

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

Г.В. ИЛЮКЕВИЧ

**КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАЦИИ.
ЧАСТЬ V. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Минск БелМАПО
2014

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

Г.В. ИЛЮКЕВИЧ

**КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАЦИИ.
ЧАСТЬ V. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2014

УДК 616.992.282–08(075.9)

ББК 55.17_я73

И 49

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 3 от 13 июня 2014 г.

Автор:

зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии профессор д.м.н. *Г.В. Илюкевич*

Рецензенты:

кафедра анестезиологии и реаниматологии БГМУ

заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии РНПЦ трансплантации
органов и тканей к.м.н., доцент А.М. Дзядзько.

Илюкевич Г.В.

И 49

Кандидозная инфекция у пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации. Часть V. Современные методы лечения: учебно-метод. пособие /Г.В. Илюкевич. – Минск: БелМАПО, 2014. - 32 с.
ISBN 978-985-499-794-0

В пособии для врачей освещены вопросы, касающиеся грибковой инфекции - актуальной проблемой современной медицины. Приведены данные о современных возможностях лечения системного кандидоза у пациентов ОИТР. Описаны схемы лечения, лекарственные средства, дозы и режимы дозирования. Даны показания и схемы лечения инвазивных микозов у отдельных категорий пациентов и при отдельных клинических ситуациях.

Пособие предназначено для врачей анестезиологов-реаниматологов, неонатологов, хирургов, терапевтов, инфекционистов и студентов медицинских вузов.

УДК 616. 992. 282 – 08 (075. 9)

ББК 55. 17 я 73

ISBN 978-985-499-794-0

© Илюкевич Г.В., 2014

© Оформление БелМАПО, 2014

Грибковые инфекции являются в настоящее время серьезной, а в ряде клинических ситуаций и жизнеугрожающей, проблемой современной медицины. Все большую тревогу вызывает увеличивающийся уровень кандидемии и инвазивного кандидоза у пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации (ОИТР), что позволило признать грибковую инфекцию как самостоятельную нозологию [1, 2, 3, 4]. Такая ситуация еще в большей степени является неприемлемой, поскольку инвазивные микозы связаны с высокой летальностью и в первую очередь у пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации, составляющей от 40 до 75% и в ряде случаев выше летальности от инфекций, вызванных микробной флорой [5, 6]. В многочисленных исследованиях доказана неоспоримая связь между положительным конечным результатов лечения инвазивных микозов у пациентов ОИТР и рядом показателей, таких как вид возбудителя, его резистентность к лекарственным средствам, время начала и адекватность противогрибковой терапии, тяжесть состояния пациентов, наличие и вид сопутствующей патологии и др. Влияние отдельных факторов (отношение шансов летальности) на исход лечения кандидемии, вызванной *C.albicans* и *C.non-flbicans* представлено в табл. 1. [7, 8].

Таблица 1 – Влияние факторов на исход лечения кандидемии

Факторы	ОШ (95% ДИ)
C. albicans	
Тяжесть состояния (шкала APACHE II), p=0,0001	1,09 (1,05-1,13)
Иммуносупрессивная терапия, p=0,002	2,22 (1,30-3,7)
Послеоперационный период, p=0,05	0,58 (0,34-0,98)
Удаление ЦВК, p=0,01	0,52 (0,31-0,9)
Злокачественные опухоли, p=0,03	1,89 (1,05-3,45)
Эхинокандины, p=0,03	0,55 (0,32-0,95)
Каспофунгин	1,34 (0,65-2,48)
Микафунгин	1,73 (0,74-3,49)
Анидулафунгин	0,67 (0,36-1,14)
C. non-albicans	
Тяжесть состояния (шкала APACHE II), p=0,0001	1,14 (1,1-1,17)
Удаление ЦВК, p=0,05	0,69 (0,48-0,98)
Эхинокандины, p=0,04	0,52 (0,36-0,78)

Наиболее частым инфекционным агентом, вызывающим данную патологию, являются грибы *Candida spp.* В проспективном исследовании Европейского микологического общества, включающем 2089 случаев документированной кандидемии в 106 центрах 7 стран Европы, в 61% случаев этиологическим моментов

явилась *Candida albicans*, в 12% - *Candida glabrata*, в 13%- *Candida parapsilosis*, в 6% - *Candida tropicalis* [9].

В многочисленных исследованиях продемонстрирована зависимость уровня летальности при инвазивном микозе у пациентов ОИТР от вида возбудителя. Результаты одного такого исследования, показывающего зависимость уровня летальности от вида *Candida* spp., представлены в табл.2. [10].

Таблица 2 – Зависимость уровня летальности от вида *Candida* spp.

Вид	% изолятов	Летальность
<i>C. albicans</i>	58,5%	36,6%
<i>C. glabrata</i>	19,1%	50,1%
<i>C. tropicalis</i>	7,5%	43,1%
<i>C. parapsilosis</i>	8,0%	27,9%

Как видно из приведенных в таблице данных, самая высокая летальность (50,1%) выявлена при инвазивном микозе, вызванном *Candida glabrata*, при *Candida tropicalis* она составила 43,1%, при *Candida albicans* – 36,6% и при *Candida parapsilosis* – 27,9%.

В исследовании Kumar A. et al. [11] доказано влияние адекватности начальной терапии на летальность у пациентов с кандидемией, осложненной септическим шоком (рис. 1).

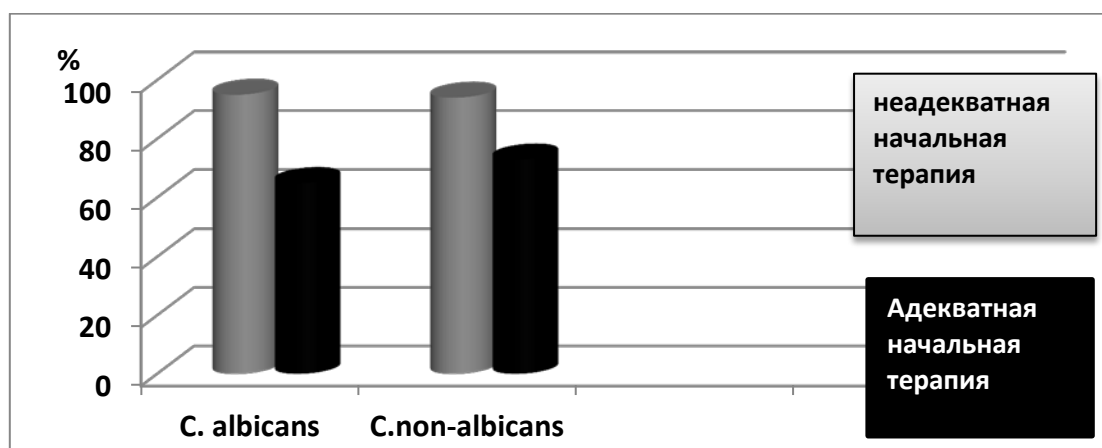


Рисунок 1 – Зависимость летальности от адекватности начальной терапии

При неадекватной начальной терапии кандидемии, вызванной *Candida albicans*, летальность составила 95%, при адекватной -65% (абсолютная разница 30%), при *C. non-albicans* – соответственно 94% и 73% (абсолютная разница 21%) ($p<0,0001$).

Позднее начало противогрибковой терапии (после 12 час от забора крови при подозрении на грибковую инфекцию) также коррелировало с высокой летальностью, при этом следует учитывать тот факт, что идентификация грибковой инфекции в крови занимала не менее 2,4 дня, а положительные результаты бактериологических исследований отмечены только в 50% проб крови [12], хотя в недавних исследованиях показана еще раз необходимость начала активного лечения кандидозной инфекции в первые 12-24 ч от начала первых симптомов. При проведении ранней терапии (<12 ч от забора крови при появлении первых симптомов и начала адекватной эмпирической терапии) общая летальность составила 11,1%, в группе пациентов с тяжестью состояния по APACHE <15 – 0, у пациентов с APACHE>15 -25,0%, при отсроченной (>12 ч) летальность составила соответственно 33,1%, 23,5% и 46% [12, 13].

В ряде работ была наглядно продемонстрирована зависимость летальности от сроков начала противогрибковой терапии после установления диагноза. При назначении адекватной терапии пациентам с кандидемией в первые 48 ч летальность составила 40%, при более позднем – 78% [14]. В группе не леченых пациентов летальность составила 77%, в группе с лечением – 30% [15]. В российском исследовании получены следующие данные: летальность в течение 30 дней после выявления кандидемии составила 49%, у получавших антимикотики-37%, без специфической терапии – 72% [16].

В недавних исследованиях [11, 13] была продемонстрирована статистически достоверная связь между сроками установления диагноза кандидемии, началом адекватной эмпирической терапии и летальностью. У пациентов с кандидемией и септическим шоком при начале адекватной терапии в первые 2 ч от развития гипотензии летальность составила 19%, в 2-12 ч – 58% и более 12 ч – 94% (рис.2).



Рисунок 2 – Зависимость летальности от времени начала лечения

Назначение неадекватной эмпирической терапии, при позднем ее начале, а также использование неверных дозировок не только повышают внутрибольничную летальность на 30%, но и удлиняют сроки госпитализации в среднем на 8 дней и почти двухкратно увеличивают затраты на лечение [17].

Одним из наиболее вероятных путей решения данной проблемы, наряду со своевременной постановкой диагноза, - применение адекватной эмпирической и превентивной противогрибковой терапии.

К сожалению, приходится констатировать, что адекватная терапия назначается своевременно только у 15-40% пациентов и во многих случаях летальный исход наступает до назначения специфического лечения [18]. Становится очевидным, что, одним из основных путей снижения летальности при грибковой инфекции у пациентов ОИТР является проведение своевременной и адекватной противогрибковой терапии.

В настоящее время при лечении пациентов с высоким риском развития инвазивного микоза (более 10%), используются **ранние терапевтические стратегии**, включающие профилактическую, эмпирическую, превентивную и этиотропную терапию (табл.3).

Таблица 3 – Лечебная тактика у пациентов с высоким риском развития инвазивных микозов [19]

Клинические признаки	Нет симптомов	Нет симптомов	Персистир. фебрильная нейтропения	Клин/радиол. признаки микоза	Клин/радиол. признаки микоза
Микологические результаты	Нет культуры грибов	Положительные биомаркеры	Нет культуры грибов	Нет культуры грибов	Положительные биомаркеры или положительные результаты микроскопии /гистопатологии
Тип лечения	Профилактика	Превентивное	Эмпирическое	Превентивное	Целенаправленное

Профилактическая терапия – назначение антимикотиков пациентам с факторами риска развития инвазивного микоза, но при отсутствии клинических признаков и лабораторных показателей присутствия данной инфекции. Профилактика инвазивного микоза у пациентов ОИТР нами была подробно изложена ранее (см. учебно-методическое пособие «Кандидозная инфекция у пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации. Часть IV. Современные методы профилактики». Здесь же уместно еще раз напомнить, что в качестве антимикотика используется флуконазол (400 мг 1 раз в сутки, более низкие дозы не использовать!!!), эффективность которого доказана в контролируемых рандомизированных исследованиях, рутинное назначение не может быть в целом рекомендовано для всех без исключения пациентов. В наибольшей степени проведение профилактики инвазивного микоза оправдано у пациентов ОИТР – с повторными перфорациями верхних отделов ЖКТ, тяжелым панкреатитом, выраженной колонизацией грибами рода *Candida* [20, 21, 22, 23, 24, 25, 26].

Эмпирическая терапия – использование антимикотиков у пациентов, имеющих факторы риска развития инвазивного микоза, клинические признаки ин-

фекционного процесса, но отсутствует лабораторное подтверждение последнего. Что касается специфических клинических признаков, то, как правило, они практически отсутствуют у пациентов при большинстве клинических форм системных микозов. В подавляющем большинстве – это лихорадка, которая не корректируется на фоне адекватной антибактериальной терапии, без микробиологического подтверждения инфекционного процесса. Назначение эмпирической противогрибковой терапии пациентам ОИТР только ориентируясь на лихорадку без поиска и всесторонней оценки факторов риска и клинических симптомов с признаками поражения отдельных органов, не может быть признанным правильным. В подтверждение сказанного следует привести результаты рандомизированного исследования, показавшие отсутствие разницы в показателях (разрешение лихорадки, отсутствие инвазивных микозов и необходимости назначения других микотиков) между эмпирической терапией флуконазолом на фоне не разрешающейся антибактериальной терапией лихорадки и плацебо [27].

Превентивная терапия – применение антимикотиков у пациентов, имеющих факторы риска и положительные результаты определения маркеров или ранних диагностических тестов (галактоманнан, 1,3-β-D- глюкан, антитела к ростовым трубкам *Candida albicans*, ПЦР, КТ) в пользу присутствия грибковой инфекции. Клинические признаки могут отсутствовать или быть неспецифическими, микробиологического подтверждения нет. Превентивная терапия у пациентов ОИТР менее распространена, чем эмпирическая и исследования ее эффективности не многочисленны [28, 29].

В настоящее время в арсенале клинициста имеется достаточно обширный класс разнообразных антимикотиков - классы азолов (**флуконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, кетоконазол**), эхинокандинов (**анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин**), полиенов (**амфотерицин В, амфотерицин В липидный комплекс**) и др., позволяющих использовать данную терапевтическую стратегию в лечебных учреждениях (табл.4).

Таблица 4 – Терапевтические стратегии у пациентов с инвазивным микозом в ОИТР [30]

Вид терапии	Показания к применению	Лекарственные средства
Профилактическая терапия	В целом не рекомендована. Эффективность доказана при отдельных клинических ситуациях	Флуконазол
Эмпирическая терапия	Шкала «Candida score» или прогностическое правило	Дезэскалационная терапия
Превентивная терапия	Определение галактоманна, 1,3-β-D-глюкана или АТ к ростовым трубкам <i>C.albicans</i>	Дезэскалационная терапия

Критерии для их эмпирического назначения противогрибковых лекарственных средств пациентам отделений реанимации и интенсивной терапии до настоящего времени остаются не определенными. Раннее инициирование противогрибковой терапии с одной стороны может уменьшить летальность и длительность госпитализации пациентов в критическом состоянии, но широко распространенное использование противогрибковых препаратов должно быть целесообразным и уравновешенным по сравнению с риском развития токсичности, высокой стоимости терапии и неизбежным возникновением резистентности. Лекарственные средства, рекомендованные ESCMID для лечения кандидемии в ОИТР, представлены в табл.5.

Таблица 5 – Антимикотики для лечения кандидемии в ОИТР [31]

Лекарственное средство	Уровень рекомендации	Качество рекомендаций
Анидулафунгин	A	I
Каспофунгин	A	I
Микафунгин	A	I
Вориконазол	B	I
Липосомальный амфотерицин В (ЛАмВ)	B	I
Флуконазол	C	I

Несмотря на неоспоримые признаки увеличения во всём мире летальности и осложнений, связанных с кандидемией и инвазивным кандидозом, оптимальные схемы диагностики и лечения всё ещё обсуждаются в медицинской литературе. Выбор антимикотика для эмпирической и превентивной терапии не вызывает трудности при наличии локальных эпидемиологических данных и соответствующих клинико-лабораторных показателей с учетом 3 фактов: 1.профилактическое применение азолов ранее; 2. нестабильность (гемодинамическая) состояния пациента; 3. высокая частота выделения не-albicans видов грибов рода *Candida* в данном стационаре.

Алгоритм начальной терапии инвазивного микоза (первая линия) у пациентов ОИТР представлен на рис.3.

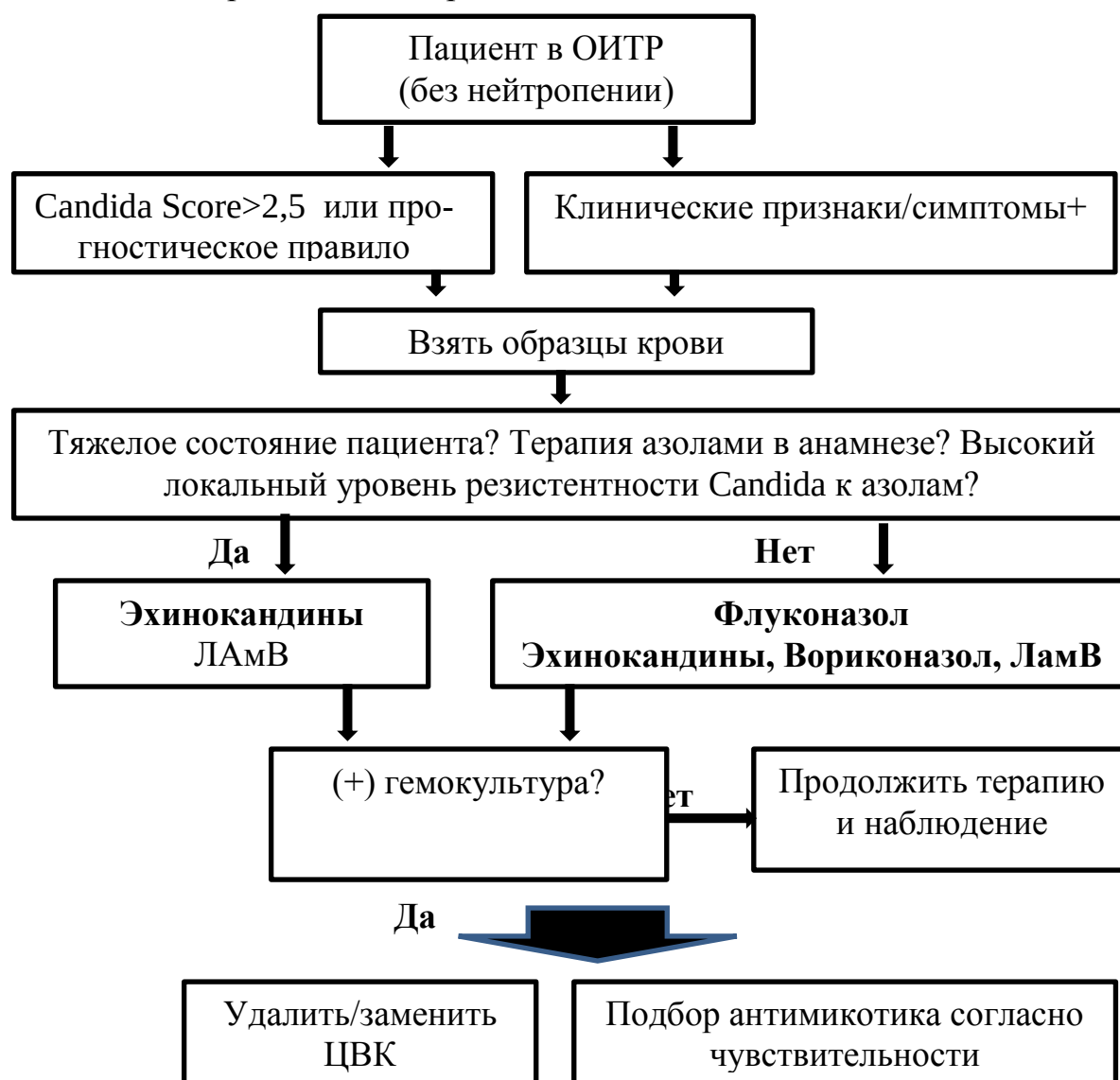


Рисунок 3 – Алгоритм начальной терапии инвазивного микоза (первая линия) у пациентов ОИТР

В случае если у пациента присутствует хоть один из названных выше факторов, то флуконазол и (в зависимости от эпидемиологических данных) вориконазол не применяются, а используется другой антимикотик. Такая стратегия носит название **деэскалационной терапии**, которая позволяет свести к минимуму риск неэффективной терапии и развитие резистентности [32, 33]. В настоящее время выбор противогрибкового средства для начальной терапии инвазивного микоза (первая линия) у пациентов ОИТР проводится между флуконазолом и эхинокандинами (при отсутствии – полиенами) и основывается на клиническом статусе.

Противогрибковая терапия, основанная на клиническом статусе.

При госпитализации пациента в ОИТР и любом подозрении на развитие кандидоза проводится оценка по шкале Candida score с подсчетом суммы баллов по следующим признакам: клиника тяжелого сепсиса – 2,038; мультифокальная колонизация -1,112; послеоперационный период – 0,997; полное парентеральное питание – 0,908. При сумме баллов более 2,5 можно говорить о развитии инвазивного кандидоза с чувствительностью метода 81% и специфичностью 74% и начале противогрибковой терапии [34].

У пациентов, находящихся в ОИТР в течение 4 и более дней, показанием для проведения противогрибковой терапии может служить и прогностическое правило Ostrosky–Zeichner основанное на учете наиболее значимых факторов риска развития грибковой инфекции, вызванной Candida - *мультифокальная колонизация* (выделение Candida из ≥ 2 областей: ротоглотка, ЖКТ, моча, трахеальный аспират (выделение Candida из ротоглотки и желудка считается колонизацией одного фокуса) или *антибиотикотерапия* (антибиотики широкого спектра или применение двух и более антибиотиков в теч. 7 дней), *обширные абдоминальные операции или панкреатит, полное парентеральное питание, острая почечная недостаточность с почечно-заместительное терапией* и их сочетание с *тяжелым сепсисом и септическим шоком* [35].

Наличие ряда клинических ситуаций в сочетании с тяжелым сепсисом и септическим шоком позволило Mensa J. et al [36] предложить следующую схему

эмпирической терапии кандидоза у пациентов отделений реанимации (рис.4).

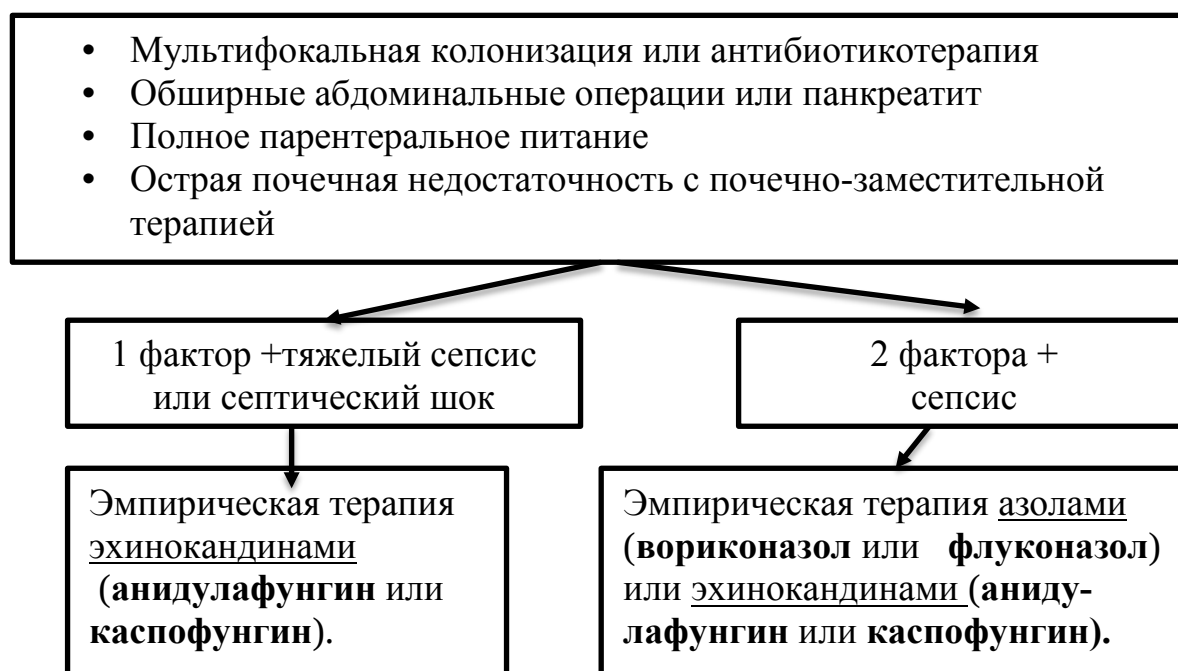


Рисунок 4 - Схема эмпирической терапии кандидоза у пациентов ОИТР

Имеются результаты клинических исследований, в которых препараты первой линии при доказанном микозе назначались на основании клинического статуса пациента [37, 38]. Разработан алгоритм лечения инвазивного кандидоза, в качестве главного критерия для выбора антимикотического препарата был предложен гемодинамический статус пациента [39].

У гемодинамически стабильных пациентов без полиорганной дисфункции **флуконазол** – достаточно обоснованный выбор для эмпирической терапии подозреваемой инвазивной инфекции, вызванной *Candida spp.* и лечения эпизодов умеренной кандидемии, диагностированной выделением грибов из крови. Выбор данного препарата основан как на микробиологических данных, так и на благоприятном профиле безопасности и низкой стоимости. Начальная доза составляет 800 мг (12 мг/кг), затем 400 мг (6 мг/кг) [32]. В исследовании, включающем 245 пациентов с кандидемией, в 195 случаях *Candida* оказалась чувствительной к флуконазолу (преимущественно относящаяся к *C.albicans*, *C.tropicalis* и *C. para-*

psilosis), в 50 случаев – выявлены флуконазол-резистентные кандиды (преимущественно *C.glabrata* и *C.krusei*) [40, 41]. Согласно результатам исследования ARTEMIS Disk в России количество флуконазол-резистентных штаммов в ОИТР достигает 24% и более 10% всех выделенных штаммов грибов рода *Candida* составляют *C.glabrata* и *C.krusei* [42]. Однако, если вероятность выделения азолрезистентных *Candida spp.* (*C.krusei*) или потенциально резистентных (*C.glabrata*) высока, что обычно подтверждается результатами микробиологического мониторинга в клинике, если пациент колонизирован азолрезистентными штаммами, или недавно подвергался терапии азолами (в течение 30 дней) в качестве профилактического лечения, использование эхинокандинов и полиенов более предпочтительно (рис.5).



Рисунок 5 - Алгоритм лечения документированного инвазивного кандидоза в ОИТР в зависимости от гемодинамического статуса пациента

Считается, что **эхинокандины** - наиболее подходящая группа препаратов для пациентов с нестабильной гемодинамикой, с симптомами тяжелого сепсиса, которым требуются агрессивная терапия препаратами широкого спектра действия с минимальной токсичностью [32], а в качестве альтернативы можно использовать липосомальные формы амфотерицина В [38]. Необходимо отметить, что данные рекомендации основаны на мнении авторитетных экспертов, описательных исследованиях и отчетах экспертных комитетов [32]. В рандомизированных исследованиях отмечен тренд в пользу эхинокандинов (**анидулафунгин** в сравнении с флуконазолом) при тяжелом состоянии пациентов – по шкале APACHE II >15 баллов, тяжелым сепсисом с ≥ 2 органами дисфункциями (дыхательной, почечной, печеночной и сердечно-сосудистой), а также у пациентов ОИТР, находящихся на ИВЛ [38, 43]. При сравнении различных дозировок анидулафунгина для лечения инвазивного микоза (50, 75 и 100 мг) как совокупный, так и клинический и микробиологический ответы имели более высокие показатели в группах больших дозировок (84, 90 и 89% соответственно) [44]. После того, как пациенты станут клинически стабильны и микробиологические тесты покажут, что возбудитель чувствителен к азолам, возможен переход в лечении на флуконазол или вориконазол (для *C. krusei* или *C. glabrata*) [36].

В 4 опубликованных исследованиях приведены результаты изучения эффективности азолов и амфотерицина В в лечении инвазивного кандидоза. Большинство пациентов, включенных в эти исследования, были без нейтропении. В 2 исследованиях [45, 46] сравнивали флуконазол, в одном – флуконазол в комбинации с амфотерицином В [47] и в одном - вориконазол и амфотерицин В с последующим переходом на флуконазол [48]. В 3 представленных исследованиях при использовании монотерапии (в 2 – флуконазол, в одном - вориконазол) не выявлено различия в клинической эффективности азоловых препаратов и амфотерицина В. Комбинация флуконазола и амфотерицина В оказалась несколько более эффективной, чем монотерапия флуконазолом [47]. На основании этих данных был сделан вывод о том, что до идентификации кандид препаратом выбора является флуконазол, за исключением случаев нейтропении и у гемодина-

мически нестабильных пациентов, где рекомендовано применение амфотерицина В.

Если у пациентов имеются критерии для назначения эмпирической терапии, представленные ранее на рис.4 или высеваются кандиды из крови, то начальная терапия проводится эхинокандинами (**анидулафунгином или каспофунгином**). Алгоритм проведения эмпирической противогрибковой терапии эхинокандинами инфекций, вызванных *Candida spp.*, представлен на рис.6.



Рисунок 6 - Алгоритм проведения эмпирической противогрибковой терапии эхинокандинами инфекций, вызванных *Candida spp.*

Согласно стратегии деэскалационной терапии начальная терапия эхинокандинами позволяет минимизировать возможную клиническую неэффективность и риск развития нежелательной резистентности. Этот выбор подтвержда-

ется и данными эпидемиологических исследований, проведенных в мире и в России, свидетельствующие о увеличении количества резистентных к флуконазолу грибов и высоким риском выделения non-albicans видов [42]. Выбор эхинокандинов оправдан и в тех случаях, когда не удастся определить вид возбудителя после начала лечения. В последующем, при получении лабораторных данных о виде и чувствительности возбудителя возможен переход на терапию азолами [32, 33].

В открытом проспективном многоцентровом клиническом исследовании изучена возможность проведения ступенчатой терапии. Клиническая эффективность монотерапии анидулафундином (200 мг в первый день, затем по 100 мг в сутки) составила 60,6%, при последующем переходе на азолы – 85,5% [49].

В рекомендациях IDSA эхинокандины рекомендованы как препараты для стартовой терапии кандидемии у взрослых пациентов без нейтропении (A I). Особенно предпочтительно назначение пациентам в тяжелом состоянии (A III), после недавнего применения азолов (A III), при инфекциях, вызванных *C.glabrata* (B III) [32].

До сих пор отсутствуют четкие указания по поводу продолжительности проведения противогрибковой терапии. Однако в большинстве исследований и практических рекомендаций продолжительность такой терапии в большинстве клинических ситуаций составляет как минимум 14 дней после первой отрицательной гемокультуры и /или разрешения клинических признаков инфекционного процесса. Для терапии кандидозного эндокардита, эндофтальмита, медиастинита или остеомиелита указываются сроки терапии от 6 месяцев и выше [32, 33, 50].

Актуальность проблемы диссеминированного кандидоза и кандидемии привела к тому, что в США была создана группа экспертов Общества инфекционных болезней, которым была поставлена задача разработать практические рекомендации по следующим клиническим вопросам:

1. Лечение кандидемии у пациентов без нейтропении?

2. Лечение кандидемии у пациентов с нейтропенией?
3. Эмпирическое лечение при подозрении развития инвазивного кандидоза у пациентов без нейтропении?
4. Эмпирическое лечение при подозрении развития инвазивного кандидоза у пациентов с нейтропенией?

На протяжении 2006-2009 г.г. группой экспертов общества инфекционных болезней Америки были выполнены исследования и разработаны практические рекомендации по лечению кандидозных инфекций [32]. При разработке рекомендаций по лечению кандидоза производилась оценка достоверности рекомендаций по результатам клинических исследований.

В 2009 году были обнародованы следующие основные рекомендации:

1. ЛЕЧЕНИЕ КАНДИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ НЕЙТРОПЕНИИ

1. Рекомендуемая начальная терапия для большинства пациентов: **флуконазол** (первоначальная доза - 800 мг [12 мг/кг], затем 400 мг [6 мг/кг] ежедневно) или эхинокандины: **анидулафунгин** (первоначальная доза 200 мг, затем 100 мг ежедневно) или **каспофунгин** (первоначальная доза 70 мг, затем 50 мг ежедневно). Причём эхинокандины (анидулафунгин или каспофунгин) должны применяться у пациентов в тяжёлом состоянии, с нестабильной гемодинамикой или пациентам, которые уже до этого получали терапию азолами. Стабильным пациентам, которые не лечились до этого азолами, рекомендуется назначение флуконазола.

2. Изменение терапии эхинокандинами на флуконазол рекомендуется для клинически стабильных пациентов, у которых культурально выделены *Candida spp.* с большой долей вероятности восприимчивости к флуконазолу (например, *C. albicans*).

3. Для кандидемии, вызванной *C. glabrata*, предпочтение отдаётся эхинокандинам (**каспофунгин** или **анидулафунгин**). Изменение терапии на **флуконазол** или **вориконазол** рекомендуется после подтверждения чувствительности к препаратам. Пациентам, которым первоначально был назначен флуконазол или

вориконазол, достигнувшем клинического улучшения, и чьи последующие культуральные исследования отрицательны, обосновано дальнейшее продолжение терапии **азолами**, вплоть до завершения терапии.

4. Для кандидемии, вызванной *C. parapsilosis*, рекомендуется назначение **флуконазола**.

5. При наличии толерантности или при наличии ограничений к применению вышеперечисленных противогрибковых препаратов – альтернативой являются **амфотерицин В** (0,5-1,0 мг/кг ежедневно) или **липосомальный амфотерицин В** (3-5 мг/кг ежедневно). Изменение терапии амфотерицином В или липосомальным амфотерицином В на **флуконазол** рекомендуется для клинически стабильных пациентов, у которых культурально выделены *Candida spp.* с большой долей вероятности восприимчивости к флуконазолу (например, *C. albicans*).

6. **Вориконазол** (400 мг [6 мг/кг] два раза в день в первые сутки, затем 200 мг [3 мг/кг] два раза в день) эффективен при кандидемии и может быть рекомендован, как понижающая пероральная терапия для кандидозов, вызванных *C. krusei* или восприимчивой к вориконазолу *C. glabrata*.

7. Рекомендуемая продолжительность терапии при кандидемии без очевидных метастатических осложнений - **2 недели** после зарегистрированного отрицательного бактериального посева крови на *Candida spp.* и разрешения симптомов, относящихся к инвазивному кандидозу. Данное положение является важным и основано на оценке клинической эффективности к окончанию внутривенной терапии и через 2 недели после терапии. Так, к окончанию терапии (10-12 дней) клиническая эффективность в исследовании анидулафунгин vs. флуконазол составила соответственно 75,6% и 60,3%, (различие 15,3%), а спустя 2 недели наблюдения 64,6% и 49,2% (различие 15, 4%) [28]. Клиническая эффективность в исследовании каспофунгин vs. амфотерицин В к окончанию терапии (10 дней) составила соответственно 73,4% и 61,7% (различие 12,7%), а спустя 2 недели наблюдения - 63,6% и 53,8% [51].

8. У всех пациентов с кандидемией – обязательное удаление или замена внутривенного катетера.

9. При выборе любого противогрибкового средства для лечения кандидемии обязательно нужно принимать во внимание доминирующие разновидности *Candida* в данной клинике, приоритетные данные чувствительности, тяжести основного заболевания и сопутствующей патологии. Раннее инициирование эффективной противогрибковой терапии в течение 24 часов после первого эпизода очень важно в успешном лечении кандидемии, что демонстрируется недавними данными, говорящими о более высоких показателях летальности среди пациентов с кандидемией, терапия которой была отсрочена [13, 52].

Флуконазол остается стандартной терапией для пациентов с кандидемией, что доказывается на основе хорошо разработанных клинических испытаний [38, 45, 47]. Этот препарат нужно считать терапией первой линии для гемодинамически устойчивых пациентов, которые не получали до этого противогрибковую профилактику азолами, и не принадлежащих к группе высокого риска поражением *C. glabrata* (пожилые пациенты, пациенты с раком и пациенты с сахарным диабетом).

Недавний анализ рандомизированных исследований показал, что из эхинокандинов только **анидулафунгин** имеет преимущество перед флуконазолом в качестве первичной терапии кандидемии [8], но большинство экспертов считают, что назначение эхинокандинов должно быть строго обосновано после тщательного изучения тяжести основного заболевания пациента, предыдущего использования азолов в качестве профилактики и вероятности флуконазолрезистентности в данном стационаре [38].

Вориконазол обладает высокой активностью против большинства разновидностей *Candida*, включая *C. krusei* [13, 46]. Значительные индивидуальные фармакокинетические различия, взаимодействие с другими лекарственными веществами и относительно высокая стоимость делают его менее привлекательным выбором для стартовой терапии кандидемии и инвазивного кандидоза. Вориконазол, оставаясь основным препаратом против аспергиллеза, заполняет важную нишу в лечении пациентов, инфицированных флуконазолрезистентными, но вориконазолчувствительными видами *C. krusei*, *C. guilliermondii*, или *C. glabrata*.

Эффективность **вориконазола** как терапия спасения (salvage therapy) у пациентов с инвазивным кандидозом и неудачей предшествующих антимикотиков (от 1 до 4 препаратов) составляет 56% [53]. Перевод пациентов с парентеральной терапии эхинокандинами или амфотерицином инфекций, вызванных *C. krusei*, *C. guilliermon-dii* или *C. glabrata*, для обеспечения необходимой длительности терапии, осуществляется на пероральную терапию вориконазолом [36].

II. ЛЕЧЕНИЕ КАНДИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ

1. Для большинства пациентов - эхинокандины: **анидулафунгин** (первоначальная доза 200 мг, затем 100 мг ежедневно) или **каспофунгин** (первоначальная доза 70 мг, затем 50 мг ежедневно) или **липосомальный амфотерицин В** (3-5 мг/кг ежедневно).

2. Для клинически стабильных пациентов (низкие баллы по шкале APACHE II) и пациентов, которые в течение предшествующих 30 суток не получали терапию азолами – **флуконазол** (первоначальная доза - 800 мг [12 мг/кг], затем 400 мг [6 мг/кг] ежедневно). В ситуации, когда желательна дополнительная терапия прикрытия - **вориконазол** (400 мг [6 мг/кг] два раза в день в первые сутки, затем 200 мг [3 мг/кг] два раза в день).

3. Для пациентов, инфицированных *C. glabrata*, наибольшее предпочтение отдаётся **эхинокандинам**; липосомальные формы амфотерицина - эффективная, но менее привлекательная альтернатива из-за высокой стоимости и достаточно высокой токсичности препарата. Для пациентов, которые уже получали вориконазол или флуконазол, и имеющие клиническое улучшение и отрицательные последующие культуральные исследования рекомендуется дальнейшее продолжение терапии **азолами**.

4. Для пациентов, инфицированных *C. krusei*, в качестве начальной терапии рекомендуется применение **эхинокандинов, вориконазола** или **липосомальных форм амфотерицина**.

5. Рекомендуемая продолжительность терапии при кандидемии без очевидных метастатических осложнений - 2 недели после последнего зарегистрированного отрицательного бактериального посева крови на *Candida* spp.,

разрешения симптомов, относящихся к инвазивному кандидозу и разрешения самой нейтропении.

6. У всех пациентов с кандидемией и нейтропенией – удаление или замена внутривенного катетера.

Кандидемия у пациентов с нейтропенией - опасная для жизни инфекция, приводящая к острому диссеминированному кандидозу, грибковому сепсису, синдрому полиорганной недостаточности и смерти, при этом диссеминированный кандидоз может проявлять себя как осложнение кандидемии у пациентов с нейтропенией, несмотря на противогрибковую терапию или профилактику.

Широкое применение флуконазола в качестве профилактики инвазивного кандидоза у пациентов с нейтропенией привело к уменьшенной терапевтической роли этого препарата в лечении данной группы пациентов.

Чрезвычайно важным фактором, влияющим на результаты лечения кандидемии у пациентов с нейтропенией, является непосредственное восстановление количества нейтрофилов во время терапии. Неликвидированная нейтропения значительно повышает риск неблагоприятного исхода заболевания [52].

III. ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ НЕЙТРОПЕНИИ.

1. Рекомендуются начальная эмпирическая терапия при подозрении на инвазивный кандидоз не отличается от терапии доказанной инфекции - **флуконазол** (первоначальная доза - 800 мг [12 мг/кг], затем 400 мг [6 мг/кг] ежедневно) или эхинокандины: **анидулафунгин** (первоначальная доза 200 мг, затем 100 мг ежедневно) или **каспофунгин** (первоначальная доза 70 мг, затем 50 мг ежедневно). Предпочтение эхинокандинам отдаётся для пациентов с тяжёлым течением основного заболевания (высокие баллы по шкале APACHE), с нестабильной гемодинамикой, и для тех пациентов, которые уже до этого получали терапию азолами или у которых высока вероятность инфицирования *C. glabrata* или *C. krusei*.

2. **Амфотерицин В** (0,5-1,0 мг/кг ежедневно) и **липосомальный амфотерицин В** (3-5 мг/кг ежедневно) являются альтернативными препаратами, но их применение ограничено из-за высокой токсичности.

3. К назначению эмпирической противогрибковой терапии нужно относиться очень осторожно и применять её целесообразно только после тщательного изучения всех факторов риска развития кандидозной инфекции, серологических методов диагностики и данных культурального исследования из анатомических областей.

IV. ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ.

1. **Липосомальный амфотерицин В** (3-5 мг/кг ежедневно), **каспофунгин** (начальная доза -70 мг, затем 50 мг ежедневно) (А-I) или **вориконазол** (400 мг [6 мг/кг] два раза в день в первые сутки, затем 200 мг [3 мг/кг] два раза в день). Альтернативные препараты - **флуконазол** (первоначальная доза - 800 мг [12 мг/кг], затем 400 мг [6 мг/кг] ежедневно) или **итраконазол** (200 мг [3мг/кг] два раза в день).

2. **Амфотерицин В** – эффективный альтернативный препарат, но следует помнить о более высокой токсичности по сравнению с липосомальным амфотерицином В.

3. **Азолы** не должны использоваться для эмпирической терапии, если они применялись до этого в качестве профилактики инвазивного кандидоза.

У лихорадящих пациентов, длительно (>10дней) находящихся в нейтропении, следует проводить количественный мониторинг галактоманнана 2 раза в неделю и компьютерную томографию легких для своевременного начала превентивной терапии инвазивного аспергиллеза [54].

В качестве критериев эффективности противогрибковой терапии могут быть: исчезновение клинических и лабораторных признаков микотического воспаления, эрадикация возбудителя из очага поражения, подтвержденная микроскопическими и культуральными исследованиями, исчезновение или регрессия радиологических (рентгенографических, компьютерно-томографических и пр.)

проявлений микоза, восстановление функциональных возможностей и трудоспособности [55].

В Российских Национальных Рекомендациях «Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии» определен выбор противогрибкового лекарственного средства в зависимости от клинической ситуации и возраста пациента (табл.6).

Таблица 6 – Выбор лекарственного средства для лечения кандидемии и инвазивного микоза [55]

Клиническая ситуация	Лек. средства и режим дозирования
Состояние пациента стабильное, не было применения азолов	Флуконазол в/венно или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут (A*)
Состояние пациента средней тяжести или тяжелое или недавнее применение азольных антимикотиков	Каспофунгин в/венно 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (A). При непереносимости или отсутствии препарата – амфотерицин В в/венно 0,6-1,0 мг/кг/сут.
Нейтропения	Вориконазол в/венно 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или п/о 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (A) Каспофунгин в/венно 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (A). Липидный комплекс амфотерицина В 3-5 мг/кг/сут (C*). При непереносимости или отсутствии препарата – амфотерицин В в/венно 0,6-1,0 мг/кг/сут.
Новорожденные	Амфотерицин В в/венно 1мг/кг/сут. (A) Флуконазол в/венно 12 мг/кг/сут (B*) Липидный комплекс амфотерицина В 3-5 мг/кг/сут (C)
Вид возбудителей не определен	Каспофунгин в/венно 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (A). При непереносимости или отсутствии препарата – амфотерицин В в/венно 0,6-1,0 мг/кг/сут.

Возбудители: <i>C.albicans</i> , <i>C.kefyr</i> , <i>C. lusitaniae</i>	Флуконазол в/венно или п/о 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут (В)
Возбудители: <i>C. parapsilosis</i>	Вориконазол в/венно 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или п/о 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (В) Липидный комплекс амфотерицина В 3-5 мг/кг/сут (С). При непереносимости или отсутствии препарата – амфотерицин В в/венно 0,6-1,0 мг/кг/сут. Если начальное применение каспофунгина сопровождалось клиническим улучшением состояния и эрадикацией возбудителя из крови, возможно продолжение его использования (В)
Возбудители: <i>C.tropicalis</i> , <i>C.glabrata</i> , <i>C.krusei</i> , <i>C.quilliermondii</i> , <i>C.famata</i> , <i>C.inconspicula</i> , <i>C.norvegensis</i>	Каспофунгин в/венно 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (В). Вориконазол в/венно 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или п/о 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (В) При непереносимости или отсутствии препарата – амфотерицин В в/венно 0,6-1,0 мг/кг/сут.

* - шкала уровня доказательности:

А – доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению;

В – относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение;

С – достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендаций, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств

Таким образом, анализ имеющейся литературы позволяет сделать вывод о том, что увеличение частоты возникновения грибковой инфекции у пациентов

отделений интенсивной терапии и реанимации, изменение ее эпидемиологии, отсутствие специфических факторов риска и клинических симптомов, а так же поздняя микробиологическая диагностика ставят всё более трудные задачи перед клиницистом при его столкновении с угрозой инвазивного кандидоза. Драматичность ситуации усугубляется тем, что критерии назначения эмпирической противогрибковой терапии в отделениях реанимации и интенсивной терапии до сих пор остаются неопределёнными. Раннее назначение противогрибковой терапии с одной стороны, может уменьшить летальность и длительность госпитализации пациентов в критическом состоянии, но, с другой стороны, широко распространенное использование противогрибковых препаратов должно быть целесообразным и уравновешенным по сравнению с риском токсичности, высокой стоимостью терапии и неизбежным возникновением резистентности. Вот почему столь актуальным на современном этапе является разработка схем профилактических мероприятий для пациентов высокого риска, алгоритмов эмпирической и превентивной терапии, развитие новых диагностических и лечебных методик и их широкое внедрение в практику с целью улучшения результатов лечения столь грозной инфекции.

Литература

1. Enoch D.A, Ludlam H.A, Brown N.M. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options // J Med Microbiol. – 2006, Vol.55. – P. 809-818.
2. Kauffman C.A. Fungal infections // Proc Am Thorac Soc. – 2005. - № 3. - P. 35-40.
3. Pagano L, Caira M, Candoni A. et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hemotologic malignancies: the SEIFEM-2004 study // Haematologica. – 2006, Vol.91.– P. 1068–1075.
4. Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.M, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study // Clin Infect Dis. - 2004, Vol.39. - P. 309-317.
5. Leleu G., Aegerter P., Guidet B. et al. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study // J Crit Care. – 2002, Vol.17. – P. 168-175.
6. Almirante B., Rodriguez D., Park B.J. et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida blood-strem infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from2002 to 2003 // J Clin Microbiol. – 2005, Vol.43. – P. 1829-1835.
7. Andes D.R. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient level. Quantitative review of randomized trials // Clin Infect Dis. – 2012, Vol.54. – P. 1110-1122.
8. Mills et al. Antifungal treatment for invasive Candida infections: a mixed treatment comparison meta-analysis // Annals of Clin Microbiol and Antimicrobials. – 2009, Vol.8. – P.8.
9. Tortorano A.M., Peman J., Bernhardt H. et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study / Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2004, Vol.23 (4). – P. 317-322.
10. Borg-von Zepelin M., Kunz L., Ruchel R. et al. Epidemiology and antifungal susceptibilities of Candida spp. To six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005 // J Antimicrob

Chemother. – 2007, Vol.60. - P. 424-428.

11. Kumar A. et al. L'adéquation de l'antibiothérapie initiale à la bactérie responsable de choc septique améliore la survie // ICAAC. – 2007, poster L-477
12. Parkins M.D., Sabuda D.M., Elsayed S., Laupland K.B. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive candida species infections // J Antimicrob Chemother. - 2007, Vol.60. – P. 613-618.
13. Morrel M., Fraser V.G., Kollef M.H. Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality // Antimicrob Agents Chemother. – 2005, Vol.49. - P. 3640-3650.
14. Nolla-Salas J., Sitges-Serre A., Leon-Gil C. et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in ICU // Intensive Care Med. – 1997, Vol.23. – P. 23-30.
15. Stotman G.J., Saphiro R., Moffa S. M. Fungal sepsis: multisite colonization versus fungaemia // Am Surg.–1994. - Vol.60.–P.107-113.
16. Климов Н.Н., Богомолова Т.С., Колб З.К. и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2002. - №1. - P.15-21.
17. Zilberberg M. D., Kollef M.N., Arhold H. et al. Inappropriate empiric antifungal therapy for candidemia in the ICU and hospital resource utilization: a retrospective cohort study // BMC Infect Dis. – 2010, Vol.10. – P.150.
18. Leon-Gil C., Leon-Regidor M.A., Nolla-Salas J., Sanchez-Jimenez M.A. Fungal infection in patients admitted to the intensive care unit // Rev Clin Esp. - 1997, Vol.197. - P. 17-28.
19. Herbrecht R., Berceanu A. b-d-Glucan Detection Test: A Step Toward Preemptive Therapy for Fungal Infections in Leukemic Patients? // Clinical Infectious Diseases. – 2008, Vol.46. – P. 886–889.
20. Garbino J., Lew D.P., Romand J.A. et al. Prevention of severe Candida infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-

- controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination // Intensive Care Med. – 2002, Vol.28. – P. 1708-1717.
21. Cruciani M., de Lalla F., Mengoli C. Prophylaxis of Candida infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis // Intensive Care Med. – 2005, Vol.31. – P. 1479-1487.
22. Shorr A.F., Chung K., Jackson W.L. et al. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta- analysis // Crit Care Med. – 2005, Vol.33. – P. 1928-1935.
23. Playford E.G., Webster A.C., Sorrell T.C. et al. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // J Antimicrob Chemother. – 2006, Vol.57. – P. 628-638.
24. Lam S.W., Eschenauer G.A., carver P.L. Evolving role of early antifungals in the adult intensive care unit // Crit Care Med. – 2009, Vol.37. – P. 1580-1593.
25. Piarroux R., Grenouillet F., Balvay P. et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients // Crit Care Med. – 2004, Vol.32. – P. 2443-2449.
26. De Waele J.J., Vogelaers D., Blot S et al. fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy // Clin Infect Dis. – 2003, Vol.37. – P. 208-213.
27. Schuster M.G., Edwards J.E., Sobel J.D. et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial // Ann Intern Med. – 2008, Vol. 149. – P. 83-90.
28. Ruping M.J., Vehreschild J.J., Cornely O.A. Antifungal treatment strategies in high risk patients // Mycoses. – 2008, Vol.51. – P. 46-51.
29. Playford E.G., Lipman J., Sorell T.C. Prophylaxis, empirical and preemptive treatment of invasive candidiasis // Curr Opin Crit Care. – 2010, Vol.16. – P. 470-474.
30. Веселов А.В. Эмпирическая, превентивная и профилактическая терапия инвазивных микозов: современное состояние //Клин микробиол антимикроб химиотер. – 2009, Том 11, №4. – С. 286-304.
31. Ulmann A.G. Guidelines for the treatment of invasive fungal infections: ESCMID

Candida guidelines 2011/2012 // Mycoses. – 2011, Vol.54. - P. 41-49.

32. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D. et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis 2009 update by the Infectious Diseases Society of America // Clin Infect Dis. – 2009, Vol.48. – P. 503-535.
33. Thursky K.A., Playford E.G., Seymour J.H. et al. Recommendations for the treatment of established fungal infections // Intern Med J. – 2008, Vol.38. – P. 496-520.
34. Leon C., Ruiz-Santana S., Saavedra P. et al. A bedside scoring system (Candida score) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization // Crit Care Med. - 2006, Vol.34. - №3. - P. 730-737.
35. Ostrosky-Zeichner L., Sable C., Sobel J., Alexander B.D. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2007, Vol.26. - P. 271-276.
36. Mensa J., Pitart C., Marco F. Treatment of critically ill patients with candidemia // Internat J Antimicrob Agents. – 2008, Vol.32, Suppl.2. - P. 93-97.
37. Rex J.H., Sobel J.D. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit // Clin Infect Dis. – 2001, Vol.32. - P. 1191-1200.
38. Reboli A.C., Rotstein C., Pappas P.G. et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis // N Engl J Med. - 2007, Vol.356. - P. 2472-2482.
39. Spellberg B.J., Filler S.G., Edwards J.E. Current treatment strategies for disseminated candidiasis // Clin Infect Dis.-2006. - Vol.42.-P. 244-251.
40. Shorr A.F., Lazarus D.R., Sherner J.H et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-albicans candidemia // Crit Care Med. – 2007, Vol. 35. – P. 1077 - 1083.
41. Chow J.F., Golan Y., Ruthazer R. et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit // Crit Care Med. – 2008, Vol.36. – P. 1993 - 1998.
42. Веселов Ф.В., Клишко Н.Н., Кречикова О.И. и др. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10 000 штаммов дрожжей: результаты

- 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России // Клин микробиол антимикроб химиотер. – 2008, Том 10. – С. 345-354.
43. Kett D.H., Shorr A.F., Reboli A.C. et al. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: Support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis // Critical Care. – 2011, Vol.15. – R.253.
44. Krause D.S., Reinhardt J., Vazquez J.A. et al. Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia //Antimicrob Agents Chemother. – 2004, Vol.48. –P. 2021-2024.
45. Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M. et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute // N Engl J Med. – 1994, Vol.331. - P. 1325-1330.
46. Anaissie E.J., Darouiche R.O., Abi-Said D. et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature // Clin Infect Dis. – 1996, Vol.23. – P. 964-972.
47. Rex J.H., Pappas P.G., Karchmer A.W. et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects // Clin Infect Dis. – 2003, Vol.36. – P. 1221-1228.
48. Kullberg B.J., Sobel J.D., Ruhnke M. et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidemia in non-neutropenic patients: a randomized non-inferiority trial // Lancet. – 2005, Vol.366. – P. 1435-1442.
49. Ruhnke M., Paiva J., Meersseman W. et al. Anidulafungin for the treatment of candidemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients // Clin Microbiol Infect. – 2012, Vol.18. – P. 680-687.
50. Oude Lashof A., Donnelly J.P., Meis J. et al. Duration of antifungal treatment and development of delayed complications in patients with candidemia // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2003, Vol.22. – P. 43-48.

51. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C. et al. Comparason of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis // N Engl J Med.- 2002, Vol.347. - P. 2020-2029.
52. Pfaller MA, Diekema D.J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem // Clin Microbiol Rev. - 2007, Vol.20. - P. 133-163.
53. Ostrosky-Zeichner L., Oude Lashof A.M., Kullberg B.J., Rex J.H. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. - 2003. - Vol.22. – P. 651-655.
54. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the infectious Diseases Society of America // Clinical Infectious Diseases. – 2008, Vol.46. – P. 327–360.
55. Климко Н.Н. Диагностика и лечение оппортунистических микозов. - Киев, 2009.

Учебное издание

Илюкевич Георгий Владимирович

КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАЦИИ.
ЧАСТЬ V. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ
Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Г.В. Илюкевич

Подписано в печать 13. 06. 2014. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,06. Уч.- изд. л. 1,57. Тираж 100 экз. Заказ 109.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.