

Современные возможности в лечении инвазивного кандидоза

Инвазивный кандидоз является одной из частых причин развития осложнений и смерти госпитализированных пациентов. Наиболее распространенным видом Candida, ответственным за развитие инвазивного кандидоза/кандидемии, является Candida albicans, в то время как на остальные виды Candida обуславливают около 40% случаев данного патологического состояния. В целом грибы рода Candida являются третьей по частоте причиной внутрибольничных инфекций крови в отделениях интенсивной терапии – на них приходится 10–15% случаев сепсиса (Eggimann P. et al., 2003; Lipsett P.A., 2006; Richardson M.D., 2005; Wisplinghoff H. et al., 2004). В США по данным литературы частота кандидемии в хирургических отделениях, отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составляет 9,82 случая на тысячу госпитализаций (Blumberg H.M. et al., 2001). Согласно результатам масштабного международного исследования ее распространенность составляет 6,9 случая на тысячу госпитализаций в ОРИТ (Ket D.H. et al., 2011). Известно, что кандидемия может вызывать тяжелый сепсис и септический шок, приводящие к развитию полиорганной недостаточности и смерти. Другие осложнения кандидемии могут включать поражение внутренних органов, эндокардит, септический тромбоз. Несмотря на значительные достижения в разработке противогрибковых препаратов, кандидемия продолжает ассоциироваться с высоким уровнем летальности. По данным некоторых авторов смертность от кандидемии варьирует в пределах от 30 до 50% и является наиболее высокой среди пациентов, находящихся в критическом состоянии (Wisplinghoff H. et al., 2004, Zaoutis T.E. et al., 2005). Улучшение исходов кандидемии, особенно у тяжелых пациентов, возможно при условии своевременной адекватной противогрибковой терапии, о которой и пойдет речь в данной статье.

Прежде всего, следует остановиться на факторах риска, которые способствуют развитию инвазивного кандидоза. К ним относятся: продолжительное пребывание пациента в стационаре, особенно в отделении ОРИТ, использование центрального венозного катетера, применение нескольких антибиотиков и/или антибиотиков широкого спектра действия, скомпрометированная иммунная система вследствие сахарного диабета, почечной недостаточности, нейтропении или применения иммуносупрессивных средств, перфорация ЖКТ, недавно перенесенное оперативное вмешательство на органах брюшной полости, злокачественные новообразования, период новорожденности, пожилой и старческий возраст и др. Клиницисты должны знать эти факторы риска и по возможности устранять или ограничивать их влияние.

Важным условием эффективной противогрибковой терапии при инвазивном кандидозе является ее своевременное начало, рациональный выбор препарата и его дозы с учетом состояния пациента. Для лечения грибковых инфекций в настоящее время широко применяется флуконазол, однако все чаще с целью стартовой терапии инвазивной грибковой инфекции врачи многих стран мира предпочитают использовать препараты класса эхинокандинов. В рекомендациях Американского общества по лечению инфекционных заболеваний IDSA 2009 г. также отдается предпочтение именно эхинокандинам (анидулафунгин, каспофунгин или микафунгин) для проведения стартовой терапии кандидемии у пациентов со среднетяжелым или тяжелым течением заболевания. Флуконазол рекомендуют использовать у пациентов с более легким течением заболевания (см табл.).

Эхинокандины представляют собой противогрибковые средства с высокой активностью против широкого спектра штаммов грибов рода Candida, включая C. glabrata и C. krusei, в отношении которых азольные противогрибковые, включая флуконазол, средства обладают меньшей эффективностью.

Однако следует отметить, что из класса эхинокандинов не все препараты смогли продемонстрировать превосходство над другими противогрибковыми средствами. Например, каспофунгин при сравнении с дезоксихолом амфотерицина В продемонстрировал только тенденцию к более высокой эффективности, выживаемость пациентов

при этом не увеличилась (Mora-Duarte J. et al., 2002). Микафунгин показал сопоставимую эффективность с липосомальным амфотерицином В у пациентов с инвазивным кандидозом (Kuse E.R. et al., 2007). Еще в одном исследовании у пациентов, получавших низкие дозы микафунгина, был получен сопоставимый эффект и уровень выживаемости в сравнении с пациентами, которые получали высокие дозы микафунгина или каспофунгин (Pappas P.G. et al. 2007). Только в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании сравнения эффективности анидулафунгина и флуконазола у пациентов с инвазивным кандидозом, было продемонстрировано превосходство одного противогрибкового препарата над другим (Reboli C. et al., 2007).

В исследование включали пациентов в возрасте 16 лет и старше, с кандидемией (хотя бы один положительный результат исследования крови) или другими формами инвазивного кандидоза (положительный результат исследования из стерильных в норме тканей или полостей). Пациенты, соответствовавшие критериям включения, были рандомизированы на две группы — для получения анидулафунгина (внутривенно в дозе 200 мг/сут в первый день лечения, затем по 100 мг/сут) или флуконазола (внутривенно в дозе 800 мг/сут в первый день лечения с последующим приемом в дозе 400 мг/сут). Исследуемые препараты вводили от 14 до 42 суток, но не менее 14 дней с момента отрицательного результата исследования на гемокультуры и улучшения симптоматики. Через 10 суток после внутривенной терапии флуконазолом пациенты могли продолжать получать препарат перорально в дозе 400 мг в сутки, на усмотрение исследователя.

Терапия считалась успешной в случае достижения клинического (отсутствие симптомов инвазивного кандидоза и необходимости в назначении дополнительной системной противогрибковой терапии) и микробиологического эффекта (эрадикация возбудителя с негативным результатом исследования или предполагаемая эрадикация при клиническом успехе и отсутствии результатов исследования крови). Вторичные конечные точки включали: ответ на терапию на момент завершения каждого этапа лечения (внутривенной и пероральной терапии), а также через 2 и 6 нед после завершения лечения; динамику микробиологических показателей во всех временных точках;

смертность от всех причин. Терапия считалась неэффективной в случае отсутствия существенных улучшений симптоматики, смерти вследствие инвазивного кандидоза или других причин, персистирующего или рецидивирующего кандидоза, новых случаев кандидоза, досрочного выбывания из исследования.

Из 261 пациентов, которые были отобраны для участия в исследовании, 256 были включены в анализ популяции намерения лечения (ITT) и 245 в модифицированный анализ намерения лечения (mITT). В модифицированной ITT популяции 127 пациентов были рандомизированы в группу лечения анидулафунгином и 118 — флуконазолом. Этиологическая структура кандидемии была сопоставима в обеих группах. Наиболее часто встречался вид C. albicans (около 61,6% пациентов). C. glabrata была высеяна у 15,7% пациентов, получавших анидулафунгин, и у 25,4% пациентов, принимавших флуконазол (p=0,08).

Как показали результаты данного исследования, общая эффективность лечения к концу периода внутривенной терапии (первичная конечная точка) была на 15,4% выше в группе анидулафунгина в сравнении с группой флуконазола (75,6% vs 60,2%; p=0,01). Кроме того, анидулафунгин показал достоверно более высокую эффективность в сравнении с флуконазолом к концу всего периода терапии (внутривенная + пероральная) и к концу последующих 2 нед наблюдения. Через 6 нед после завершения курса терапии доля пациентов с клиническим успехом была выше в группе анидулафунгина, однако к тому времени статистически достоверные различия не наблюдались. Микробиологический эффект был достигнут в 88,1% случаев в группе анидулафунгина и в 76,2% случаев в группе флуконазола (p=0,02). В отношении C. albicans этот показатель составил 95,1 и 81,4%, соответственно (p=0,01).

Что касается безопасности и переносимости терапии, количество нежелательных явлений было сопоставимо в обеих группах — у 24,4% пациентов в группе анидулафунгина и 26,4% нежелательных явлений у пациентов в группе флуконазола. В то же время повышение уровня печеночных ферментов достоверно чаще встречалось в группе флуконазола — у 9 пациентов (7,2%) в сравнении с 2 пациентами в группе анидулафунгина (1,5%). Серьезные нежелательные явления были отмечены

у 2 пациентов в каждой группе. Количество случаев досрочного выбывания из исследования вследствие нежелательных явлений было достоверно выше в группе флуконазола (27 vs 15; p=0,02). При проведении модифицированного анализа популяции намерения лечения оказалось, что в группе флуконазола умерло больше пациентов, чем в группе анидулафунгина — 37 из 118 (31,4%) и 29 из 127 (22,8%), соответственно (p=0,13). В целом авторы исследования сделали вывод, что анидулафунгин не только не уступает, но возможно более эффективен, чем флуконазол в качестве стартовой терапии инвазивного кандидоза с кандидемией при сопоставимом профиле безопасности.

Именно поэтому эксперты IDSA (Американское общество по лечению инфекционных заболеваний) рекомендуют отдавать предпочтение эхинокандинам при лечении среднетяжелых и тяжелых форм инвазивного кандидоза. А EFISG (Европейские рекомендации по лечению грибковых инфекций) рекомендует эхинокандины как препараты выбора (степень рекомендации А, уровень доказательности I) для первичной целенаправленной терапии у всех пациентов с кандидемией.

Следует учитывать, что у препаратов класса эхинокандинов существуют некоторые фармакологические отличия, которые влияют на выбор того или иного лекарственного средства у отдельных категорий пациентов. Необходимо подчеркнуть, что Европейская медицинское общество рекомендует использовать микафунгин только в тех случаях, когда нет возможности применить другие противогрибковые средства, поскольку терапия данным препаратом ассоциируется с повышением риска развития опухолей печени, что было продемонстрировано в исследованиях на животных (Glockner A. et al., 2012.). Поскольку анидулафунгин не имеет известных межлекарственных взаимодействий с другими препаратами, его предпочтительно назначать пациентам, получающим иммуносупрессанты. Известно, что последние могут взаимодействовать с каспофунгином (такролимус, циклоспорин) микафунгином (сиролимус). Необходимо помнить, что каспофунгин обладает потенциальными межлекарственными взаимодействиями и с другими препаратами. И наконец, каспофунгин и микафунгин не были должным образом изучены у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому их использование не рекомендуется для этой категории пациентов. В данном случае предпочтение следует отдавать анидулафунгину.

Лечение инвазивного кандидоза у критически больных пациентов

Анидулафунгин показал высокую эффективность не только в общей популяции пациентов с кандидемией, но и у пациентов в критическом состоянии. Так, изучению эффективности анидулафунгина у пациентов ОРИТ с кандидемией/инвазивным кандидозом было посвящено многоцентровое открытое исследование IIIb фазы. В исследование включались пациенты, соответствующие одному или более критериям: перенесенная операция на органах брюшной полости, наличие солидной опухоли, печеночная или почечная недостаточность, трансплантация,

Продолжение на стр. 20.

Современные возможности в лечении инвазивного кандидоза

Продолжение. Начало на стр. 19.

нейтропения, возраст ≥65 лет. Пациенты получали анидулафунгин в дозе 200 мг в первый день и затем в дозе 100 мг/сут в течение 10 – 42 дней, после чего им могли назначать перорально вориконазол или флуконазол. Первичной конечной точкой была общая эффективность (клиническая и микробиологическая) к концу периода лечения. Вторичные конечные точки включали общую эффективность к концу внутривенной терапии, через 2 и 6 нед после завершения общего курса терапии, выживаемость на 90-й день и частоту нежелательных явлений. Наиболее частыми патогенами были *C. albicans* (55,9%), *C. glabrata* (14,7%) и *C. parapsilosis* (10,0%). Эффективность составила 69,5% к концу общего курса лечения, 70,7% к концу внутривенного курса лечения, 60,2% через 2 нед после завершения терапии и 50,5% через 6 нед. Выживаемость на 90-й день составила 53,8%. Частота нежелательных явлений, связанных с терапией

была 15,3%, серьезных нежелательных явлений – 1,9%. В целом авторы сделали вывод, что анидулафунгин является эффективным, безопасным и хорошо переносимым препаратом для лечения кандидемии и инвазивного кандидоза у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (Runkhe M. et al., 2011). Вторичный анализ данных рассматривавшегося выше исследования был посвящен сравнению анидулафунгина и флуконазола. Пациенты считались в критическом состоянии, если они соответствовали таким критериям: показатель по шкале APACHE II ≥15, доказательства наличия тяжелого сепсиса (сепсис и наличие дисфункции одного и более жизненно важных органов) и/или пребывание пациента в ОРИТ. В целом хотя бы одному из перечисленных критериев соответствовало 163 из 245 пациентов (66,5%). Из них 89 были рандомизированы в группу анидулафунгина и 74 в группу флуконазола. Исходно между двумя группами не было достоверных

различий. Общая эффективность составила 70,8% в группе анидулафунгина и 54,1% в группе флуконазола (p=0,03; 95% ДИ от 2,0 до 31,5); общая смертность на 14-й день составила 10,1 и 20,3% соответственно (p=0,08; 95% ДИ от -0,9 до 21,3), на 28 день – 20,2 и 24,3% соответственно (p=0,57; 95% ДИ от -8,8 до 17,0). Данное исследование продемонстрировало, что анидулафунгин более эффективен, чем флуконазол, в лечении пациентов ОРИТ с кандидемией, что подтверждают рекомендации IDSA 2009 г. (Kett D.H. et al., 2011).

Особенности ведения пациентов с катетер-ассоциированной кандидемией

Как отмечено в рекомендациях IDSA, ECIL (Европейские рекомендации по лечению инфекционных осложнений при лейкемии) и DMYKG/PEG (Рекомендации общества микологов Германии) центральный венозный катетер должен быть удален у лиц с кандидемией как только это будет возможно, поскольку катетер играет роль резервуара для сохранения кандид, образующих биопленку, и потенциально-го источника персистирующей кандидемии. Анализ недавно проведенных исследований и нескольких более старых работ подтверждает лучшие клинические исходы, более низкую смертность и более быстрое купирование кандидемии у пациентов, у которых венозный катетер был изъят менее чем через 72 ч после диагностики кандидемии. На основании этих данных EFISG рекомендует удаление сосудистых катетеров по крайней мере для пациентов, получающих азольные противогрибковые средства, амфотерицин или дезоксифолат амфотерицина В (степень рекомендаций В II). Для пациентов, получающих эхинокандины, данная рекомендация может быть не так принципиальна, поскольку было показано, что удаление постоянного катетера через 48 час после начала лечения не ассоциируется с повышением выживаемости в сравнении с более ранним удалением. Очевидно, что пациенты, которые нуждаются в постановке нового катетера, а также те, у которых есть центральный венозный катетер или другие имплантаты, которые не могут быть удалены, должны получать терапию противогрибковым средством, активным в отношении грибов *Candida*, образующих биопленку. В соответствии с рекомендациями EFISG это могут быть эхинокандины.

Таким образом, инвазивный кандидоз является чрезвычайно актуальной медицинской проблемой, поскольку это состояние ассоциируется с большой частотой осложнений и высокой смертностью пациентов. В этой связи принципиально важной является своевременно начатая рациональная противогрибковая терапия. Согласно современным рекомендациям для лечения пациентов с инвазивным кандидозом и кандидемией предпочтительными является противогрибковые препараты из класса эхинокандинов. Исходя из имеющейся доказательной базы у пациентов с кандидемией анидулафунгин превосходит флуконазол по эффективности, но при этом обладает хорошим профилем безопасности и переносимостью.

Список литературы находится в редакции. Подготовил Вячеслав Килимчук

UA-ERA-12-006
Статья опубликована при поддержке компании Pfizer



Новини

Мероприятия, помогающие сократить применение антибиотиков при ИНДП в условиях первичного звена здравоохранения

При инфекциях нижних дыхательных путей (ИНДП), в частности остром бронхите, антибиотики назначаются очень часто, даже в случаях, когда отсутствуют доказательства целесообразности такого лечения. Отличить вирусную ИНДП от бактериальной на основании клинических признаков и симптомов затруднительно, и эта диагностическая неопределенность повышает вероятность неоправданной антибиотикотерапии. Учитывая возрастающую проблему резистентности микроорганизмов и практическое отсутствие новых антибиотиков в ближайшей перспективе, сокращение применения антимикробных средств является актуальной социальной и медицинской задачей. Ученые из Испании при финансовой поддержке Еврокомиссии провели проспективное нерандомизированное исследование с дизайном «до и после» в клиниках первичной медицинской помощи страны. Основной целью было улучшить контроль за инфекциями респираторного тракта путем разработки тренинговой программы для врачей общей практики и смещения традиционных взглядов на лечение в направлении рациональной антибиотикотерапии.

Участвующие врачи (n=338) регистрировали все случаи ИНДП за 3-недельный период зимы 2008 г. (первый реестр) и зимы 2009 г. (второй реестр), отмечая при этом демографические и клинические данные и медицинские назначения. В целом было зарегистрировано 5385 случаев ИНДП, в том числе 3624 случая острого бронхита (67%).

После первого реестра в практику врачей была внедрена программа обучения. Одна группа врачей (n=210) прошла полный курс обучения, другая (n=70) – частичный. Остальные 58 врачей составили группу контроля.

Курс обучения включал семинары по назначению антибиотикотерапии и клиническим руководствам по диагностике и рациональному лечению ИНДП. Полный курс отличался от частичного тем, что в его рамках врачи дополнительно получали информацию, касающуюся целесообразности определения уровня С-реактивного белка (СРБ) и интерпретации результатов теста на этот маркер.

В первом реестре частота назначения антибиотиков была высокой и составила 69 и 61% среди врачей, впоследствии распределенных в группу полного и частичного курса обучения соответственно. Во втором реестре этот показатель в контрольной группе повысился до 77%, однако в группах полного и частичного курса обучения значительно снизился (44 и 56% соответственно). Наибольшее снижение отмечено при остром бронхите в группе, прошедшей полный курс обучения, – с 62 до 30%.

По сравнению с контрольной группой относительная вероятность назначения антибиотиков после прохождения полного и частичного курса обучения составила 0,22 и 0,42 соответственно.

Исследователи отмечают, что частота назначения антибиотиков была значительно ниже среди врачей, которые имели возможность проводить быстрый тест на СРБ (44 vs 62%). При получении результата <10 мг/дл относительная вероятность получения антибактериальной терапии составляла 0,10 по сравнению с пациентами, которым этот тест не проводился.

По словам авторов, целесообразность определения СРБ при подозрении на ИНДП была продемонстрирована и в предыдущих работах. В частности, в шведском исследовании семейные врачи, применявшие тест на СРБ, снизили частоту назначения антибиотиков при ИНДП с 53 до 31% без ухудшения результатов лечения, а в недавно опубликованном нидерландском исследовании пациенты, которым оценивали СРБ, получали антибактериальные препараты реже по сравнению с больными группы контроля (43 vs 57%).

Llor C. et al. European Respiratory Journal, 2012
http://bit.ly/vvEjXy

Подготовил Алексей Терещенко