

Przez ostatnie 20 lat obserwujemy znaczące zwiększenie częstości występowania zakażeń grzybiczych u chorych z zaburzeniami odporności, spowodowane wprowadzaniem coraz bardziej agresywnych schematów chemioterapii, zabiegów przeszczepiania macierzystych komórek krwiotwórczych i intensywnego leczenia wspomagającego (np. centralne cewniki żyłne, mechaniczna wentylacja). Najczęściej uogólnione grzybice są spowodowane grzybami z rodzaju *Candida* i *Aspergillus*, ale wzrasta w ostatnich latach liczba zakażeń wywołanych rzadko dotychczas stwierdzanymi grzybami (np. *Fusarium*, *Scedosporium*). Zakażenia grzybicze stają się znaczącą przyczyną zachorowalności i wiodącą przyczyną śmiertelności chorych z nowotworami układu krwiotwórczego i guzami litymi. Skuteczność dotychczas stosowanego leczenia przeciwgrzybiczego jest ograniczona ze względu na rozwój lekooporności grzybów, jego toksyczność i interakcje z innymi lekami oraz koszt. Ostatnio wprowadzone zostały do leczenia grzybic dwa nowe, różne leki przeciwgrzybicze (worikonazol i kaspofungina). Worikonazol jest nowym lekiem z grupy azoli, jego działanie polega na hamowaniu syntezy ergosterolu w błonie komórkowej grzybów. Kaspofungina jest pierwszym lekiem z grupy kandyń. Kaspofungina hamuje syntezę β -1,3 D-glukanu w ścianie komórkowej grzybów. Oba leki wykazują szeroki zakres działania i są skuteczne w inwazyjnych zakażeniach *Aspergillus* i *Candida*. Kaspofungina charakteryzuje się dobrą tolerancją z małą częstością występowania działań niepożądanych, co potwierdzono w badaniach klinicznych. Najważniejsze objawy uboczne worikonazolu to: zaburzenia widzenia, hepatotoksyczność i reakcje skórne. Worikonazol hamuje enzymy cytochromu CYP450, co powoduje klinicznie

Worikonazol i kaspofungina – nowe leki przeciwgrzybicze

Voriconazole and caspofungin: new antifungal drugs

Monika Paluszewska

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna w Warszawie

WSTĘP

Przez ostatnie 20 lat obserwujemy znaczące zwiększenie częstości występowania zakażeń grzybiczych u chorych leczonych z powodu chorób nowotworowych. Rozwój intensywnych metod leczenia cytostatycznego (również z wykorzystaniem przeszczepiania macierzystych komórek krwiotwórczych) z następowym okresem przedłużonej, głębokiej neutropenii, stosowanie antybiotyków o szerokim zakresie działania, kortykosterydów oraz leczenia wspomagającego (obecność cewników naczyniowych, żywienie pozajelitowe i inne) sprzyja rozwojowi zakażeń grzybiczych. Układowe zakażenia grzybicze, chociaż rzadziej występujące w porównaniu z zakażeniami bakteryjnymi, stają się jednak bardzo istotną przyczyną śmiertelności chorych z nowotworami układu krwiotwórczego i guzami litymi.

U chorych leczonych cytostatycznie i poddawanych zabiegom przeszczepienia komórek krwiotwórczych najczęściej uogólniona grzybica jest spowodowana grzybami drożdżoidalnymi z rodzaju *Candida* oraz grzybami pleśniowymi z rodzaju *Aspergillus* (ponad 90 proc. grzybic u tych chorych). Inne grzyby pleśniowe, jak np. *Mucor* czy oportunistyczne grzyby strzępkowe, jak np. *Fusarium*, *Exophila*, *Scedosporium*, do niedawna rzadko stwierdzane u chorych z chorobami nowotworowymi, coraz częściej stają się przyczyną ciężkich

zakażeń grzybiczych. Układowe zakażenia grzybicze charakteryzują się zwykle bardzo ciężkim, postępującym przebiegiem, ze śmiertelnością 50–70 proc., a w przypadku aspergilozy u chorych po transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych ponad 90 proc.

Diagnostyka zakażeń grzybiczych jest szczególnie trudna, a dostępne metody diagnostyczne wielokrotnie nie pozwalają na jednoznaczne postawienie rozpoznania. Często u chorych z neutropenią jedynym objawem uogólnionej grzybicy jest gorączka niereagująca na leczenie antybiotykami o szerokim zakresie działania i wstępne rozpoznanie zakażenia grzybiczego opiera się w dużej mierze na doświadczeniu lekarza uwzględniającego, oprócz danych klinicznych, czynniki ryzyka wystąpienia grzybicy. Skuteczność leczenia w tych przypadkach zależy od jak najszybszego rozpoczęcia empirycznego leczenia przeciwgrzybiczego bez ostatecznego potwierdzenia rozpoznania.

Leczenie zakażeń grzybiczych dotychczas dostępnymi lekami jest trudne, długotrwałe, związane z licznymi objawami ubocznymi, drogie i niestety, często nieskuteczne. Przewodzone są więc badania dotyczące nowych leków przeciwgrzybiczych, których mechanizm działania oparty byłby na specyficznych, typo-

znaczące interakcje z innymi lekami, które także są metabolizowane przy udziale tych enzymów.

Słowa kluczowe: grzybice układowe, leczenie przeciwgrzybicze, worikonazol, kaspofungina.

wych tylko dla komórki grzybów elementach budowy i tworzenia ściany komórkowej i nieuszkodzających komórek organizmu człowieka [1–4].

W ostatnim czasie zostały wprowadzone do leczenia układowych zakażeń grzybiczych nowe leki – kolejna pochodna z grupy azoli – worikonazol oraz kaspofungina, należąca do nowej grupy kandyn.

WORIKONAZOL

Worikonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym drugiej generacji z grupy azoli, pochodną flukonazolu o budowie cząsteczkowej $C_{16}H_{14}N_5OF_3$ i masie cząsteczkowej 349.3. Działanie worikonazolu polega na hamowaniu zależnej od cytochromu P450 CYP3A demetylacji 14α -lanosterolu, co powoduje zmniejszenie syntezy ergosterolu w błonie komórkowej grzyba i nagromadzenie prekursorów sterolowych. Ergosterol jest istotnym czynnikiem regulującym prawidłowe funkcje błony komórkowej grzyba i zmniejszenie jego stężenia powoduje uszkodzenie integralności błony komórkowej i lizę komórek. Dodanie grupy metylowej w cząsteczce worikonazolu zwiększyło jego powinowactwo do demetylasy 14α -lanosterolu w porównaniu z flukonazolem [5–7].

Worikonazol jest lekiem aktywnym wobec grzybów pleśniowych i drożdżoidalnych, w tym gatunków opornych na flukonazol (*C. glabrata* i *C. crusei*). Worikonazol jest raczej lekiem grzybostatycznym, jednak wobec grzybów pleśniowych z rodzaju *Aspergillus* wykazuje aktywność grzybobójczą. Charakteryzuje się bardzo szerokim działaniem przeciwgrzybiczym, obejmującym obok grzybów z rodzaju *Candida* także *Aspergillus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium marneffeii*, *Scedosporium apiospermum* oraz *Fusarium* sp i inne [5–7].

Farmakokinetyka

Worikonazol może być stosowany zarówno dożylnie, jak i doustnie. Po

podaniu doustnym godzinę przed lub godzinę po posiłku szybko wchłania się z przewodu pokarmowego (biodostępność wynosi >90 proc.), a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) osiąga po 1–2 godz. Na wchłanianie leku nie wpływają zmiany pH soku żołądkowego, natomiast pokarmy bogatotłuszczowe zmniejszają jego wchłanianie. Worikonazol bardzo szybko penetruje do wszystkich tkanek, osiągając szczególnie wysokie stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym, mózgu, siatkówce oka, płucach oraz wątrobie, co umożliwia skuteczne leczenie grzybicy o takiej lokalizacji. Wiązanie z białkami osocza wynosi 58 proc. [5, 7].

Worikonazol jest metabolizowany w wątrobie przez izoenzymy cytochromu P450 (CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4) i wydalany w postaci metabolitów, tylko 2–5 proc. leku jest wydalane w formie niezmienionej z moczem lub kałem [5, 7].

Możliwość interakcji z innymi lekami w przypadku worikonazolu jest duża, ze względu na jego metabolizm przy udziale izoenzymów cytochromu CYP450. Rifampicyna, długo działające barbiturany, karbamazepina, znacząco zmniejszają stężenie worikonazolu w surowicy, dlatego podawanie tych leków razem z worikonazolem jest przeciwwskazane. Natomiast zmniejszenie stężenia worikonazolu podczas jednoczesnego podawania fenytoiny może być wyrównane przez podwojenie jego dawki. Do leków wpływających bardzo nieznacznie na farmakokinetykę worikonazolu należą np. cymetydyna, ranitydyna, erytromycyna i azitromycyna.

Worikonazol może zwiększać stężenie leków, które podobnie jak on są metabolizowane przy udziale cytochromu CYP450, przeciwwskazane jest więc np. łączenie z astemizolem, chinidyną (może dochodzić do wydłużenia odcinka QT i wystąpienia epizodów *torsade de pointes*), alkaloidami sporyszu. Jednoczesne stosowanie z worikonazolem cyklospo-

The incidence of invasive fungal infections in immunocompromised patients has increased significantly during the past 20 years because of the introduction of aggressive anticancer-chemotherapy regimens, stem cell transplantation and intensive supportive procedures (e.g. central venous catheters, mechanical ventilation). Most systemic fungal infections are caused by Candida and Aspergillus species, but a growing number of less frequent fungal pathogens have been observed in recent years (e.g. Fusarium, Scedosporium). Fungal infections have become one of the leading factors contributing to morbidity and mortality in patients with hematological malignancies and solid tumors. Current treatment strategies for these infections are limited by antifungal resistance, toxicity, drug interactions, expense. Two very different antifungal drugs (voriconazole and caspofungin) have been recently introduced into antifungal therapy. Voriconazole is a new triazole agent and acts by inhibiting the synthesis of ergosterol in the fungal cell membrane. Caspofungin is the first echinocandin antifungal drug. Caspofungin inhibits β -1,3 D-glucan synthesis in the fungal cell wall. Both agents are broad-spectrum ones with efficacy against invasive Aspergillus and Candida infections. Tolerability profile of caspofungin shows a low incidence of adverse events in clinical trials. Voriconazole has three important side-effects: visual disturbances, hepatotoxicity and skin reactions. Voriconazole inhibits cytochrome CYP450 enzymes, which results in clinically significant drug reactions with other substrates of these enzymes.

Key words: invasive mycoses, antifungal therapy, voriconazole, caspofungin.

ryny wymaga zmniejszenia dawki cyklosporyny o połowę i ścisłego monitorowania stężenia we krwi, natomiast dawka podawanego z worikonazolem takrolimusu powinna być zmniejszona do jednej trzeciej, a stężenie również często oznaczane. Inne leki, których stosowanie razem z worikonazolem wymaga szczególnej uwagi ze względu na możliwość nasilenia działania i/lub działań niepożądanych to np. omeprazol (zalecane zmniejszenie dawki o połowę), warfaryna i inne leki przeciwkrzepliwne (zalecane uważne monitorowanie czasu protrombinowego) oraz pochodne sulfonilomocznika, alkaloidy vinca, statyny, blokery kanału wapniowego, benzodwuzepiny (zalecana uważna ocena działania tych leków i zmniejszenie dawki po włączeniu worikonazolu). Worikonazol w bardzo niewielkim stopniu wpływa na stężenie w surowicy prednizolonu oraz digoksyny [5-7].

Wyniki badań klinicznych

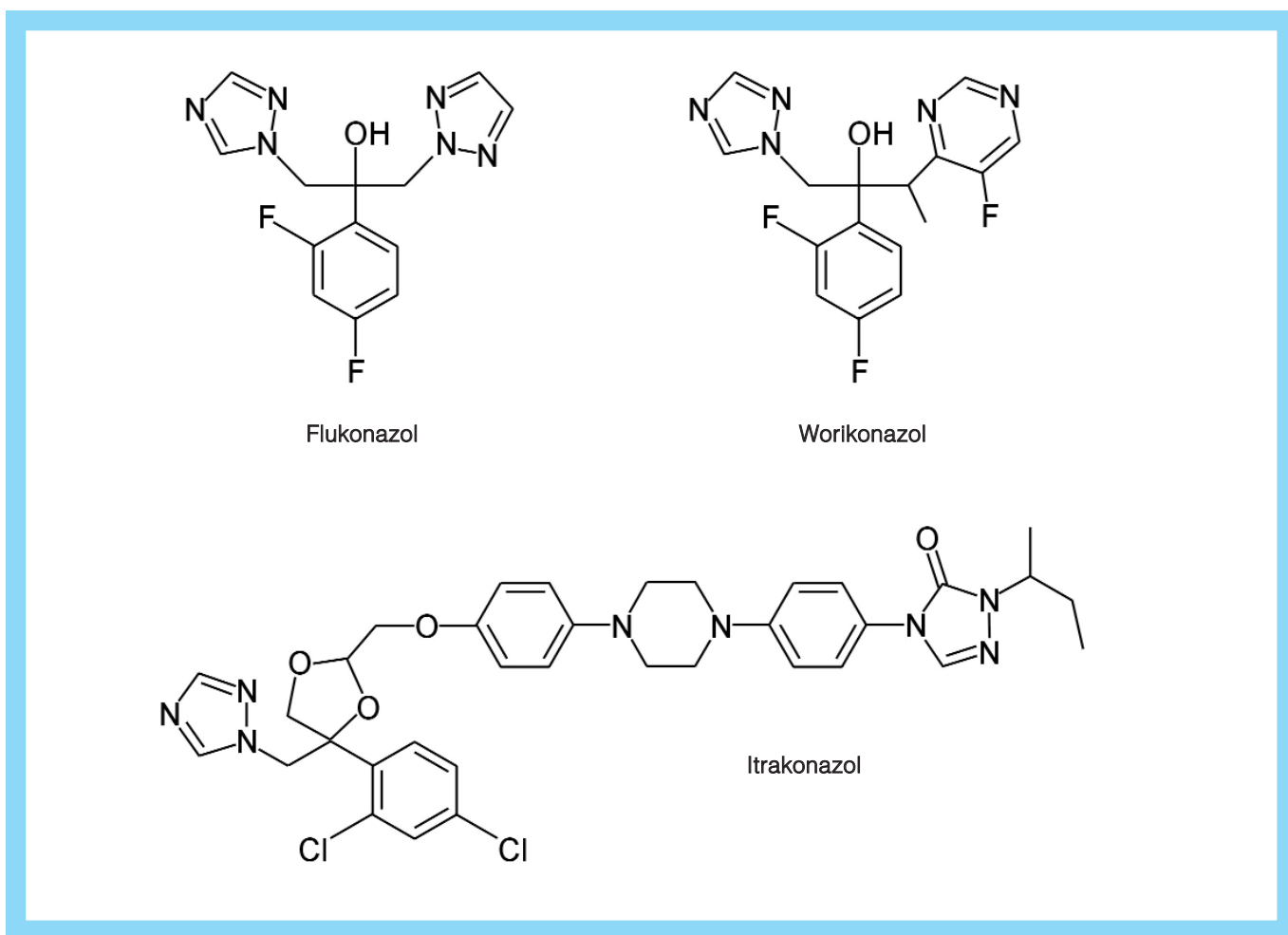
Skuteczność kliniczna worikonazolu była oceniana w wieloośrodkowych badaniach klinicznych u dorosłych chorych na układową aspergilozę lub kandydiazę oraz w zakażeniach innymi grzybami, jak *Scedosporium*, *Fusarium*. W randomizowanym prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Herbrechta i wsp., obejmującym 277 chorych (w większości z rozpoznaniem ostrych białaczek lub innych nowotworów układu krwiotwórczego lub poddanych transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych), porównano wyniki leczenia aspergilozy worikonazolem i amfoterycyną B. Całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie po 12 tyg. uzyskano u 53 proc. chorych leczonych worikonazolem i u 32 proc. leczonych amfoterycyną B, a przeżycie również po 12 tyg. wynosiło odpowiednio 78 proc. i 58 proc. ($p=0,02$), co sugerowałoby wyższą skuteczności worikonazolu w porównaniu z amfoterycyną B w leczeniu aspergilozy. Objawy uboczne stosowanego leczenia (w tym ciężkie) znacząco rzadziej ob-

serwowano w grupie leczonej worikonazolem, w której najczęstszymi były przemijające zaburzenia widzenia [8]. W innym badaniu wieloośrodkowym oceniającym skuteczność leczenia worikonazolem inwazyjnej aspergilozy, wśród 116 chorych uzyskano całkowitą remisję u 14 proc., częściową odpowiedź u 34 proc., a stabilizację procesu grzybiczego u 21 proc. U 31 proc. (36 chorych) leczenie worikonazolem było nieskuteczne, chorzy, którzy otrzymywali worikonazol jako leczenie kolejnego rzutu odpowiadali na leczenie znacznie gorzej niż ci, u których zastosowano ten lek jako leczenie początkowe [9].

Przeprowadzono również analizę wyników stosowania worikonazolu w porównaniu z liposomalną amfoterycyną B w empirycznej terapii przeciwgrzybiczej u 837 chorych z neuropenią i utrzymującą się gorączką mimo odpowiedniej antybiotykoterapii. U chorych leczonych worikonazolem stwierdzono znamienne rzadsze występowanie udokumentowanych zakażeń grzybiczych w czasie trwania leczenia przeciwgrzybiczego (tzw. przełamujących zakażeń grzybiczych – *breakthrough fungal infections*) oraz mniej powikłań związanych bezpośrednio z podawaniem leku, a także rzadsze uszkodzenie nerek. W pozostałych wskaźnikach oceniających wyniki leczenia, jak: przeżycie ponad 7 dni po zakończeniu leczenia, ustąpienie gorączki w trakcie terapii, przedwczesne przerwanie leczenia, skuteczność leczenia pierwotnego zakażenia grzybiczego, nie stwierdzono istotnych różnic [10].

Skuteczność worikonazolu w leczeniu ciężkiej kandydiazy przełyku u 487 chorych z zaburzeniami odporności oceniono w badaniu z randomizacją metodą podwójnie ślepej próby. Nie różniła się ona znamienne statystycznie od skuteczności flukonazolu (odpowiednio 98,3 proc. vs 95,1 proc. wyleczeń) [11].

W piśmiennictwie przedstawione zostały również opisy pojedynczych przypadków aspergilozy centralnego układu nerwowego z powodzeniem



Ryc. 1. Budowa chemiczna flukonazolu, itrakonazolu i worikonazolu
Fig. 1. Chemical structures of fluconazole, itraconazole and voriconazole

leczone worikonazolem oraz wyniki leczenia tym lekiem rzadkich oraz opornych zakażeń grzybiczych. W badaniu przedstawionym przez Perfecta i wsp. skuteczność worikonazolu w leczeniu fusariozy wynosiła 45,5 proc., a scedosporiozy 30 proc., natomiast kryptokokozy 39 proc. [12].

Objawy niepożądane

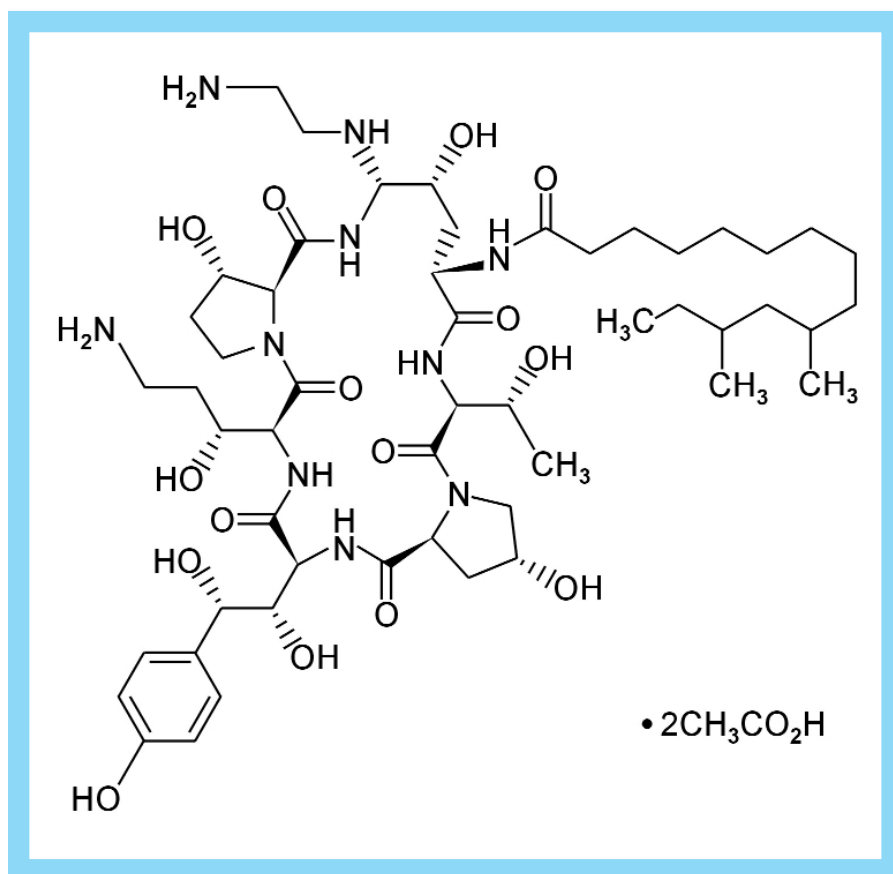
Lek dostępny jest w formie dożylnej i doustnej, co umożliwia zastosowanie terapii sekwencyjnej, która zmniejsza koszt leczenia i cechuje się większą wygodą. W ciężkich układowych zakażeniach grzybiczych zalecane jest podanie w ciągu pierwszych 24 godz. dawki nasycającej – 6 mg/kg mg co 12 godz. dożylnie, a następnie dawki podtrzymującej 3–4 mg/kg co 12 godz. dożylnie (u chorych ważących poniżej 40 kg dawki są o połowę mniejsze). Dawki

doustne to 200 mg co 12 godz. w pierwszej dobie, a w następnych dniach 100 mg co 12 godz. U chorych z niewielkim i umiarkowanym upośledzeniem funkcji wątroby konieczne jest zmniejszenie dawek leku (zalecane jest podanie standardowej dawki początkowej i zmniejszenie dawek podtrzymujących o połowę). U chorych z niewydolnością nerek leczenie worikonazolem w postaci doustnej nie wymaga modyfikacji dawek, ponieważ farmakokinetyka leku nie ulega u tych chorych zmianom, natomiast należy unikać podawania leku dożylnie u chorych z klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/min ze względu na kumulację substancji pomocniczej (SBECD) [5–7].

Worikonazol jest zwykle dobrze tolerowany. Najczęstsze objawy uboczne to przemijające zaburzenia widzenia, uszkodzenie komórek wątrobowych i alergiczne reakcje skórne.

Zaburzenia widzenia występują u ok. 23–35 proc. chorych, ale rzadko są przyczyną zaprzestania podawania leku. Zaburzenia widzenia to najczęściej zmienione, nieprawidłowe odróżnianie kolorów, niewyraźne widzenie, migające mroczki i fale oraz światłowstręt. Objawy te pojawiają się zwykle w pierwszym tygodniu leczenia (30 min po rozpoczęciu wlewu) i zmniejszają się lub ustępują mimo kontynuowania leczenia u większości chorych. Zaburzenia widzenia są spowodowane zmianami funkcjonalnymi w obrębie siatkówki (potwierdzają to zmiany zapisu elektroretinogramu), nie stwierdzono natomiast trwałych zmian histopatologicznych [5–7].

Uszkodzenie funkcji wątroby w czasie leczenia worikonazolem jest zwykle niewielkiego stopnia i manifestuje się zwiększeniem w surowicy aktywności transaminaz, fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny. Hepa-



Ryc. 2. Budowa chemiczna kaspofunginy
Fig. 2. Chemical structure of caspofungin

totoksyczność worikonazolu jest zależna od jego stężenia w surowicy i/lub dawki leku. U większości chorych aktywność enzymów wątrobowych normalizuje się w czasie dalszego leczenia po zmniejszeniu lub bez zmniejszenia dawki leku. W nielicznych jednak przypadkach może dochodzić do ciężkiego uszkodzenia wątroby, zwykle u chorych ze współistniejącymi wcześniej schorzeniami wątroby. Zalecane jest więc monitorowanie funkcji wątroby w czasie leczenia worikonazolem i ewentualne zaprzestanie podawania leku [5–7].

Zmiany skórne obserwowane w czasie leczenia worikonazolem to zwykle rumień skórny o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. Obserwowano jednak ciężkie reakcje alergiczne pod postacią zespołu Stevens-Johnsona i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka w pojedynczych przypadkach, a także inne reakcje skórne, jak np. uogólniona erythrodermia, zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy u nielicz-

nych chorych, które ustępowały po zaprzestaniu leczenia worikonazolem. Chorzy podczas leczenia ambulatoryjnego worikonazolem powinni unikać nasłonecznienia, ponieważ może dochodzić do reakcji nadwrażliwości. Reakcje nadwrażliwości na światło występują rzadko (tylko u 1–2 proc. chorych) i zwykle u chorych otrzymujących worikonazol przez ponad 12 tyg. [5–7].

Inne objawy niepożądane worikonazolu to nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha oraz rzadko zaburzenia rytmu serca i zmiany w zapisie elektrokardiogramu (zwykle wydłużenie odcinka QT) [5–7].

KASPOFUNGINA

Kaspofungina (echinokandyna) jest rozpuszczalnym w wodzie lipopeptydem o budowie cząsteczkowej C₅₂H₈₈N₁₀O₁₅•2C₂H₄O₂ i masie cząsteczkowej 1213.42, półsyntetyczną pochodną pneumokandyny B0, produktem fermentacji *Glarea lozoyensis*. W Stanach Zjednoczonych zo-

stała zarejestrowana przez FDA (*Ford and Drug Administration*) do leczenia uogólnionej inwazyjnej aspergilozy u chorych opornych lub nietolerujących innych leków przeciwgrzybiczych (np. amfoterycyny B, liposomalnej amfoterycyny B, itraconazolu) oraz do leczenia kandydiazy uogólnionej i kandydiazy jamy ustnej, gardła, przełyku [13].

Mechanizm działania kaspofunginy polega na zahamowaniu syntezy β-1,3 D-glukanu jednego z podstawowych składników ściany komórkowej grzybów (np. 30–60 proc. w przypadku grzybów z rodzaju *Candida* i *Sacharomyces*). Synteza glukanu odbywa się w ścianie komórki grzyba przy udziale syntetazy glukanu (UDP-glukozylotransferazy), hamowanej przez kaspofunginę. Zmniejszenie stężenia glukanu w ścianie komórki grzyba prowadzi do zmian przepuszczalności błony, jej osmotycznej niestabilności, a następnie przerwania jej ciągłości [13].

W badaniach *in vitro* kaspofungina wykazuje szerokie działanie przeciwgrzybicze w stosunku do grzybów drożdżoidalnych z rodzaju *Candida*, również w stosunku do szczepów opornych na wszystkie leki z grupy azoli (w tym *C. crusei*) oraz grzybów z rodzaju *Aspergillus*, a także rzadszych grzybów, jak *Histoplasma capsulatum* i *Coccidioides immitis*. Natomiast oporny na działanie kaspofunginy jest *Cryptococcus neoformans*, również aktywność kaspofunginy w stosunku do innych niż *Aspergillus* grzybów pleśniowych jest niewielka. Obiecujące są wyniki badań *in vitro* skojarzonego działania kaspofunginy w połączeniu z innymi lekami przeciwgrzybiczymi, jak amfoterycyna B, flukonazol i itraconazol również w przypadku grzybów, na które sama kaspofungina działa w niewielkim stopniu [13, 14].

Farmakokinetyka

Kaspofungina może być podawana tylko dożylnie, ze względu na bardzo ograniczoną biodostępność przy podawaniu doustnym. W początkowym okresie, po 1–2 godz. od

podania, lek przenika do przestrzeni pozakomórkowej, następnie w ciągu 6–48 godz. penetruje do tkanek, szczególnie do wątroby. Natomiast penetracja do tkanki mózgowej (szczególnie niezmienionej zapalnie) jest niewielka ze względu na dużą masę cząsteczkową kaspofunginy i wysoki stopień łączenia się z białkami surowicy (ok. 97 proc.). Opisano jednak nieliczne przypadki aspergilozy centralnego układu nerwowego skutecznie leczone kaspofunginą [13, 14].

Wydalanie kaspofunginy przez nerki i przewód pokarmowy w postaci niezmienionej jest minimalne. Lek jest metabolizowany w wątrobie w procesie hydrolizy i N-acetylacji do peptydów, a następnie aminokwasów (metabolity są pozbawione działania przeciwgrzybiczego). Kaspofungina nie wymaga modyfikacji dawek u chorych z niewydolnością nerek i nieznacznym upośledzeniem funkcji wątroby. Jednak w przypadkach już umiarkowanego uszkodzenia wątroby zalecane jest zmniejszenie dawek leku, po początkowej dawce 70 mg w następnych dniach powinno być stosowane 35 mg kaspofunginy [13, 14].

Badania przedkliniczne dowodzą, że kaspofungina nie wpływa na funkcję enzymów cytochromu CYP450. Jednak jednoczesne podawanie w czasie leczenia kaspofunginą takich leków, jak np. rifampicyna, deksametazon, fenytoina, karbamazepima, powoduje obniżenie stężenia kaspofunginy o ok. 20 proc., zależne od innych zmian w metabolizmie i/lub transporcie leku. W tych przypadkach polecane jest utrzymanie początkowej dawki 70 mg przez kolejne dni leczenia. Stężenie cyklosporyny we krwi w czasie stosowania kaspofunginy nie podlega zmianom, ale dochodzi w tych przypadkach do zwiększenia stężenia kaspofunginy prawdopodobnie w wyniku zahamowania wychwytu leku przez komórki wątrobowe. Natomiast jednoczesne podawanie kaspofunginy i takrolimusu powoduje obniżenie stężenia takrolimusu we krwi pełnej prawdopo-

dobnie w wyniku zmniejszonego wiązania takrolimusu z erytrocytami. Nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznych kaspofunginy z kwasem mykofenolowym, a także innymi lekami przeciwgrzybiczymi, jak amfoterycyna B czy itraconazol [13, 14].

Wyniki badań klinicznych

Dotychczas w piśmiennictwie brak jest większych, randomizowanych badań dotyczących pierwotnego leczenia kaspofunginą układowej aspergilozy. Dane z badań obejmujących mniejsze grupy chorych, zwykle opornych na wcześniej stosowane leczenie, są obiecujące, ale wymagają jeszcze potwierdzenia [13–15].

W badaniu przedstawionym przez Alifa i wsp. [16] zastosowano leczenie skojarzone kaspofunginą z liposomalną amfoterycyną u 30 chorych (24 chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki) z oporną na amfoterycynę grzybicą kropidlakową płuc. Leczenie stosowano przez 3 do 74 dni (mediana 24 dni) uzyskując u 60 proc. chorych korzystną odpowiedź (nawet u chorych z ostrymi białaczkami w trakcie intensywnej chemioterapii). Objawy uboczne stosowanego leczenia były stosunkowo niewielkie i polegały na nieznacznym zwiększeniu wskaźników nerkowych i zwiększeniu aktywności fosfatazy alkalicznej. Wyniki te wymagają jeszcze potwierdzenia, ale stwarzają obiecujące możliwości leczenia skojarzonego aspergilozy u chorych wysokiego ryzyka. Ponadto również połączenie kaspofunginy z innymi lekami, jak itraconazol, worikonazol było skuteczne w leczeniu chorych z oporną aspergilozą [13].

Wyniki leczenia kaspofunginą układowej kandydiazy były oceniane w porównaniu z amfoterycyną B w badaniu podwójnie ślepej próby u 239 chorych przedstawionym przez Mora-Duarte i wsp. [17]. Skuteczność leczenia w tym badaniu była definiowana ustąpieniem objawów klinicznych przy jednoczesnym potwierdzeniu mikrobiologicznym. Kaspofungina (70 mg pierwszego dnia, 50 mg w kolejnych) była w tym ba-

daniu równie skuteczna jak amfoterycyna B (0,6 mg–1 mg/kg) (71,7 proc. vs 62,8 proc. odpowiedzi, $p=0,09$) przy znamiennej niższej częstości występowania objawów ubocznych. Leczenie z powodu objawów ubocznych wcześniej zostało zakończone u 23 proc. chorych otrzymujących amfoterycynę i tylko u 3 proc. otrzymujących kaspofunginę [17].

Również w leczeniu kandydiazy jamy ustnej, gardła i przełyku udowodniono porównywalną z amfoterycyną B skuteczność kaspofunginy. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u 140 chorych (98 proc. było zakażonych wirusem HIV) oceniano skuteczność leczenia kaspofunginą i amfoterycyną kandydiazy jamy ustnej, gardła lub przełyku stosowanych przez 7–14 dni. Dobrą reakcją na leczenie (ustąpienie zmian w badaniu klinicznym – jama ustna, gardło lub endoskopowym – przełyk) uzyskano u 74 do 91 proc. chorych (zależnie od dawki kaspofunginy – 35, 50 lub 70 mg) i 63 proc. leczonych amfoterycyną w dawce 0,5 mg/kg (wyniki te nie są znamienne statystycznie). Leczenie kaspofunginą było natomiast znamiennej lepiej tolerowane i powodowało mniej objawów ubocznych [18]. W randomizowanym badaniu Villanueva i wsp. [19] analizowano skuteczność kaspofunginy (50 lub 70 mg) w porównaniu z amfoterycyną (0,5 mg/kg) w leczeniu endoskopowo udokumentowanej kandydiazy przełyku. Endoskopowo potwierdzoną skuteczność (niezamienną statystycznie) stwierdzono u 63 proc. chorych leczonych amfoterycyną oraz 74 proc. i 89 proc. chorych leczonych kaspofunginą w dawce odpowiednio 50 mg i 70 mg. Przerwanie leczenia z powodu powikłań było konieczne u 24 proc. chorych leczonych amfoterycyną i tylko u 4 proc. i 7 proc. (zależnie od dawki) leczonych kaspofunginą.

Objawy niepożądane

Częstość występowania klinicznych i laboratoryjnych objawów niepożądanych w czasie leczenia ka-

spofunginą jest podobna do obserwowanej w czasie leczenia flukonazolem, a znacznie mniejsza niż u chorych leczonych amfoterycyną B. Najczęściej stwierdzane objawy uboczne kaspofunginy to – gorączka, zaczerwienienie skóry, nudności, wymioty, bóle głowy, zakrzepica w miejscu podawania leku. Alergiczne reakcje o charakterze histaminowym wynikające z polipeptydowej budowy leku opisywano u 2 proc. chorych. U ok. 2–3 proc. chorych natomiast występowała eozynofilia. Zwiększenie aktywności transaminaz (zawsze poniżej 5-krotnej górnej granicy normy) w badaniach porównawczych z flukonazolem stwierdzano u 14 proc. chorych, a więc podobnie jak u chorych leczonych lekami z grupy azoli. Nie obserwowano natomiast w dotychczasowych badaniach istotnego działania neurotoksycznego kaspofunginy [13–15].

PODSUMOWANIE

Wprowadzenie do leczenia układowych grzybic nowych leków, jak vorikonazol i kaspofungina, stwarza szansę poprawy wyników leczenia ciężkich układowych zakażeń grzybiczych u chorych z zaburzeniami odporności. Worikonazol jest przydatny w leczeniu aspergilozy oraz kandydiazy odpornej na flukonazol oraz zakażeń wywołanych przez rzadkie grzyby z rodzaju *Scedosporium* i *Fusarium*. Jest jedynym lekiem, który ze względu na dobrą penetrację do centralnego układu nerwowego daje możliwość wyleczenia najcięższej postaci aspergilozy – aspergilozy centralnego układu nerwowego. Kaspofungina jest natomiast lekiem porównywalnie do amfoterycyny skutecznym w leczeniu układowej kandydiazy oraz kandydiazy przełyku, jamy ustnej i gardła przy istotnie mniejszej toksyczności. Skuteczność kaspofunginy w leczeniu układowej aspergilozy wymaga jeszcze dalszych badań, obecnie jest zalecana w przypadkach odpornej aspergilozy i u chorych nietolerujących wcześniejszego leczenia.

PIŚMIENNICTWO

- Giamarellou H, Antoniadou A. *Infectious complications of febrile neutropenia*. Infect Dis Clin North Am 2001; 15: 1-24.
- Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. *Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus*. Clin Infect Dis 2000; 30: 696-709.
- Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. *Practice guidelines for the treatment of candidiasis*. Clin Infect Dis 2000; 30: 662-78.
- Ruhnke M, Maschmeyer G. *Management of mycoses in patients with hematologic disease and cancer – review of the literature*. Eur J Med Res 2002; 7: 227-35.
- Ghannoum MA, Khun DM. *Voriconazole – better chances for patients with invasive mycosis*. Eur J Med Res 2002; 7: 242-56.
- Johanson LB, Kauffman CA. *Voriconazole: a new triazole antifungal agent*. Clin Infect Dis 2003; 36: 630-7.
- Pearson MM, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. *Voriconazole: a new triazole antifungal agent*. Ann Pharmacother 2003; 37: 420-32.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. *Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis*. N Engl J Med 2002; 347: 408-15.
- Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. *Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis*. Clin Infect Dis 2002; 34: 563-71.
- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. *Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia*. N Engl J Med 2002; 346: 225-34.
- Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. *A randomized double-blind double-dummy multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients*. Clin Infect Dis 2001; 33: 1447-57.
- Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. *Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections*. Clin Infect Dis 2003; 36: 1122-31.
- Deresinski SC, Stevens DA. *Caspofungin*. Clin Infect Dis 2003; 36: 1445-57.
- Johnson MD, Perfect JR. *Caspofungin: first approved agent in a new class of antifungals*. Exp Opin Pharmacother 2003; 4: 807-23.
- Ullmann AJ. *Review of the safety, tolerability, and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole*. Curr Med Res Opin 2003; 19: 263-71.
- Aliff TB, Maslak PG, Jurcic JG, et al. *Refractory Aspergillus pneumonia in patients with acute leukemia successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin*. Cancer 2003; 97: 1025-32.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. *Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis*. N Engl J Med 2002; 347: 2020-29.
- Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, et al. *Randomized, double-blind multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 451-57.
- Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, et al. *A randomized, double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis*. Clin Infect Dis 2001; 33: 1529-35.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Monika Paluszewska**
Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii
i Chorób Wewnętrznych
Akademia Medyczna
SP CSK
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa
tel./faks +48 22 659 75 77