Также при профилактике полиеном в сравнении с профилактикой позаконазолом у больных отмечались более продолжительные фебрильные эпизоды (10,7 против 7,3 дня), более длительный период пребывания больных в стационаре (53 дня против 46 дней, $p = 0,007$). В рамках многоцентрового исследования Италии, включающего 30 центров, был проведен ретроспективный анализ применения позаконазола у 260 больных в сравнении с итраконазолом у 93 больных в режиме профилактики у больных с впервые диагностированными ОМЛ на этапе индукции [12]. В этом исследовании также были выявлены достоверно значимые преимущества позаконазола над итраконазолом: ниже частота инвазивных микозов (18,9% против 38,7%, $p < 0,001$), ниже частота инвазивных микозов, вызванных плесневыми грибами (2,7% против 10,7%, $p = 0,02$), а также, что крайне важно, ниже летальность (3,5% против 9,7%, $p = 0,02$) и выше выживаемость в течение 90 дней ($p = 0,002$). В представленных исследованиях реальной клинической практики, как в регистрационном исследовании, частота инвазивных микозов при профилактике позаконазолом была достоверно ниже, чем при использовании препаратов сравнения, и не превышала 3%. По результатам нашего исследования частота инвазивного аспергиллеза составила 2,7% ($n = 2$), подтверждая тем самым эффективность использования препарата для профилактики. Нами было доказано, что назначение позаконазола для профилактики в первый день после курса химиотерапии приводит к более экономному применению препарата, сокращая длитель-

ность применения позаконазола на 8 дней, и не увеличивает частоту инвазивных микозов.

В исследовании С. Girmenia и соавт. были оценены затраты на противогрибковые препараты в течение 1 года у больных ОМЛ [13]. Одной группе больных профилактика проводилась позаконазолом ($n = 99$), другой – амфотерицином В в суспензии ($n = 58$). Финансовые затраты на противогрибковые препараты у больных ОМЛ в течение 1 года оказались на 50% меньше среди больных, получавших для профилактики позаконазол в сравнении с амфотерицином В в суспензии. Увеличение на 50% затрат на противогрибковые препараты в группе больных, которым был назначен амфотерицин В в суспензии, было обусловлено тем, что у этих больных достоверно чаще возникали инвазивные микозы ($p = 0,0002$), включая инвазивный аспергиллез ($p = 0,002$), чем в группе с позаконазолом, и, следовательно, возникала необходимость в проведении вторичной противогрибковой профилактики больным, перенесшим инвазивный аспергиллез, во время последующих курсов химиотерапии.

Также следует отметить, что в случаях, когда больные ОМЛ получают позаконазол для профилактики, отсутствует необходимость в проведении мониторинга антигена *Aspergillus* (галактоманнан), раннего маркера диагностики инвазивного аспергиллеза, 2 раза в неделю в период фебрильной нейтропении. Этот факт был доказан R. Duarte и соавт. в проспективном исследовании [14]. В этой работе было проанализировано 262 эпизода профилактического применения позаконазола у 112 больных

гемобластозами, из них 80% составили больные ОМЛ в гранулоцитопении. Инвазивный аспергиллез развился в 5 (1,9%) из 262 эпизодов при профилактике позаконазолом. Авторами было выполнено определение антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в 2972 образцах сыворотки крови больных (медиана 11 исследований на один эпизод), получающих позаконазол для профилактики. Было показано, что мониторинг антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в сыворотке крови всех больных, получавших позаконазол, имел низкую положительную прогностическую ценность (11,8%). Данный показатель существенно возростал (89,6%) в случаях наличия симптомов инвазивного аспергиллеза. Авторы данного исследования отметили, что определение антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в сыворотке крови больных во время профилактики позаконазолом является оправданным для диагностики инвазивного аспергиллеза только при наличии клинических и радиологических признаков, характерных для этого осложнения, и не следует выполнять рутинный мониторинг галактоманнана в сыворотке крови всем больным, получающим позаконазол для профилактики, ввиду низкой вероятности развития инвазивных микозов у этих пациентов.

Согласно рекомендациям ECIL-3 (2011) противогрибковая профилактика была рекомендована в период индукции ОМЛ, поскольку на этом этапе лечения ОМЛ регистрируется наиболее высокая частота инвазивных микозов [7]. Позднее в рекомендациях ECIL-5 (2013) были расширены категории больных, нуждающихся

в назначении противогрибковых препаратов, и непосредственно позаконазола, для профилактики (уровень доказательства AI) [15]. Согласно рекомендациям ECIL-5 противогрибковая профилактика рекомендована больным ОМЛ при проведении интенсивных курсов химиотерапии (кроме этапа индукции, включаются этапы консолидации), больным миелодиспластическим синдромом при трансформации в ОМЛ и проведении лечения по программам ОМЛ, больным бластным кризом хронического миелолейкоза в случаях проведения лечения по программам ОМЛ [15]. В исследовании М. Ananda-Rajah и соавт. [10] назначение противогрибковых препаратов в 47% случаев было на этапе индукции ОМЛ, в 11,5% – в рецидиве ОМЛ, а в 41,5% – на этапе консолидации. В нашем исследовании также преобладали назначения позаконазола на этапе индукции (84,5%), причем в 18,2% случаев назначение было на этапе 2-й индукции ввиду отсутствия ремиссии после 1-го курса индукции, а в 11% случаев – на этапе консолидации ввиду высокого риска возникновения инвазивного аспергиллеза по причине длительной нейтропении.

В заключение следует отметить высокую эффективность позаконазола в профилакти-

Рисунок. Динамика случаев применения позаконазола для профилактики



ке инвазивных микозов у больных ОМЛ. Зарегистрированная частота инвазивных микозов (2,7%) была сопоставимой с частотой инвазивных микозов в других исследованиях. Доказано, что назначение позаконазола для профилактики

в первый день после курса химиотерапии приводит к более экономному применению препарата, сокращая длительность применения позаконазола на 8 дней и не оказывая негативного влияния на частоту инвазивных микозов. 

ЛИТЕРАТУРА

- Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*, 2006, 91(8): 1068-75.
- Клясова Г.А., Охмат В.А., Васильева В.А., Попова М.О., Капорская Т.С., Свешникова Ю.В. и др. Инвазивные микозы у больных острыми лейкозами и у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования в России (RIFI). *Гематология и трансфузиология*, 2016, 61(1, Suppl. 1): 19.
- Nucci M, Garnica M, Gloria AB, Lehugeur DS, Dias VC, Palma LC, et al. Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2013, 19(8): 745-51.
- Pagano L, Caira M, Nosari A, Rossi G, Viale P, Aversa F, et al. Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: results from the Hema e-Chart Registry. *Arch. Intern. Med.*, 2011, 171(16): 1502-3.
- Michallet M, Bénét T, Sobh N, Kraghel S, El Hamri M, Cannas G, et al. Invasive aspergillosis: an important risk factor on the short-and long-term survival of acute myeloid leukemia (AML) patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2012, 31(6): 991-7.
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356(4): 348-59.
- Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 update. *Bone Marrow Transplant.*, 2011, 46(5): 709-18.
- Клясова Г.А. Антимикробная терапия. В кн.: Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012: 827-54.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin. Infect. Dis.*, 2008; 46(12): 1813-21.
- Ananda-Rajah MR, Grigg A, Downey MT, Bajel A, Spelman T, Cheng A, et al. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/ posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period. *Haematologica*, 2012, 97(3): 459-63.
- Vehreschild JJ, Rüping M, Wisplinghoff H, Farowski F, Steinbach A, Sims R, et al. Clinical effectiveness of posaconazole prophylaxis in patients with acute myelogenous leukaemia (AML): a 6 year experience of the Cologne AML cohort. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2010, 65(7): 1466-71.
- Pagano L, Caira M, Candoni A, Aversa F, Castagnola C, Caramatti C, et al. Evaluation of the practice of antifungal prophylaxis use in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from the SEIFEM 2010-B registry. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, 55(11): 1515-21.
- Girmenia C, Frustaci AM, Gentile G, Minotti C, Cartoni C, Capria S, et al. Posaconazole prophylaxis during front-line chemotherapy of acute myeloid leukemia: a single-center, real-life experience. *Haematologica*, 2012, 97(4): 560-7.
- Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan M, Patiño B, Fernández de Sevilla A, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clin. Infect. Dis.*, 2014, 59(12): 1696-702.
- Maertens J. Primary antifungal prophylaxis. Available at: <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/2014%20ECIL5/ECIL5antifungalprophylaxis%20%2020062014%20Final.pdf> Accessed October 2017.



НОКСАФИЛ®

ПОЗАКОНАЗОЛ Суспензия для приёма внутрь

ЗАЩИЩАТЬ И СПАСАТЬ

- НОКСАФИЛ – уверенность в результате при профилактике и лечении ИГИ^{1,2,4}
- НОКСАФИЛ – препарат с максимально широким спектром действия и высоким профилем безопасности для профилактики ИГИ⁴
- НОКСАФИЛ – проверенная эффективность и высокая надежность в лечении рефрактерных инвазивных микозов³

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА

НОКСАФИЛ. Противопоказания: Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата. Совместное применение с алкалоидами спорыньи, субстратами CYP3A4 – терфенадином, астемизолом, циспридом, пимозидом, галофантрином или хинидином, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы – симавастином, ловастатином и аторвастатином.

С осторожностью: При повышенной чувствительности к азольным соединениям в анамнезе. При тяжелом нарушении функции печени. При врожденном или приобретенном удлинении интервала QTc; при кардиомиопатии; при других аритмиях; при совместном приеме с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QTc. Побочные явления: Самыми частыми нежелательными явлениями были тошнота (6%) и головная боль (6%). Серьезные нежелательные явления, зарегистрированные (с частотой 1% каждое) у пациентов с инвазивными микозами, включали изменение концентрации других лекарственных средств, повышение печеночных ферментов, тошноту, сыпь и рвоту, гипербилирубинемия, повышение печеночных ферментов, повреждение гепатоцитов, тошноту и рвоту.

Регистрационный номер: ЛСР-004329/07 от 25.10.2013. Отпускается по рецепту.

Перед назначением/применением любых препаратов, упоминающихся в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми производителями. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкциях по применению.

Ссылки: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата НОКСАФИЛ. 2. O. A. Cornely, M.D., J. Maerten and etc., Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia, *N. Engl. J. Med.* 2007;356:348-59. 3. T. J. Walsh, I. Raad and etc., Treatment of Invasive Aspergillosis with Posaconazole in Patients Who Are Refractory to or Intolerant of Conventional Therapy: An Externally Controlled Trial, *CD* 2007;44 (1 January). 4. Lehmischer, T. Current practice of antifungal prophylaxis and treatment in immunocompromised children and adults with malignancies: a single centre approach. *Mycoses*, 52: 107-117.



ООО «МСД Фармэсьютикалс»,
Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94,
www.msd.ru
INFC-1221312-0000, 05.2017