



Для імунокомпроментованих пацієнтів вибір противогрибкового препарату дуже важливий

**Допоможіть пацієнтам у боротьбі за їхні життя**

MSD допомагає у боротьбі з інфекційними захворюваннями

 **НОКСАФІЛ®**  
ПОСАКОНАЗОЛ

 **Кансидаз®**  
каспофунгін

**Коротка інформація по препаратам Кансидаз® та Ноксафіл®**

**Кансидаз®** (каспофунгін) – противогрибковий засіб для системного застосування. 1 флакон містить каспофунгін ацетату 60,6 мг або 83,9 мг, що еквівалентно безводній основі 50 мг або 70 мг відповідно<sup>1</sup>. **Показання:** Лікування інвазивного кандидозу, інвазивного аспергілозу у дорослих та дітей при рефрактерності або непереносимості до амфотерицину В, ліпідних форм амфотерицину В та/або ітраконазолу. Емпірична терапія при підозрі на грибові інфекції (Candida або Aspergillus) у дорослих та дітей з фебрильною нейтропенією<sup>1</sup>. Для дітей (віком від 12 місяців до 17 років) дозування залежить від площі поверхні тіла пацієнта. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату<sup>1</sup>. **Виробник:** Лабораторії Мерк Шарп і Доум Шибре, Франція, Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди\*

**Ноксафіл®** (посаконазол) – противогрибковий засіб для системного застосування. Похідні триазолу. Суспензія оральна. 1 мл суспензії містить посаконазолу (мікронізованого) 40 мг<sup>2</sup>. **Показання:** Ноксафіл® призначають для профілактики інвазивних грибових інфекцій, спричинених дріжджовими або пліснявими грибами, у дорослих і дітей віком від 13 років, які мають підвищений ризик розвитку таких інфекцій (наприклад у пацієнтів з тривалою нейтропенією або реципієнтів трансплантатів кровотворних стовбурових клітин). **Протипоказання:** Підвищена чутливість до посаконазолу або будь-якого іншого компонента препарату. Одночасне застосування з: субстратами CYP3A4; алкалоїдами ріжків; інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, симвастатином, ловастатином та аторвастатином<sup>2</sup>. **Виробник:** Шерінг-Плау, Франція, Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія\*

Джерела: 1. Інструкція для медичного призначення Кансидаз®, 2. Інструкція для медичного призначення Ноксафіл®

\*Повна інформація про виробників знаходиться в інструкціях препаратів Кансидазу і Ноксафілу.

Перед призначенням Кансидаза®, Ноксафіла®, будь-ласка, ознайомтесь з повними інструкціями по застосуванню препаратів. MSD не рекомендує призначати препарати у цілях, які відрізняються від тих, що прописані в інструкції по застосуванню даних препаратів. Даний матеріал призначений для спеціалістів охорони здоров'я і для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах та для публікації в спеціалізованих медичних журналах (виданнях)

AINF-1158260-0000

Матеріал виготовлений: серпень 2015. Матеріал придатний до: серпня 2017.

ТОВ «MSD Україна», адреса: 03038, м.Київ, БЦ «Горизонт Парк», вул.М.Амосова, 12, 3 поверх, тел.: +38 (044) 393-74-80, факс: +38 (044) 3937481

Якщо у вас з'явилась питання по препаратам компанії MSD, пишіть нам за адресою: [medinfo@merck.com](mailto:medinfo@merck.com), або звертайтеся на [www.medical-msd.com](http://www.medical-msd.com) Авторські права © 2015 ТОВ «MSD Україна».

Всі права захищені.







Ю.Б. Базалук, О.А. Рижак, Я.М. Ковган, Н.В. Кавардакова, О.Г. Леонтьєва, С.В. Мацибох, О.В. Лисиця, С.Б. Донська,  
Центр дитячої онкогематології та трансплантації кісткового мозку НДСЛ «Охматдит» МОЗ України, м. Київ

# Досвід застосування посаконазолу в лікуванні дітей віком до 12 років

**П**ацієнти, яким проведено трансплантацію стовбурових гемопоетичних клітин (ТСКК), належать до групи підвищеного ризику розвитку інвазивних грибкових інфекцій, зокрема аспергілозу. Таким хворим показана протигрибкова профілактика, однак дані щодо використання з превентивною метою посаконазолу у дітей віком <12 років обмежені. Ми ретроспективно оцінили безпеку та ефективність застосування посаконазолу у дітей з метою профілактики системних мікозів.

Інвазивні грибкові інфекції – одні з найтяжчих ускладнень, які виникають внаслідок проведення курсу інтенсивної хіміотерапії (особливо у пацієнтів після ТСКК) та супроводжуються високою летальністю. У зв'язку з цим важливу роль відіграє протигрибкова профілактика, що признається з урахуванням факторів ризику.

Відомими факторами ризику розвитку грибкових інфекцій, особливо спричинених *Candida*, *Aspergillus* spp., є післятрансплантаційний імунodefіцит, імуносупресивна терапія, мукозит, нейтропенія, наявність центрального венозного катетера, кортикостероїдна терапія >14 дб, гостра або хронічна реакція «трансплантат проти хазяїна», терапія антибіотиками широкого спектра дії.

Залежно від імовірності розвитку інвазивних мікозів дітей, які є пацієнтами онкогематологічного профілю, розподіляють на кілька груп ризику (табл.) [8].

У відділенні трансплантації кісткового мозку та інтенсивної мегадозової терапії НДСЛ «Охматдит» проводяться як аутологічні, так і алогенні ТСКК від сумісних або частково сумісних сімейних донорів. І хоча в стратифікації ймовірності розвитку інвазивних мікозів пацієнти після аутологічних ТСКК не належать до групи високого ризику, низький ризик або ступінь ризику «зустрічається спорадично» не означає відсутності ризику взагалі, особливо враховуючи конкретну епідеміологічну ситуацію у відділенні, а також соціальні фактори.

На підставі тривалого досвіду у нашому відділенні практикується проведення протигрибкової профілактики у пацієнтів як після алогенних, так і після аутологічних ТСКК.

У цій роботі використовуються рекомендації з профілактики та терапії інфекцій у пацієнтів із гематологічними захворюваннями, розроблені Європейською конференцією з лікування інфекцій при лейкемії (ECIL) і Європейським товариством клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESCMID). Перша конференція (ECIL-1) відбулася у 2007 р. (Herbrecht et al., 2007). Рекомендації оновлювалися на наступних конференціях ECIL-2 і ECIL-3 (Maertens et al., 2010). На конференції ECIL-4 були розроблені рекомендації з діагностики, профілактики та лікування інвазивних грибкових інфекцій у педіатричних пацієнтів з онкологічними захворюваннями або у реципієнтів алогенних трансплантатів стовбурових гемопоетичних клітин [8].

З профілактичною метою рекомендується застосовувати похідні азолів: посаконазол, вориконазол та ітраконазол.

У дорослих пацієнтів з мієлодиспластичними синдромами і гострою мієлоїдною лейкемією доведена вища ефективність посаконазолу порівняно з іншими азолами в профілактиці інвазивних мікозів [2].

У дорослих пацієнтів з реакцією «трансплантат проти хазяїна» посаконазол був визнаний препаратом вибору для профілактики інвазивного аспергілозу [3].

Дані щодо застосування посаконазолу в дітей, особливо віком до 12 років, обмежені. Нечисленні літературні джерела, присвячені цьому питанню [5-7], свідчать про успішне і безпечне застосування

посаконазолу у дітей віком як понад 12 років, так і молодших.

Посаконазол має широкий спектр дії проти дріжджових і пліснявих грибів. Було показано *in vitro*, що посаконазол активний проти таких мікроорганізмів: гриби роду *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), гриби роду *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi*, а також проти *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* і *Rhizopus*. Мікробіологічні дані свідчать про активність посаконазолу проти *Rhizomucor*, *Mucor* та *Rhizopus* [4].

Нами було виконано аналіз застосування посаконазолу у вигляді суспензії для перорального прийому (Ноксафіл®, MSD) – протигрибкового препарату широкого спектра дії групи триазолів – у лікуванні дітей віком до 12 років. Оцінювались ефективність, переносимість посаконазолу та його

**Таблиця. Стратифікація ймовірності розвитку інвазивних мікозів у дитячій онкології / ТСКК [8]**

Ступінь ризику	Популяція пацієнтів
Високий ризик (≥10%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гострий мієлоїдний лейкоз</li> <li>Рецидив гострого лейкозу</li> <li>Алогенна ТСКК</li> </ul>
Низький ризик (≤5%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гострий лімфобластний лейкоз</li> <li>Неходжкінські лімфоми</li> <li>Аутологічна ТСКК</li> </ul>
Зустрічається спорадично	<ul style="list-style-type: none"> <li>Солідні пухлини у дітей</li> <li>Пухлини головного мозку</li> <li>Ходжкінські лімфоми</li> </ul>

побічні дії, а також доза препарату у пацієнтів віком до 12 років.

Тридцять п'ять пацієнтів віком від 7 міс до 11 років (середній вік – 6 років) з різними онкогематологічними захворюваннями, які перебували на лікуванні у відділенні трансплантації кісткового мозку та інтенсивної мегадозової хіміотерапії Центру дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку НДСЛ «Охматдит» із жовтня 2010 р. по серпень 2015 р., отримували посаконазол у якості антимікотичної профілактики або в складі комбінованої протигрибкової терапії.

Розподіл пацієнтів за нозологічними формами був такий: гострий лімфобластний лейкоз – 8, гострий мієлобластний лейкоз – 11, мієлодиспластичний синдром – 2, ювенільний мієломонотарний лейкоз – 1, лімфогранулематоз – 2, неходжкінські лімфоми – 3, анемія Фанконі – 1, тяжка набута апластична анемія – 3, гранулоцитарна саркома – 1, вроджена дизеритропоетична анемія – 1, синдром Віскотта-Олдріча – 1, гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз – 1. Вісімнадцять пацієнтам були проведені алогенні, 14 – аутологічні ТСКК, 3 хворих отримували інтенсивну хіміотерапію.

Більшість (n=32) пацієнтів отримували посаконазол з профілактичною, а 3 – з лікувальною метою. Тривалість терапії становила від 4 до 238 дб (середній період лікування – 53 дні). Дозу для дітей обирали шляхом адаптації рекомендованої для дорослих – 200 мг 3 р/добу – за допомогою педіатричного дозис-фактора. Пацієнти отримували

посаконазол у дозі 7-30 мг/кг/добу (середня доза – 14,5 мг/кг/добу) в 3 прийоми.

У літературних джерелах доза препарату варіює від 4,8 до 33,3 мг/кг/добу (середня доза – 21 мг/кг/добу) [7]. У дослідженні M. Doring та співавт. [6] порівнювались профілактичні режими 4 мг/кг 3 р/добу і 5 мг/кг 2 р/добу; більш ефективною виявилася доза 4 мг/кг 3 р/добу (12 мг/кг/добу).

Препарат продемонстрував хорошу переносимість: тяжких побічних ефектів, безпосередньо пов'язаних із прийомом посаконазолу, зафіксовано не було. Виражена токсичність та потреба у відміні препарату не спостерігались. Завдяки наявності пероральної форми препарат був дуже зручний у застосуванні в амбулаторних умовах.

У 4 хворих виникла необхідність у заміні посаконазолу на внутрішньовенний протигрибковий препарат у зв'язку з розвитком мукозиту і неможливістю перорального прийому цього лікарського засобу.

У жодного пацієнта, який отримував посаконазол з профілактичною метою, не було зафіксовано можливої або підтвердженої грибкової інфекції. У 3 хворих виявилось ефективним застосування посаконазолу в режимі комбінованої антимікотичної терапії.

## Висновки

- Посаконазол є ефективним препаратом для профілактики грибкових інфекцій у пацієнтів, яким проводиться інтенсивна хіміотерапія або ТСКК.

- Посаконазол безпечний і добре переноситься дітьми віком до 12 років. Не було зафіксовано значущих тяжких побічних реакцій препарату.

- Безпечний і ефективний режим прийому посаконазолу для профілактики грибкових інфекцій у дітей віком до 12 років – 4 мг/кг 3 р/добу (12 мг/кг/добу).

## Література

- Prevention and Treatment of Cancer-Related Infection. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2. 2015.
- Cornely O.A., Maertens J., Winston D.J. et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 348-359.
- Ullmann A.J., Lipton J.H., Vesole D.H. et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 335-347.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Ноксафил.
- Doring M., Blume O., Haufe S. et al. Retrospective analysis of itraconazole, voriconazole and posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients following allogeneic stem cell transplantation. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition. 2011. Dec, San Diego, CA.
- Doring M., Muller C., Johann P. et al. Analysis of posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients under 12 years of age following allogeneic stem cell transplantation. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 263.
- Cesaro S., Pagano L., Caira M. et al. A prospective, multicentre survey on antifungal therapy in neutropenic paediatric haematology patients. *Mycoses* 2013; 56 (1): 21-25.
- Groll et al., 4th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet* 2014; 15 (8).

Ця стаття надана як інформаційна підтримка лікарів. Думки, викладені в матеріалі, відображають погляд авторів і не обов'язково збігаються з точкою зору компанії MSD.

AINF-1170010-0000

## Бажаєте отримати більше?

Пишіть нам: [medinfo@merck.com](mailto:medinfo@merck.com)  
Або знайдіть відповідь через наш медичний сайт  
<http://www.medical-msd.com/>



**Унікальний сервіс МЕДІНФО від MSD**  
Кожний лікар має можливість отримати повну відповідь на будь-які запитання стосовно препаратів MSD: від особливостей дозування до найактуальнішої наукової інформації щодо застосування препаратів у світі.