

Сравнительная эффективность и переносимость липидного комплекса амфотерицина В и липосомального амфотерицина В при лечении инвазивных грибковых инфекций у онкогематологических больных: обзор литературы

Н.В. Дмитриева, И.Н. Петухова

Лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РМН, Москва

Контакты: Наталья Владимировна Дмитриева prof.ndmitrieva@mail.ru

Представлен обзор литературных данных, касающихся сравнения токсичности, эффективности и стоимости лечения при использовании липидного комплекса амфотерицина В и липосомального амфотерицина В, а также их сравнения с амфотерицином В дезоксихолатом.

Ключевые слова: амфотерицин В дезоксихолат, липидный комплекс амфотерицина В, липосомальный амфотерицин В, полиеновые антимикотики, лечение грибковых инфекций в онкогематологии

Comparative efficacy and tolerability of amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B in the treatment of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: literature review

N.V. Dmitrieva, I.N. Petukhova

Laboratory for Microbiologic Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

An overview of the literature data concerning the comparison of toxicity, efficacy and cost of amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B, as well as their comparison with amphotericin B deoxycholate are provided.

Key words: amphotericin B deoxycholate, amphotericin B lipid complex, liposomal amphotericin B, polyene antimycotics, treatment of fungal infections in hematological malignancies

Введение

Инвазивные грибковые инфекции являются одной из основных причин заболеваемости и смертности среди пациентов с выраженным снижением иммунитета, в частности больных онкогематологическими заболеваниями, реципиентов костного мозга и солидных органов. И хотя наиболее распространенными микозами у данного контингента больных остаются аспергиллез и кандидоз, все чаще регистрируются случаи заболевания другими микозами, вызванными мицелиальными грибами рода *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. и *Zygomycetes* [1, 2]. Подобные инфекции потенциально опасны для жизни больных, при этом наибольшую угрозу представляют собой инвазивные легочные инфекции, вызванные аспергиллами и зигомицетами [3].

Амфотерицин В — макроциклический полиеновый антибиотик, полученный из *Streptomyces nodosus*, используется в лечении глубоких микозов уже более 50 лет (с 1956 г.) и обладает широким спектром противогрибковой активности как в отношении дрожжеподобных, так и плесневых грибов. Механизм действия амфотерицина В заключается в связывании с эргосте-

ролом цитоплазматической мембраны грибов и формировании низкоселективных ионных каналов (порообразующих белков) с очень высокой проводимостью. В результате происходит выход внутриклеточных компонентов грибковой клетки во внеклеточное пространство и ее лизис. Так как активность амфотерицина В в отношении мембран грибковых клеток не является избирательной, то лечебный препарат — амфотерицин В дезоксихолат (АВД) является достаточно токсичным для человека [4].

В попытке преодолеть эти проблемы были созданы 3 липидассоциированные формы амфотерицина В: липидный комплекс амфотерицина В (ЛКАВ), липосомальный амфотерицин В (ЛСАВ) и коллоидно-дисперсная форма амфотерицина В (КДАВ). Относительно низкий уровень нефротоксичности этих препаратов позволяет увеличить индивидуально подобранную разовую и общую кумулятивную дозы липидных форм амфотерицина В [5] в сравнении с АВД.

Наряду с липидассоциированными формами амфотерицина В в последние 10–15 лет был разработан и выпущен на рынок ряд новых, имеющих широкий

спектр действия противогрибковых препаратов триазолового ряда (вориконазол, позаконазол) и класса эхинокандинов (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин). Все эти антимикотики высокоэффективны в отношении *Aspergillus* spp. и *Candida* spp., а профиль их безопасности значительно превосходит АД. Увеличение арсенала антимикотиков привело к значительному уменьшению потребления АД. Однако, в отличие от липидных форм амфотерицина В, у пациентов, получающих триазолы и эхинокандины, зарегистрированы случаи «прорывного» зигомикоза [6–8]. Кроме того, развитие резистентности к азолам на фоне растущего числа инвазивных плесневых микозов способствовало возобновлению интереса к применению липидных форм амфотерицина В.

В 2 рандомизированных слепых исследованиях было показано, что КДАВ характеризовалась более высокой частотой инфузионных реакций в сравнении с АД [9], что привело к ограниченному использованию КДАВ. Поэтому в данном обзоре она не рассматривается.

ЛКАВ и ЛСАВ являются основными и наиболее часто используемыми липидными формами амфотерицина В, столь же активными в отношении грибковых инфекций, как и АД, однако значительно менее нефротоксичными и обладающими меньшим количеством реакций, связанных с их инфузией [10]. Однако споры, касающиеся соотношения их клинической эффективности, переносимости и сравнительной стоимости лечения, продолжают. Отсутствие полной ясности в этих вопросах диктует необходимость сравнить 2 основные липидассоциированные формы амфотерицина В — ЛКАВ и ЛСАВ — между собой.

Основные характеристики липидных форм амфотерицина В и их способность к проникновению в очаг инфекции

Структура и фармакологический профиль этих 2 препаратов являются абсолютно разными [5]. Так, ЛКАВ представляет собой комплекс амфотерицина В с фосфолипидами. Он содержит частицы диаметром 2–5 мкм и имеет уникальную лентоподобную структуру. ЛСАВ является лиофилизированной формой амфотерицина В, инкапсулированной в фосфолипидсодержащие липосомы, которые могут длительное время циркулировать в кровотоке [11]. Биохимические, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики этих препаратов в достаточной степени отличаются.

Эффективность противогрибковой терапии определяется адекватностью проникновения и длительностью нахождения активного вещества в очаге инфекции. Крупная лентоподобная структура ЛКАВ быстро поглощается мононуклеарными фагоцитами ретикулоэндотелиальной системы, в результате чего отмечаются более низкие концентрации амфотерицина В

в крови и увеличение проникновения ЛКАВ в ткани, особенно в легочную ткань [12].

Доклинические испытания показали, что ЛКАВ концентрируется в печени, селезенке и легких и в меньшей степени в костном мозге [12, 13]. После внутривенного введения большая часть амфотерицина В в составе ЛСАВ сохраняется в печени и селезенке, меньшая — в легких и почках [11, 13]. То есть концентрация амфотерицина В в легких после введения ЛКАВ выше, чем после введения ЛСАВ [5, 10, 13].

Учитывая высокую смертность при инвазивных легочных грибковых инфекциях, информация о тропности ЛКАВ к легочной ткани поможет врачам сделать правильный выбор при лечении грибковых пневмоний.

Этот вопрос был исследован P. Paterson et al. [14], протестировавшими чувствительность 12 штаммов *Aspergillus flavus* и *A. fumigatus*, полученных от 11 больных, леченных АД ($n = 6$) и ЛСАВ ($n = 5$) без эффекта. Авторы показали, что все штаммы *A. fumigatus* были чувствительны к амфотерицину (минимальная ингибирующая концентрация (МИК) = 0,25–0,5 мкг/мл), как и 3 из 6 штаммов *A. flavus* (МИК = 1 мкг/мл). Оставшиеся 3 штамма *A. flavus* характеризовались слабой чувствительностью к амфотерицину В (МИК = 2 мкг/мл).

Для измерения концентрации амфотерицина В в тканях (аутопсийные образцы инфицированного легкого, нормальной легочной ткани и ткани неизменной печени), взятых посмертно у пациента, получавшего АД в течение 28 дней, использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию. Уровень амфотерицина В в очаге инфекции в легком был ниже (0,1 мкг/мл), в то время как в окружающих здоровых тканях достигалась несколько большая концентрация — 0,67 мкг/мл. В результате исследователи сделали заключение, что отсутствие эффекта при лечении аспергиллеза легких было связано в большей степени с плохим проникновением амфотерицина В в очаг инфекции, чем с резистентностью микроорганизма к препарату [14].

В другом, более раннем исследовании A.S. Janoff et al. [15] представили данные аутопсии пациента после трансплантации сердца, получившего 3 дозы ЛКАВ (5,3 мг/кг/сут) и имевшего высокие концентрации амфотерицина в печени (196 мкг/г), селезенке (290 мкг/г) и легком (222 мкг/г) и низкую концентрацию в ткани сердца (5 мкг/г), лимфатических узлах (8 мкг/г), головном мозге (2 мкг/г) и почках (7 мкг/г).

Несмотря на наблюдающиеся различия в концентрации активного препарата в ткани легкого при использовании ЛКАВ и ЛСАВ и возможную связь этого с тенденцией к большей клинической активности ЛКАВ при инвазивных грибковых легочных инфекциях в ряде исследований, к сожалению, сравнительные данные малочисленны, и их недостаточно для окончательных выводов.

Основные виды токсичности, присущие амфотерицину В дезоксихолату

В связи с практически полным отсутствием прямых сравнений токсичности липидных форм амфотерицина В соотнести данные по их переносимости можно лишь на основании сравнений, которые были произведены для каждого из препаратов с АДВ [16].

АДВ характеризуется высокой частотой нефротоксичности и инфузионных реакций, которые ограничивают его применение и часто требуют редукции доз [17]. Считается, что причиной инфузионных реакций, таких как лихорадка, потрясающие ознобы, гипотензия, анорексия, тошнота, рвота, головная боль и тахипноэ, является активация провоспалительных цитокинов [18], а сами реакции часто могут быть уменьшены путем уменьшения скорости инфузии, а также добавления антипиретиков, антигистаминных препаратов и антиэметиков [19, 20].

В процессе быстрой инфузии АДВ в результате выхода калия из клеток возможно развитие гиперкалиемии, что может приводить к развитию фатальных аритмий [21]. По некоторым сообщениям, АДВ характеризуется значительной сердечно-сосудистой токсичностью, при этом развитие вентрикулярных аритмий и брадикардии наблюдалось даже при введении стандартных доз и обычной частоте инфузий АДВ [21].

Нефротоксичность относится к хронической токсичности АДВ. Она проявляется на ранних этапах лечения и выражается в виде увеличения уровня креатинина, реже — манифестной почечной недостаточности. Причиной является нарушение гломерулярной фильтрации, вторичной по отношению к вазоконстрикции афферентных артериол. Предполагают, что нефротоксичностью обладает дезоксихолатная часть АДВ [22].

Повреждение почечных канальцев вызывает гипокалиемию и гипомагниемию, а также потерю бикарбонатов и аминокислот. Факторами риска нефротоксичности АДВ являются мужской пол, высокая ежедневная доза АДВ (≥ 35 мг/день), использование диуретиков, вес больного ≥ 90 кг, одновременное использование других нефротоксичных препаратов (аминогликозиды или циклоспорин) и исходное нарушение функции почек [23]. У пациентов с 2 или более факторами риска АДВ следует предпочесть альтернативную терапию [21].

По меньшей мере двукратное увеличение сывороточного уровня креатинина после полного курса лечения АДВ отмечалось у 53 % больных [24].

Среди других хронических осложнений следует отметить нормохромную нормоцитарную анемию, возникающую в 75 % случаев при лечении АДВ (иногда вместе с тромбоцитопенией) в результате прямого подавления эритропоэза.

В литературе описаны случаи развития гипербилирубинемии и повышения печеночных ферментов, что диктует необходимость мониторинга печеночных тестов у больных, получающих АДВ [25].

Сравнительная токсичность липидассоциированных форм амфотерицина В и амфотерицина В дезоксихолата

Основные виды острой токсичности АДВ (тошнота, рвота, лихорадка, ознобы, гипертензия/гипотензия) при использовании липидассоциированных форм амфотерицина В (за исключением КДАВ) встречаются значительно реже. Так, T.J. Walsh et al. проанализировали 3622 инфузии ЛСАВ и 3042 инфузии АДВ. Повышение температуры $> 1^\circ\text{C}$ отмечалось во время 7,4 % инфузий ЛСАВ и 16 % инфузий АДВ ($p < 0,001$). Инфузионные реакции (помимо лихорадки) возникали у 21 % пациентов при применении ЛСАВ и у 52 % при использовании АДВ ($p < 0,001$). Отмечалась достоверно меньшая частота сердечно-сосудистых осложнений, в частности гипертензии, тахикардии, гипотензии. Пациенты, получавшие ЛСАВ, достоверно реже получали препараты (ацетаминофен, дифенгидрамин, меперидин, гидрокортизон или лоразепам) для преодоления этих осложнений [26].

В исследовании T.J. Walsh et al. [26] достоверно меньшее число больных, получавших ЛСАВ, имели нефротоксические эффекты, проявлявшиеся двойным и тройным увеличением креатинина ($p < 0,0001$) или пиковыми значениями креатинина > 265 мкмоль/л. Такие значения наблюдались у 12 % пациентов, получавших ЛСАВ, в сравнении с 26 % больных, получавших АДВ ($p < 0,001$). Достоверное уменьшение азотемии ($p \leq 0,05$), гипокалиемии ($p = 0,02$), тенденция к уменьшению гипомагниемии ($p = 0,12$) имели место у пациентов, получавших ЛСАВ.

Липидные формы обеспечивают существенную защиту почечной функции у пациентов, ранее леченных АДВ. В анализ безопасности и эффективности терапии ЛКАВ были включены 556 больных с инвазивными грибковыми инфекциями, которые были рефрактерны или не переносили лечение АДВ. У 162 из них сывороточный креатинин превышал уровень 2,5 мг/дл. На фоне лечения у 71 % больных, получавших ЛКАВ, отмечалось достоверное снижение или стабилизация уровня креатинина [26].

К сожалению, не во всех исследованиях уточняется, отражает ли повышение креатинина его пиковые значения в процессе лечения и связаны ли они с введением препарата или представляются данные о повышении креатинина по сравнению с исходным состоянием.

J. Mehta et al. (2011) [27] описывают клинический случай применения ЛКАВ в дозе 5 мг/кг/сут по поводу аспергиллеза легких у больной множественной миеломой. Креатинин в сыворотке крови контролировали ежедневно. Уровень креатинина возрос с 82 мкмоль/л в 1-й день до 125 мкмоль/л во 2-й день. На 3-й день уровень креатинина увеличился более чем вдвое и составил 206 мкмоль/л. На 4-е сутки лечение ЛКАВ было прервано, терапия продолжена с использованием

ЛСАВ в дозе 2,5 мг/кг/сут. Уровень креатинина на 4-е сутки составил 138 мкмоль/л, что было, скорее всего, связано с лечением ЛКАВ в течение первых 3 дней, а не с переходом на ЛСАВ, так как анализ крови был взят до назначения последнего. Доказательством послужил тот факт, что, когда доза ЛСАВ была увеличена до 3 мг/кг/сут, уровень креатинина вновь повысился с 82 мкмоль/л (8-й день) до 133 мкмоль/л на 10-й день. То есть авторы предположили, что при введении обоих препаратов в течение первых дней лечения возможно повышение уровня креатинина с последующим снижением в течение нескольких дней [27].

Менее выраженная нефротоксичность в сравнении с АВД позволяет применять более высокие дозы липидассоциированных форм амфотерицина В [28, 29]. Возможно, это связано с особенностями их распределения в организме и более низкими концентрациями амфотерицина В в почках. При этом концентрации ЛКАВ и ЛСАВ в почках после их введения сопоставимы и для обоих препаратов значительно ниже, чем после введения АВД [30].

По сводным данным, почечная токсичность при применении липидных форм амфотерицина В составляет 13 % для ЛКАВ и 12 % для ЛСАВ [26, 31]. Более того, частота развития и степень выраженности нефротоксичности при применении липидных форм амфотерицина В лишь слабо коррелирует с дозами препаратов [32].

Недооцененным и редко диагностируемым осложнением является гиперфосфатемия, которая может наблюдаться при лечении ЛСАВ за счет фосфолипидного носителя. Имеются данные о 4 пациентах с инвазивной грибковой инфекцией, которые столкнулись с серьезной гиперфосфатемией при введении ЛСАВ. Нежелательные явления были купированы при переходе на ЛКАВ. Гиперфосфатемия чаще встречается

у больных с умеренно выраженной почечной недостаточностью.

При постмаркетинговых исследованиях ЛСАВ были зарегистрированы случаи агранулоцитоза.

В единичных случаях отмечалось повышение трансаминаз и щелочной фосфатазы. При введении ЛКАВ побочные явления со стороны печени встречались реже по сравнению с ЛСАВ и варьировали от повышения печеночных ферментов до печеночной недостаточности, гепатита, желтухи.

Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) также встречались несколько реже при применении ЛКАВ по сравнению с ЛСАВ и включали боли в животе, анорексию, диспепсию и др.

Сводные данные о нежелательных явлениях, наблюдавшихся при применении АВД и липидных форм амфотерицина В, полученные не только в клинических исследованиях, но и в широкой клинической практике в постмаркетинговом периоде, представлены в таблице.

Сравнительная эффективность амфотерицина В дезоксихолата и его липидассоциированных форм

Анализ 7 сравнительных рандомизированных исследований АВД и его липидассоциированных форм был выполнен J. P. Barrett et al. [33].

Использование липидассоциированных форм амфотерицина В позволило значительно снизить риск смертности от любых причин по сравнению с АВД (отношение рисков (ОР) 0,72; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,97). Однако существенной разницы в клинической эффективности между липидассоциированными формами амфотерицина В и АВД получено не было (ОР 1,21; 95 % ДИ 0,98–1,49). К сожалению, это исследование не включало в себя сравнительные исследования 2 липидассоциированных форм амфотерицина В.

Нежелательные явления при применении полиенов по органам и системам органов (www.drugs.com)

Органы и системы органов	АВД	ЛКАВ	ЛСАВ
Инфузионные реакции	22–90 %	6–19 %	6–24 %
ЖКТ	22–44 %	5–8 %	16–40 %
Печень	5–19 %	5 %	5–18 %
Мочевыделительная система	До 63 %	5–14 %	6–47 %
Нервная система	+	До 4 %	2–22 %
Сердечно-сосудистая система	+	6–8 %	3–20 %
Метаболизм (лабораторные данные)	21–51 %	16 %	4–51 %
Дыхательная система	< 1 %	+	2–23 %

Примечание. «+» — нежелательные явления были зарегистрированы, но процент не указан. Следует учитывать, что исследования антимикотиков проводились в разное время по мере их синтеза у различного контингента больных.

Сравнительная эффективность липидного комплекса амфотерицина В и липосомального амфотерицина В

В ретроспективном анализе A.D. Clark et al. [10] сравнили данные 58 больных онкогематологическими заболеваниями, которым были проведены аллогенные и аутологичные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Липидные формы амфотерицина В этим больным назначали при прогрессировании подозреваемой или доказанной грибковой инфекции или при наличии почечной или печеночной недостаточности. Свыше 50 % пациентов предварительно получали АД. ЛКАВ вводили в дозе 4,8 мг/кг/сут, ЛСАВ — 1,9 мг/кг/сут. Клинический эффект был сравним в обеих группах и составил 78 % и 71 % для ЛКАВ и ЛСАВ соответственно. Разница статистически недостоверна. При доказанной грибковой инфекции клинический эффект ЛКАВ был выше: 62 % против 42 % соответственно, хотя разница была недостоверна [10].

J. R. Wingard et al. (2000) [24] в рандомизированном двойном слепом исследовании у 244 больных с фебрильной нейтропенией, получавших антибактериальную терапию более 3 дней, оценили токсичность ЛКАВ в дозе 5 мг/кг/сут и ЛСАВ в дозе 3 и 5 мг/кг/сут. В данном исследовании 89 % и 81 % больных в группах ЛКАВ и ЛСАВ соответственно ранее получали противогрибковую терапию. Несмотря на то что первоначально исследование было спланировано с целью сравнения профилей безопасности 2 липидассоциированных форм амфотерицина В, полученные результаты анализировались на предмет эффективности лечения, чтобы убедиться, что снижение токсичности не компрометировало эффективность препарата. ЛКАВ в дозе 5 мг/кг/сут был равноэффективен ЛСАВ в дозе 3 мг/кг/сут с точки зрения частоты эффекта (33,3 % против 40,0 %, разница недостоверна). При этом в группах больных, получавших ЛСАВ в дозах 3 и 5 мг/кг/сут, разницы в клиническом эффекте отмечено не было — 40 и 42 % (разница недостоверна).

Эти данные согласуются с наблюдательным исследованием J. P. Cannon et al. [34], сравнивших клиническую эффективность 2 липидных форм амфотерицина В (ЛКАВ и ЛСАВ), вводимых в дозах 5 мг/кг/сут и 4,8 мг/кг/сут соответственно, у 67 пациентов, включая детей, при лечении доказанной грибковой инфекции или фебрильной нейтропении. По одному больному в каждой группе ранее перенесли трансплантацию солидного органа, а 22 % и 29 % в группах ЛКАВ и ЛСАВ соответственно — ТГСК. Среди больных с доказанной грибковой инфекцией клинический эффект был зарегистрирован в 87 % случаев в группе ЛКАВ и в 80 % в группе ЛСАВ. Разница недостоверна. Все 12 больных с доказанной кандидозной инфекцией, получавшие ЛКАВ, ответили на лечение (25 % — полный эффект, 75 % — частичный эффект). Среди больных, имевших другие грибковые

инфекции (некандидозные), число клинических эффектов составило 73 % и 80 % соответственно. У всех больных с фебрильной нейтропенией, получавших ЛКАВ, отмечен клинический эффект; а среди получавших ЛСАВ у 1 больного на 15-е сутки развилась «прорывная» инфекция — легочный зигомикоз [34].

В отличие от вышеупомянутых исследований, R. V. Fleming et al. [35] сообщили о достоверно более высокой клинической эффективности при применении ЛКАВ по сравнению с больными, получавшими ЛСАВ: общий клинический эффект среди всех больных (анализ по принципу «было-намерение-лечить») составил 63 % против 39 % ($p = 0,03$) соответственно. В это проспективное исследование вошли 75 взрослых больных с различными лейкозами, имевших 82 эпизода вероятной или доказанной грибковой инфекции. Доза препаратов подбиралась с учетом клинической ситуации: 3 мг/кг/сут — при лихорадке неясного генеза, 4–5 мг/кг/сут — при синуситах, целлюлитах и пневмонии без выявленного возбудителя; 5 мг/кг/сут назначали больным с доказанной грибковой инфекцией. Исходные характеристики были одинаковы в обеих группах, хотя следует отметить, что число больных с нейтропенией в момент начала терапии было несколько выше в группе больных, получавших ЛКАВ (93 % против 79 %; $p = 0,07$). Средняя длительность лечения среди ответивших на лечение пациентов была короче в группе, получавшей ЛКАВ (8 против 13 дней соответственно; $p = 0,08$). Большинство больных с лихорадкой неясного генеза и диссеминированным кандидозом вошли в группу больных, леченных ЛКАВ, в то время как все больные фузариозом попали в группу пациентов, получавших ЛСАВ. Медиана ежедневной дозы составила 3 мг/кг/сут и 4 мг/кг/сут соответственно. Несмотря на то что клинический эффект при доказанной грибковой инфекции был сравним в 2 группах (30 % — ЛКАВ и 29 % — ЛСАВ), более высокий клинический эффект отмечен в группе ЛКАВ среди больных, получивших эмпирическую терапию (94 % против 62 % соответственно; $p = 0,02$) [35].

Имеется ограниченное число наблюдений, сравнивших эффективность ЛКАВ и ЛСАВ в профилактике грибковых инфекций. G. N. Matuizzi et al. [36] сообщили, что ЛКАВ в режиме 2,5 мг/кг/сут 3 раза в неделю и ЛСАВ 3 мг/кг/сут 3 раза в неделю были равноэффективны в предотвращении грибковых инфекций у первичных больных старше 15 лет с диагнозом «острый миелобластный лейкоз» или «миелодиспластический синдром» с высоким риском грибковой инфекции; при этом у 49 % больных в каждой группе удалось завершить цитостатическую терапию без развития подозреваемой или доказанной грибковой инфекции. Смертность в обеих группах была одинакова. Однако отмечено несколько большее число больных без признаков инфекции в течение 3 нед в группе, получавшей ЛКАВ (79 % против 67 %; $p = 0,102$).

Стоимость лечения

Лечение больных с инвазивными грибковыми инфекциями, особенно аспергиллезом — наиболее серьезной грибковой инфекцией у иммунокомпрометированных больных, — связано со значительными расходами. При этом наиболее затратным получается лечение именно аспергиллеза. Кроме того, крайне дорогостоящим является лечение грибковых инфекций у трансплантационных больных, независимо от типа грибковой инфекции, за счет средней стоимости дополнительных дней пребывания в стационаре [37].

Учитывая растущие расходы и ограниченные бюджеты здравоохранения, все более важным становится фармакоэкономический анализ, учитывающий клинический исход заболевания, стоимость лечения и качество жизни. В связи с этим рентабельность лечения становится важным фактором, на котором основывают выбор антимикробного препарата [28]. Однако при выполнении фармакоэкономических исследований у этой категории больных имеется целый ряд проблем: широкое разнообразие грибковых инфекций, небольшие группы больных в ряде исследований и др., которые ограничивают значимость полученных результатов и могут влиять на стандарты терапии [28]. К сожалению, имеется недостаточное количество фармакоэкономических исследований, которые бы показали, какая из 2 липидных форм финансово более выгодна. Сравнительные исследования предположили, что ЛКАВ более финансово эффективен по сравнению с другими липидными формами амфотерицина В вообще [38] и ЛСАВ в частности [39], при этом в последнем случае расчеты основывались на стоимости антимикотиков, сопутствующей терапии и стоимости,

связанной с лечением нежелательных явлений в процессе терапии.

Заключение

Основным преимуществом липидных форм амфотерицина В является уменьшение числа и выраженности побочных эффектов, характерных для АВД. При необходимости назначения амфотерицина В выбор должен быть основан в первую очередь на клинической эффективности, а затем — на его стоимости. Выбор наиболее подходящей липидной формы амфотерицина В по-прежнему остается сложным для большинства клиницистов, так как количество контролируемых исследований, проведенных рандомизированно двойным слепым методом, и число участвующих в них больных крайне невелико. Приведенные исследования в совокупности подтверждают эффективность обеих липидных форм амфотерицина В в лечении подозреваемой или доказанной грибковой инфекции. И хотя отдельные сравнительные исследования не обнаружили достоверной разницы в эффективности ЛКАВ и ЛСАВ, их совокупный анализ склоняется в сторону более высокой клинической эффективности ЛКАВ [5]. Более того, имеется теоретически обоснованное преимущество в тканевом распределении ЛКАВ. Более высокая эффективность ЛКАВ по сравнению с ЛСАВ в ряде исследований в идеале должна быть подтверждена проведением рандомизированного исследования. Кроме того, ЛКАВ является более финансово выгодным по сравнению с ЛСАВ. В целом же при назначении терапии и выборе препарата следует иметь в виду не только показания к применению и финансовую выгоду, но также учитывать комплекс нежелательных явлений и совместимость с другими лекарственными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pagona L., Caira M., Candoni A. et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Hematologica* 2006;91:1068–75.
2. Richardson M., Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 4):S5–24.
3. Morgan J., Wannenmuehler K.A., Marr K.A. et al. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol* 2005;43(Suppl 1):S49–58.
4. Rex J.H., Stevens D.A. Systemic antifungal agents. Chapter 40. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition. G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin (eds.). Churchill Livingstone — Elsevier, 2010. Vol. 1, pp. 549–563.
5. Mehta J. Do variations in molecular structure affect the clinical efficacy and safety of lipid-based amphotericin B preparations? *Leuk Res* 1997;21:183–8.
6. Schlemmer F., Lagrange-Xelot M., Lacroix C. et al. Breakthrough Rhizopus infection on posaconazole prophylaxis following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:551–2.
7. Trifillo S., Singhal S., Williams S. et al. Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:451–6.
8. Madureira A., Bergeron A., Lacroix C. et al. Breakthrough invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients treated with caspofungin. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:551–4.
9. Bowden R., Chandrasekar P., White M.H. et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2002;35:359–66.
10. Clark A.D., Mc Kendrick S., Tansey P.J. et al. A comparative analysis of lipid-complexed and liposomal amphotericin B preparations in haematological oncology. *Br J Haematol* 1998;103:198–204.
11. Smith P.J., Olson J.A., Constable D. et al. Effects of dosing regimen on accumulation, retention and prophylactic efficacy of liposomal amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:941–51.
12. Clark J.M., Whitney R.R., Olsen S.J. et al. Amphotericin B lipid complex therapy of experimental fungal infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:615–21.

13. Olson J.A., Adler-Moore J.P., Schwartz J. et al. Comparative efficacies, toxicities and tissue concentrations of amphotericin B lipid formulations in a murine pulmonary aspergillosis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2122–31.
14. Paterson P., Seaton S., Prentice H.G. et al. Treatment failure in invasive aspergillosis: susceptibility of deep tissue isolates following treatment with amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:873–6.
15. Janoff A.S., Perkins W.R., Saletan S.L. et al. Amphotericin B lipid complex (ABLC™): a molecular rationale for the attenuation of amphotericin B related toxicities. *J Liposome Res* 1993;3:451–71.
16. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Нежелательные явления, наблюдаемые при использовании современных противогрибковых препаратов в лечении инвазивных микозов. *Онкогематология* 2013;2:47–60.
17. Dodds Ashley E., Lewis R., Lewis J. et al. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin Infect Dis* 2006;43:28–39.
18. Sau K., Mambula S.S., Latz E. et al. The antifungal drug amphotericin B promotes inflammatory cytokine release by a toll-like receptor and CD14-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2003;278:37561–8.
19. Malani P.N., Depestel D.D., Riddell J. et al. Experience with community-based amphotericin B infusion therapy. *Pharmacotherapy* 2005;25:690–7.
20. Craddock C., Anson J., Chu P. et al. Best practice guidelines for the management of adverse events associated with amphotericin B lipid complex. *Expert Opin Drug Saf* 2009;9:139–47.
21. Laniado-Laborin R., Cabrales-Vargas M.N. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol* 2009;26(4): 223–7.
22. Klepser M. The value of amphotericin B in the treatment of invasive fungal infections. *J Crit Care* 2011;26:225–35.
23. Fisher M.A., Taylor G.H., Maislin G. et al. Risk factors for amphotericin B-associated nephrotoxicity. *Am J Med* 1989;87:547–52.
24. Wingard J.R., White M.H., Anassie E. et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000;31:1155–63.
25. Olin J.L., Spooner L.M. Amphotericin B-associated hyperbilirubinemia: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2006;26:1011–7.
26. Walsh T.J., Finberg R.W., Arndt C. et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;340:764–71.
27. Mehta J., Blake J., Craddock C. Comparative efficacy of amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B for the treatment of invasive fungal infections in HSCT recipients and other immunocompromised patient populations with hematologic malignancies: a critical review. *Open Transplant J* 2011;5:23–9.
28. Slain D., Miller K., Khakoo R. et al. Infrequent occurrence of amphotericin B lipid complex-associated nephrotoxicity in various clinical settings at a university hospital: a retrospective study. *Clin Ther* 2002;24(10):1636–42.
29. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(Suppl 1):37–41.
30. Andes D., Safdar N., Marchillo K., Conklin R. Pharmacokinetic-pharmacodynamic comparison of amphotericin B (AMB) and two lipid-associated AMB preparations, liposomal AMB and AMB lipid complex, in murine candidiasis models. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:674–84.
31. Wang J.L., Chang C.-H., Young-Xu Y., Chan K.A. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2409–19.
32. Kleinberg M. What is the current and future status of conventional amphotericin B? *Int J Antimicrob Agents* 2006;26S:12–6.
33. Barrett J.P., Vardulaki K.A., Conlon C. et al. A systematic review of the fungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin Ther* 2003;25:1295–320.
34. Cannon J.P., Garey K.W., Danziger L.H. A prospective and retrospective analysis of the nephrotoxicity and efficacy of lipid-based amphotericin B formulations. *Pharmacotherapy* 2001;21:1107–14.
35. Fleming R.V., Kantarjian H.M., Husni R. et al. Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs. AmBisome in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. *Leuk Lymphoma* 2001;40:511–20.
36. Mattiuzzi G.N., Kantarjian H., Faderi S. et al. Amphotericin B lipid complex as prophylaxis of invasive fungal infections in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome undergoing induction chemotherapy. *Cancer* 2004;100:581–9.
37. Wilson L.S., Reyes C.M., Stolpman M. et al. The direct cost and incidence of systemic fungal infections. *Value Health* 2002;5:26–34.
38. Martino R. Efficacy, safety and cost-effectiveness of Amphotericin B Lipid Complex (ABLC): a review of the literature. *Curr Med Res Opin* 2004;20:485–504.
39. Kuti J.L., Kotapati S., Williams P. et al. Pharmacoeconomic analysis of amphotericin B lipid complex versus liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections. *Pharmacoeconomics* 2004;22:301–10.