

Успішний досвід профілактики грибкової інфекції у дітей, які перенесли специфічне лікування онкологічної патології

Під інвазивними грибковими захворюваннями (ІГЗ) слід розуміти стани, при яких розвивається системне, генералізоване ураження внутрішніх органів грибковою інфекцією, що становить загрозу для життя людини. Особливо небезпечні ІГЗ для імунокомпрометованих осіб, у тому числі для пацієнтів, які перенесли трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), онкологічних і гематологічних хворих, котрі отримують специфічне лікування. Найбільш вразливою категорією пацієнтів є діти. У попередньому номері ми розповіли про епідеміологію, основні клінічні прояви, фактори ризику розвитку ІГЗ, обґрунтували необхідність профілактики та представили сучасні схеми профілактики ІГЗ у дітей. У цьому номері пропонуємо нашим читачам ознайомитися з підсумками впровадження національної програми профілактики грибкових захворювань у дітей після ТГСК або хіміотерапії (ХТ) з приводу злоякісного онкологічного захворювання в Польщі як прикладом успішної стратегії боротьби з серйозною проблемою сучасної онкології та гематології.

Програма моніторингу інфекційних захворювань у дітей, яким була проведена ХТ з приводу злоякісного новоутворення, або пацієнтів, які перенесли ТГСК, стартувала у Польщі у 2012 р. (J. Styczynski et al., 2016). Міністерство охорони здоров'я Польщі запровадило відшкодування Національним фондом охорони здоров'я витрат на застосування посаконазолу та вориконазолу для профілактики ІГЗ у дітей після перенесеної ХТ з приводу гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ), гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ) високого ризику чи рецидиву, мієлодиспластичного синдрому (МДС), при хворобі трансплантат проти хазіяїна після проведення ТГСК (з 1 травня 2014 р.) та для вторинної профілактики ІГЗ після ТГСК (з 1 вересня 2014 р.).

К. Czyzewski, P. Galazka та співавт. провели дослідження (2019), метою якого було проаналізувати захворюваність на ІГЗ у дітей, що лікувалися з приводу злоякісної онко- та гематологічної патології чи перенесли ТГСК у польських педіатричних центрах, до та після впровадження національної програми з профілактики ІГЗ.

У дослідження були включені 5628 дітей з уперше встановленим діагнозом злоякісного онкологічного чи гематологічного захворювання та 971 дитина після перенесеної ТГСК (741 пацієнту проведена аlogenна ТГСК та 230 – аутологічна ТГСК) за 2012–2017 рр. Тривалість спостереження склала 6 років. Отримані дані були розподілені на 3 групи, які відповідали 3 послідовним дворічним періодам відповідно до стратегії національної програми профілактики ІГЗ: до профілактики (2012–2013 рр.), перехідний період (2014–2015), сучасна профілактика (2016–2017 рр.).

Діагноз інвазивна грибкова інфекція встановлювали відповідно до критеріїв Європейської організації з вивчення та лікування онкологічних захворювань та Національного інституту з вивчення алергії та мікозів (EORTC/MSG) як підтверджений, імовірний та можливий (A.H. Groll et al., 2014; S. Ascioglu et al., 2002; B. De Pauw et al., 2008). Усім включеним у дослідження пацієнтам у нейтропенічній фазі або при наявних симптомах ІГЗ проводили аналіз на галактоманан.

Після виконання аlogenної ТГСК у нейтропенічну фазу або під час імуносупресивної терапії пацієнти отримували протигрибкову профілактику, яка до 2014 р. включала флуконазол, рідше – інші азоли. Посаконазол і вориконазол застосовували при хворобі трансплантат проти хазіяїна як вторинну профілактику, а також у пацієнтів з ГМЛ, ГЛЛ високого ризику під час ХТ. У фазі інтенсифікації/консолідації протигрибкову профілактику призначали між циклами ХТ, під час ХТ її тимчасово припиняли або застосовували мікафунгін у відібраній категорії хворих.

Загалом кількість випадків ІГЗ була більшою у групі пацієнтів після ТГСК, ніж у тих, які отримували ХТ (21,2 та 8,8% відповідно; відношення ризиків – ВР – 2,8; 95% довірчий інтервал – ДІ – 2,3–3,3; $p < 0,0001$). У таблиці 1 представлена частота виявлення ІГЗ у різних категорій педіатричних хворих. Найчастіше ІГЗ виявляли у пацієнтів з гострим лейкозом і МДС. У більшості підтверджених випадків ІГЗ виділяли *Candida* sp. (табл. 2).

З поступовим впровадженням національної програми протигрибкової профілактики спостерігалася позитивна тенденція до зменшення частоти ймовірного/підтвердженого ІГЗ (у пацієнтів, які перенесли аlogenну ТГСК, частота ІГЗ за 2012–2013 і 2014–2015 рр. склала 15,5 та 11,6% відповідно):

- у пацієнтів з ГМЛ частота ймовірного/підтвердженого ІГЗ знизилася з 19,2% у 2012–2013 рр. до 17,6% у 2014–2015 рр. і до 1,5% у 2016–2017 рр.; тенденція до зниження частоти можливого ІГЗ у хворих на ГМЛ була менш вираженою: з 25,5 до 21,6 та 17,4% відповідно;
- у пацієнтів з ГЛЛ динаміка частоти ймовірного/підтвердженого ІГЗ за 3 періоди також була позитивною (з 17,9% у 2012–2016 рр. до 12,7% у 2014–2015 рр. та 1,4% у 2016–2017 рр.), тенденція до зниження частоти можливого ІГЗ у хворих на ГЛЛ, як і на ГМЛ, була менш вираженою: з 13,4 до 15,2 та 11,3% відповідно.

Серед педіатричних пацієнтів, котрі отримували ХТ з приводу злоякісного новоутворення чи онкогематологічної патології, також спостерігалася поступове зниження частоти ІГЗ на тлі впровадження національної програми протигрибкової профілактики: частота ймовірного/підтвердженого ІГЗ у пацієнтів з ГМЛ

знизилася з 19,7 (2012–2013 рр.) до 10,8 (2014–2015 рр.) та 8,4% (2016–2017 рр.), у хворих на ГЛЛ – з 6,7 (2012–2013 рр.) до 4,9 (2014–2015 рр.) та 4,8% (2016–2017 рр.).

Загальний успішний результат лікування ІГЗ склав 95,9% в онкологічних та онкогематологічних хворих, які отримували ХТ, та 85,8% у пацієнтів після перенесеної ТГСК ($P < 0,001$).

При аналізі даних виявили, що найвищий ризик розвитку ІГЗ мають пацієнти, які перенесли ТГСК, хворі на ГМЛ, ГЛЛ та МДС, а також діти віком до 10 років. Вищий ризик несприятливого перебігу інфекції мають пацієнти після ТГСК, хворі на ГМЛ та ГЛЛ, а також діти, тривалість лікування яких становить понад 21 день. Останній фактор ризику вказує на важливість ранньої діагностики та своєчасного призначення протигрибкового лікування. Тривалість терапії < 21 дня дозволяє досягти ранньої відповіді організму на лікування, тому цей аспект слід розглядати як сприятливий прогностичний фактор у пацієнта з ІГЗ. З іншого боку, тривале лікування може свідчити про тяжкий перебіг хвороби, що потребує більш інтенсивної терапії.

У ході дослідження автори виділили 3 ключові зміни на тлі впровадження національної програми профілактики ІГЗ у дітей:

- зниження загальної захворюваності на ІГЗ серед дітей, які перенесли ТГСК або ХТ з приводу злоякісного онкологічного захворювання;
- зниження частоти випадків ІГЗ серед дітей з ГМЛ (у хворих після ТГСК або ХТ);
- зниження частоти випадків ІГЗ серед дітей з ГЛЛ (у пацієнтів після ТГСК, але не після ХТ).

Таблиця 1. Частота виявлення ІГЗ

ІГЗ	Після ТГСК	Після ХТ	ВР (95% ДІ)	P
Разом	21,2% (206/971) (ало-ТГСК – 26,6%; ауто-ТГСК – 10,7%)	8,8% (495/5628)	2,8 (2,3–3,3)	<0,001
Можливе ІГЗ	12,6% (122/971)	6,3% (354/5628)	2,1 (1,7–2,7)	<0,001
Імовірне ІГЗ	5,7% (55/971)	1,7% (98/5628)	3,4 (2,4–4,7)	<0,001
Доведене ІГЗ	3,8% (37/971)	1,3% (74/5628)	3,0 (2,0–4,4)	<0,001
Доведене/ймовірне ІГЗ	9,5% (92/971)	3,0% (172/5628)	3,3 (2,5–4,3)	<0,001
ГЛЛ	24,8% (58/234)	17,5% (226/1289)	1,6 (1,1–2,1)	0,008
ГМЛ	33,8% (51/151)	33,6% (84/250)	1,0 (0,6–1,5)	0,971
МДС	52,6% (20/38)	34,6% (9/26)	2,1 (0,7–5,8)	0,155
Неходжкінська лімфома	6,7% (3/45)	9,3% (33/352)	0,7 (0,1–2,3)	0,551
Лімфома Ходжкіна	5,0% (1/20)	4,9% (18/371)	1,0 (0,1–8,1)	0,976
Нейробластома	6,5% (9/138)	5,4% (27/499)	1,2 (0,5–2,6)	0,617
Саркома Юінга	9,1% (4/44)	8,5% (7/82)	1,1 (0,3–3,8)	0,916

Таблиця 2. Збудники захворювання у пацієнтів із підтвердженим ІГЗ

Збудник	Після ХТ	Після ТГСК
<i>Candida</i>	64 (83,1%)	24 (58,5%)
<i>albicans</i>	33	12
<i>glabrata</i>	18	2
<i>Krusei</i>	3	2
<i>parapsilosis</i>	3	5
<i>dubliniensis</i>	3	–
<i>lusitaniae</i>	2	1
<i>pelliculosa</i>	1	–
<i>famata</i>	1	–
<i>guilliermondii</i>	1	1
<i>non-albicans</i>	–	1
<i>Aspergillus</i>	8 (10,4%)	15 (36,6%)
<i>fumigatus</i>	8	15
Інші	5 (6,5%)	2 (4,9%)
<i>Mucor</i> spp.	2	1
<i>Rhizopus mucoralis</i>	–	1
<i>Cunninghamella</i> sp.	1	0
<i>Fusarium</i>	1	0
<i>Cryptococcus</i>	1	0

Очікуваним результатом впровадження національної програми профілактики ІГЗ посаконазолом*, а пізніше і вориконазолом, було зниження захворюваності на ІГЗ серед дітей, які перенесли ТГСК або отримували ХТ з приводу злоякісного захворювання, як це було у дорослій популяції (O.A. Cornely et al., 2007; A.J. Ullmann et al., 2007). Уже протягом 2 років застосування посаконазолу у рамках національної програми профілактики ІГЗ спостерігалася істотне зменшення кількості випадків ІГЗ. Протягом третього періоду спостереження зменшення кількості випадків ІГЗ зафіксовано у всіх групах, окрім хворих на ГЛЛ під час проведення ХТ. Недостатня ефективність профілактики ІГЗ у дітей з ГЛЛ, які отримують ХТ, пов'язана з високим ризиком нейротоксичності при одночасному застосуванні вінкристину й азолів (O.A. Cornely et al., 2018). У чинних міжнародних настановах щодо профілактики ІГЗ під час проведення ХТ у хворих на ГЛЛ немає чітких рекомендацій, тому при вирішенні цього питання існують певні труднощі.

Таким чином, польський досвід підтверджує ефективність раннього проведення профілактики ІГЗ в осіб з групи ризику, до якої входять діти після перенесеної ТГСК або ХТ з приводу злоякісної онкологічної чи гематологічної патології. Отримані дані слід сприймати не просто як позитивну динаміку в статистиці, а як приклад відповідального ставлення до проблеми ІГЗ серед вразливої категорії хворих та рішучої боротьби з грибковою інфекцією, що рятує життя дітей із тяжкою недугою.

Підготовлено за матеріалами Czyzewski K., Galazka P., Fraczkiwicz J. et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal disease in children after hematopoietic cell transplantation or treated for malignancy: Impact of national programme of antifungal prophylaxis. *Mycoses*. 2019; 62: 990–998. <https://doi.org/10.1111/myc.12990>.

Переклала з англ. Ілона Цюпа

*В Україні зареєстрований оригінальний посаконазол – НОКСАФІЛ®. Згідно з чинною Інструкцією для медичного застосування, препарат НОКСАФІЛ® показаний для профілактики інвазивних грибкових інфекцій, спричинених дріжджовими або плісневими грибами, у дорослих і дітей віком від 13 років, які мають підвищений ризик розвитку таких інфекцій.



Для імунокомпрометованих пацієнтів
вибір протигрибкового препарату є дуже важливим

Допоможіть пацієнтам у боротьбі за життя!

МСД допомагає у боротьбі з інвазивними грибовими інфекціями



НОКСАФІЛ®**
посаконазол, МСД



Кансидаз®*
каспофунгін, МСД

КАНСИДАЗ®¹. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Особливості застосування.** Під час введення каспофунгіну повідомлялося про випадки анафілаксії, висипання, набряк обличчя, ангіоневротичний набряк, свербіж, відчуття тепла або бронхоспазм. Каспофунгін можна вводити пацієнтам, які приймають циклоспорин, якщо потенційна користь переважає над потенційним ризиком. Слід контролювати показники активності ферментів печінки, якщо каспофунгін та циклоспорин застосовують одночасно. Рекомендовано зменшувати добову дозу до 35 мг при призначенні препарату дорослим пацієнтам із помірними порушеннями функції печінки. Призначати з обережністю пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки та дітям із будь-якими порушеннями функції печінки. Пацієнтам із непереносимістю фруктози або недостатністю сахарази-ізомальтази не слід застосовувати цей препарат. Спостерігалися випадки синдрому Стівенса – Джонсона та токсичного епідермального некролізу. Каспофунгін слід призначати з обережністю пацієнтам з алергічними реакціями з боку шкіри в анамнезі. **Вагітність.** Не слід призначати протягом періоду вагітності, якщо немає безумовної необхідності. **Годування груддю.** Жінкам, які застосовують каспофунгін, не можна годувати груддю. **Побічні реакції: Дорослі.** Часто: зниження рівня гемоглобіну, зменшення гематокриту, зменшення кількості лейкоцитів, гіпокаліємія, головний біль, флебіт, задишка, нудота, діарея, блювання, підвищення рівнів АЛТ, АСТ, лужної фосфатази крові, зв'язаного білірубину, білірубину крові, висипання, свербіж, еритема, гіпергідроз, артралгія, підвищення температури тіла, озноб, свербіж у місці інфузії, зниження рівня калію у крові, зниження рівня альбуміну в крові. **Діти.** Дуже часто: гарячка. Часто: збільшення кількості еозинофілів, тахікардія, припливи крові до обличчя, артеріальна гіпотензія, підвищення рівнів АЛТ, АСТ, свербіж, озноб, біль у місці введення катетера, зниження рівня калію, гіпомагніємія, підвищення рівня глюкози, головний біль, висипання, зниження рівня фосфору, підвищення рівня фосфору.

НОКСАФІЛ®². Протипоказання. Підвищена чутливість до посаконазолу або будь-якого іншого компонента препарату; одночасне застосування з: субстратами CYP3A4 терфенадином, астемізіолом, цизапридом, пімозидом, галофантрином або хінідином, оскільки підвищені плазмові концентрації цих лікарських засобів можуть спричинити подовження інтервалу QT і дуже рідко – розвиток шлуночкової тахікардії torsades de pointes; алкалоїдами ріжків (у зв'язку з ризиком підвищення концентрації алкалоїдів ріжків у плазмі крові та розвитку ерготизму); інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази симвастатином, ловастатином та аторвастатином. **Особливості застосування.** Слід бути обережними при застосуванні посаконазолу пацієнтам із гіперчутливістю до інших азолів та пацієнтам з печінковою недостатністю. Пацієнти, у яких виявляють відхилення функціональних печінкових проб під час лікування препаратом Ноксафіл®, потребують регулярного моніторингу. Пацієнти із синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати цей лікарський засіб. **Вагітність.** Не слід застосовувати під час вагітності, якщо користь для вагітної не перевищує ризику для плода. **Годування груддю.** З початком лікування посаконазолом годування груддю слід припинити. Слід бути обережними при керуванні транспортними засобами, оскільки іноді застосування препарату може спричинити запаморочення та сонливість. **Побічні реакції:** Часто: нейтропенія, дисбаланс електролітів, анорексія, зниження апетиту, гіпокаліємія, гіпомагніємія, парестезії, запаморочення, сонливість, головний біль, дисгевзія, артеріальна гіпертензія, блювання, нудота, біль у животі, діарея, диспепсія, підвищення температури тіла (лихоманка), слабкість, втома, сухість у роті, метеоризм, запор, аноректальний дискомфорт, підвищення рівнів АЛТ, АСТ, білірубину, лужної фосфатази, ГГТ, висипання, свербіж.

*зареєстрована торгова марка Merck Sharp & Dohme Corp. ** зареєстрована торгова марка МСД Інтернешенал Холдінгс ГмбХ. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КАНСИДАЗ® (РП UA/2841/01/01, РП UA/2841/01/02). 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НОКСАФІЛ® (РП UA/9269/01/01).

ТОВ «МСД Україна» | Бізнес-центр «Горизонт Парк», вул. Амосова, 12, 3 пов., корп. 1, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80, www.msd.ua
Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування. Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmacovigilance.ukraine@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії МСД, напишіть нам: medinfo@merck.com. Матеріал затверджено до розповсюдження: червень 2020. Матеріал придатний до: червень 2022. UA-ESH-00007. © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищено.