

Адекватная эмпирическая терапия нозокомиальных грибковых инфекций у онкологических больных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии

С. Д. МИТРОХИН, И. Н. ФЕДАНКОВ, А. Ж. ХОТЕЕВ, А. А. СОКОЛОВ

Городская клиническая онкологическая больница № 62, Москва

Adequate Empiric Therapy of Nosocomial Fungal Infections in Oncological Patients in the Intensive Care Units

S. D. MITROKHIN, I. N. FEDANKOV, A. ZH. KHOTEEV, A. A. SOKOLOV

Municipal Clinical Oncologic Hospital No. 62, Moscow

Получены результаты трёхлетнего применения вориконазола, определено рациональное применение каспофунгина и микафунгина в онкологическом стационаре, разработаны критерии их применения при терапии грибковой нозокомиальной инфекции. Проведённое исследование показало хорошую клиническую и микробиологическую эффективность противогрибковых препаратов — каспофунгина и микафунгина в отношении штаммов *Candida non-albicans*.

Ключевые слова: нозокомиальные грибковые инфекции, онкологические больные.

The results of 3-year experience with voriconazole in oncologic practice are presented. Rational schemes for the use of caspofungin and mycofungin in the treatment of oncologic in patients and the criteria of their use in the therapy of fungal nosocomial infections were developed. Good clinical and microbiological efficacy of caspofungin and mycofungin against *Candida non-albicans* was shown.

Key words: nosocomial fungal infections, oncologic patients.

Введение

Нозокомиальные инфекции в последние годы привлекают к себе пристальное внимание врачей, что обусловлено их значительным ростом на фоне совершенствования технологии выхаживания, удлинения сроков пребывания больного в стационаре, применения современных терапевтических средств, изменения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Наиболее изученными с точки зрения эпидемиологии, клинических проявлений и особенностей терапии являются нозокомиальные инфекции, вызванные бактериальной флорой. Вместе с тем повсеместно отмечается рост заболеваний, вызываемых клинически значимыми грибами, прежде всего *Candida* spp.

В США частота нозокомиальных инфекций, вызванных этими патогенами, увеличилась с 2% в 1980 г. до 5% в 1986—1989 гг. [1—3].

В последующие годы этиологическая значимость грибов резко возросла, и в настоящее время

Candida spp. занимают 4-е место среди микроорганизмов, выделяемых у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и больных хирургического профиля в США, в других странах они встречаются несколько реже [1, 4, 5].

Если рассматривать видовой состав возбудителей среди грибов рода *Candida* spp., то отмечается чёткая тенденция к увеличению доли инфекции, вызванной *non-albicans* видами этого рода грибов, которая составляет на сегодня до 40% случаев [6].

Говоря о ситуации в РФ, стоит обратиться к исследованию, в котором показано, что наиболее частым возбудителем грибковой инфекции в стационарах Санкт-Петербурга была *C. albicans*, однако частота её выделения из всего пула грибов рода *Candida* составила всего 31%. На втором месте оказалась *C. parapsilosis* (24%) и на третьем месте — *C. tropicalis* и *C. glabrata* (по 11%) [1].

Если рассматривать проблему грибковой инфекции относительно онкологического стационара, то здесь ситуация еще более критическая и связано это как с самими онкологическими больными, так и с методами лечения опухолей. Развитию нозокомиальных грибковых инфекций способствуют

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 143423 Московская область, Красногорский район, п/о Степановское. Городская клиническая онкологическая больница № 62

определенные факторы риска. Одни из них вызывают иммуносупрессию, другие способствуют развитию инфекционного процесса, а часть — действуют комбинированно. Иммуносупрессия возникает на фоне применения глюкокортикоидных препаратов, химиотерапии, недостаточного питания, при наличии нейтропении и злокачественных опухолей и т. п. Развитию инфекционного процесса способствуют постоянные катетеры, наличие интубационной трубки и т. д. Большое значение имеет широкое и порой неоправданное назначение антибиотиков широкого спектра действия этой категории больных, особенно на фоне кандидоносительства, что приводит к пролиферации грибов в желудочно-кишечном тракте [3, 7, 8].

Арсенал противогрибковых препаратов, используемых в лечении инвазивных микозов, не такой обширный, как для бактериальных инфекций: амфотерицин В, липосомальный амфотерицин В, итраконазол, флуконазол, и относительно недавно появившийся на отечественном рынке фармацевтических препаратов вориконазол [3, 9—11]. Наиболее широко в антимикотической терапии используют 2 препарата — амфотерицин В и флуконазол [3, 9].

Ограниченное число противогрибковых препаратов, которые к тому же зачастую назначаются по неоправданно завышенным показаниям и бесконтрольно, привело к тому, что в настоящее время растет частота штаммов грибов, резистентных к системным антифунгальным препаратам, в том числе и к амфотерицину В [1, 10].

В этих условиях появление в клинической практике новых противогрибковых препаратов, активных в отношении большинства госпитальных штаммов клинически значимых грибов, представляет огромный интерес для клиницистов. Одними из таких лекарственных средств (ЛС) являются эхинокандины, обладающие широким спектром действия в отношении клинически значимых грибов [1, 12]. Эта группа ЛС на отечественном рынке в настоящее время представлена двумя препаратами — каспофунгином и микафунгином. Третий представитель — анидулафунгин проходит третью фазу клинических испытаний.

Ранее (в 2008 г.) мы уже проводили исследование, направленное на рациональное позиционирование антифунгального препарата из группы триазолов — вориконазола в онкологическом стационаре [13].

Цель данной работы явилось изучение результатов трёхлетнего применения вориконазола в нашей клинике, а также определение рационального позиционирования каспофунгина и микафунгина в онкологическом стационаре и разработка критериев их применения в алгоритмах терапии грибковой нозокомиальной инфекции, действующих в нашей больнице.

Материал и методы

Данная работа проводилась в течение 2012 г. и состояла из двух частей — микробиологической и клинической.

Микробиологические исследования позволили нам определить частоту выделения грибковой госпитальной флоры в каждом из клинических отделений больницы и изучить её чувствительность ко всему арсеналу антифунгальных препаратов, за исключением эхинокандинов. В исследование включались только штаммы клинически значимых грибов.

Посев клинического материала проводился по общепринятой международной схеме [8]. Идентификацию выделенных дрожжевых грибов осуществляли с использованием тест-системы «Ауксоколор» фирмы БИО-РАД Лаборатории (США). Исследование чувствительности проводили с использованием тест-системы «Фунгитест» фирмы БИО-РАД Лаборатории (США).

В качестве контроля использовался тест-штамм *Candida albicans* ATCC 10231. Всего было исследовано 445 штаммов грибов рода *Candida*.

Клиническая часть проведённого исследования заключалась в отборе пациентов, находящихся в ОРИТ, с клинико-лабораторными признаками инвазивного кандидоза (ИК), не отвечающих на стандартную антифунгальную терапию препаратами азолового ряда, в том числе и вориконазолом.

Всего в исследование было включено 90 больных с онкологической патологией головы, шеи, пищевода и нижних дыхательных путей. Из них было сформировано две группы по 45 человек. В первой группе, в случае доказанной грибковой инфекции, рефрактерной к азоловым препаратам, проводилась антифунгальная терапия каспофунгином («Кансидас»). Во второй группе при аналогичной ситуации терапия проводилась микафунгином («Микамин»).

Эффективность противогрибковой терапии оценивали по стандартным критериям в соответствии с международными требованиями [14]. Положительной клинической эффективностью мы считали случаи выздоровления и улучшения, другие критерии свидетельствовали о неэффективности терапии. Положительной микробиологической эффективностью считались случаи элиминации и предполагаемой элиминации, другие микробиологические критерии свидетельствовали о неэффективности терапии.

Результаты и обсуждение

Результаты проведённого микробиологического мониторинга представлены в табл. 1—4.

В табл. 1 представлены отделения, где чаще всего выделялись от больных с инфекционными осложнениями грибы рода *Candida*.

Как видно из данных табл. 2, основным клиническим материалом, из которого выделялись оппортунистические грибы, являлись кровь и отделяемое респираторного тракта.

При микробиологическом исследовании различного клинического материала было выделено 445 культур грибов рода *Candida*.

Из патологического материала грибы рода *Candida* в монокультуре были выделены в 303 (68%) случаях, в ассоциациях с бактериями — в 142 (32%) случаях.

Видовой состав выделенных грибов рода *Candida* представлен в табл. 3.

Как видно из представленных данных в табл. 3, в удельном весе грибов рода *Candida* преобладали штаммы *C. albicans* (76,6%); среди штаммов гри-

Таблица 1. Отделения, где чаще всего выделялись от больных грибы рода *Candida*

Отделение	Частота выделения <i>Candida</i> spp., %
Реанимации и интенсивной терапии	27,0
Химиотерапии	14,3
Торакальное	14,3
Заболеваний головы и шеи	11,8
Другие	32,6

Таблица 2. Источники выделения клинически значимых грибов у больных с нозокомиальной инфекцией

Биологический материал	Количество образцов	
	абс.	%
Кровь	160	23,9
Бронхоальвеолярный лаваж	138	20,6
Мокрота	133	19,9
Отделяемое ротоглотки	100	14,9
Раневое отделяемое	95	14,2
Другое	42	6,3
Итого	668	100

Таблица 3. Видовой состав грибов рода *Candida*, выделенных от онкологических больных с нозокомиальной инфекцией

Микроорганизмы	Количество штаммов	
	абс.	%
<i>C.albicans</i>	341	76,6
<i>C.glabrata</i>	45	10,1
<i>C.krusei</i>	32	7,5
<i>C.tropicalis</i>	18	4,0
<i>C.kefyr</i>	3	0,6
<i>C.norvegensis</i>	3	0,6
<i>Candida sake</i>	3	0,6
Всего	445	100

Таблица 4. Чувствительность (в %) к антимикотикам грибковых патогенов

Антимикотики	<i>C.albicans</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>C.krusei</i>	<i>C.tropicalis</i>
Амфотерицин В	100	100	67	100
Вориконазол	100	79	77	83
Флуконазол	90	59	46	65
Итраконазол	72	44	0	49

бов *Candida* не-*albicans* — преобладали виды *C.glabrata*, *C.krusei* и *C.tropicalis*, (удельный вес которых в этой группе составил 43,2, 30,7 и 17,3% соответственно).

Следует отметить еще и тот факт, что грибы видов *Candida* не-*albicans* выделялись в основном от больных из ОРИТ (94% случаев).

В табл. 4 представлены результаты мониторинга чувствительности выделенных грибковых патогенов от больных с нозокомиальной инфекцией к следующим антимикотикам: амфотерицину В, флуконазолу, итраконазолу и вориконазолу.

Как видно из представленной табл. 4, к амфотерицину В и вориконазолу все штаммы грибов *Candida albicans* были чувствительны, к флуконазолу и итраконазолу — 90 и 72% соответственно.

Учитывая тот факт, что в основном штаммы *C.albicans*, выделялись от больных, не нуждающихся в интенсивной терапии, то флуконазол по-

прежнему является антимикотиком 1 линии антифунгальной терапии у пациентов нашей больницы, у которых течение основного заболевания осложнилось присоединением ИК.

Иная ситуация сложилась в ОРИТ. В 94% случаев возбудителями ИК у пациентов этого отделения оказались штаммы *Candida* не-*albicans*: *C.glabrata*, *C.krusei* и *C.tropicalis*. Среди штаммов *C.glabrata* 56, 41, 21 оказались устойчивы к итраконазолу, флуконазолу и вориконазолу соответственно. И только к амфотерицину В все штаммы этого вида *Candida* демонстрировали свою чувствительность. Среди штаммов *C.krusei* 33 и 23% оказались устойчивыми к амфотерицину В и вориконазолу соответственно. Только 46 % штаммов *C.krusei* демонстрировали свою чувствительность к флуконазолу, и все они были устойчивы к итраконазолу. Среди штаммов *C.tropicalis* 51, 35 и 17% также оказались устойчивы к итраконазолу, флуконазолу и вориконазолу соответственно. Все

Таблица 5. Статистические параметры обследуемых пациентов

Основное заболевание	Пол		Средний возраст <i>M±m</i>	Форма микотической инфекции
	муж.	жен.		
Новообразования головы и шеи	15	14	61±6	Кандидоз полости рта и глотки
Новообразования пищевода	16	14	56±7	Кандидоз пищевода
Новообразования нижних дыхательных путей	16	15	67±7	Кандидозная пневмония

Таблица 6. Режим дозирования и способ введения препаратов

Название препарата	Способ введения	Дозировка	Курс лечения
Кансидас (каспофунгин)	Внутривенно	Нагрузочная доза 70 мг/сут в 1 день 50 мг/сут в последующие дни	14 дней
Микамин (микафунгин)	Внутривенно	100 мг/сут	14 дней

Таблица 7. Клиническая и микробиологическая эффективность антифунгальных препаратов

Название препарата	Клинический эффект, %	Микробиологический эффект, %
Кансидас	100	82
Микамин	100	95

штаммы этого вида *Candida* были чувствительны к амфотерицину В.

Итак, применение вориконазола в течение трёхлетнего периода в качестве препарата I линии антифунгальной терапии в ОРИТ нашего стационара [13] привело к тому, что у 23% штаммов *S.krusei*, 21% *S.glabrata* и 17% штаммов *S.tropicalis* развилась устойчивость к этому антимикотику.

Таким образом, полученные результаты локального микробиологического мониторинга не позволяют нам рекомендовать (как ранее) вориконазол в качестве базового антифунгального ЛС для эмпирической терапии онкологических больных с ИК, находящихся в ОРИТ.

Поэтому нами было проведено лечение антимикотиками из группы эхинокандинов 90 больных с признаками ИК, находящихся в ОРИТ (табл. 5).

Все пациенты были предварительно пролечены антимикотиками согласно действующим в больнице алгоритмам рациональной антимикробной химиотерапии нозокомиальной инфекции [15].

При отсутствии клинической эффективности стандартной антифунгальной терапии проводилось микробиологическое исследование и при выделении грибов рода *Candida*, устойчивых к азоловым препаратам, 45 больным (первая группа) был назначен каспофунгин (Кансидас), а другим 45 больным (вторая группа) лечение нозокомиальной грибковой инфекции проводили микафунгином (Микамин). Дозы и способ введения указанных выше лекарственных препаратов приведены в табл. 6.

Результаты проведённого клинического и микробиологического мониторинга представлены в табл. 7.

Как видно из приведённых данных, клинический эффект при 14-дневной терапии препаратами Кансидас и Микамин наблюдали у всех 90 больных из обеих групп, а микробиологический

(элиминация возбудителя) — только у 36 из группы с применением Кансидаса и у 43 пациентов из группы с применением Микамина ($p \leq 0,05$).

При анализе данных микробиологического исследования было установлено, что полученные различия в микробиологической эффективности между двумя препаратами, связаны с видом *Candida*. Так, оказалось, что после достижения клинического эффекта у пациентов, получавших антифунгальную терапию Кансидасом, продолжала персистировать *S.glabrata*, в то время как у пациентов в группе с применением Микамина, *S.glabrata* не выделялась. Для штаммов *S.krusei* и *S.tropicalis* подобной закономерности выявлено не было.

Выводы

1. Среди грибов рода *Candida*, выделяемых от больных в нашем стационаре, преобладали штаммы *S.albicans* (76,6%), среди грибов *Candida* не-*albicans* — преобладали виды *S.glabrata*, *S.krusei* и *S.tropicalis*.

2. Виды *Candida* не-*albicans* выделялись в основном от больных из ОРИТ.

3. 90% штаммов *S.albicans* были чувствительны флуконазолу.

4. Флуконазол может оставаться базовым препаратом антифунгальной терапии у пациентов нашей больницы, находящихся вне ОРИТ.

5. Применение вориконазола в течение трёхлетнего периода как базового препарата для антифунгальной терапии у пациентов ОРИТ, сопровождалось развитием устойчивости к этому антибиотику у 23% штаммов *S.krusei*, 21% штаммов *S.glabrata* и 17% штаммов *S.tropicalis*.

6. Проведённое исследование показало хорошую клиническую и микробиологическую эффективность антифунгальных препаратов из группы эхинокандинов — каспофунгина и микафунгина в отношении штаммов *Candida* не-*albi-*

cans — возбудителей нозокомиальной инфекции в ОРИТ нашего стационара.

7. Микафунгин в сравнении с каспофунгином продемонстрировал более высокий уровень микробиологической эффективности при инфицировании *C.glabrata*, что должно приводить к уменьшению частоты рецидивов ИК у больных, находящихся в ОРИТ и получающих терапию Микамином.

8. Что же касается вопроса рационального использования этих антифунгальных препаратов

в алгоритмах антимикробной терапии и профилактики нозокомиальной инфекции у больных нашего стационара, то здесь важно соблюсти принцип «минимальной достаточности».

9. С этих позиций и каспофунгин, и микафунгин должны рассматриваться как препараты первого ряда антифунгальной терапии больных с новообразованиями, находящихся в ОРИТ, у которых имеется лабораторно-клинически доказанный ИК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселов А. В. Эмпирическая терапия инвазивного кандидоза в отделениях реанимации и интенсивной терапии: современное состояние проблемы. Клинич микробиол антимикроб химиотер 2011; 13: 1: 4—18.
2. Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Гельфанд Е. Б. Кандидозная инфекция в хирургии и интенсивной терапии. Инфекц антимикроб тер 2000; 2: 1: 24—30.
3. Клясова Г. А. Микотические инфекции: клиника, диагностика, лечение. Инфекц антимикроб тер 2000; 2: 6: 184—189.
4. Bassetti M. et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. BMC Infect Dis 2006; 6: 21.
5. Tortorano A. M. 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; 23: 317—322.
6. Richardson M. D. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 5—11.
7. Дмитриева Н. В., Петухова И. Н., Иванова Л. Ф. и др. Грибковые инфекции у больных с солидными опухолями и гемобластомами. Инфекц антимикроб тер 2001; 3: 3: 92—94.
8. Митрохин С. Д., Соколов А. А. Современная микробиологическая диагностика инфекционных процессов в онкологической клинике. М.: Медицина, Шико, 2008; 120.
9. Клишко Н. Н. Диагностика и лечение кандидемии и острого диссеминированного кандидоза. Инфекц антимикроб тер 2002; 4: 1: 14—18.
10. Клишко Н. Н. Инвазивные микозы: новые возможности лечения. Инфекц антимикроб тер 2004; 6: 2: 71—76.
11. Pearson M. M., Rogers D., Cleary J. D., Chapman S. W. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. Ann Pharmacother 2003; 37: 420—432.
12. Pappas P. G. et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. Clin Infect Dis 2007; 45: 883—893.
13. Митрохин С. Д., Соколов А. А. Современные антифунгальные препараты в терапии нозокомиальных грибковых инфекций у онкологических больных. Антибиотики и химиотер 2011; 56: 1—2: 28—33.
14. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных средств / Под ред. Т. R. Veam, D. N. Gilbert, С. M. Kunin. Пер. с англ. Смоленск, 1996: 15—40.
15. Митрохин С. Д. Антимикробная химиотерапия внутрибольничных инфекций в онкологическом стационаре: Учебное пособие. / С. Д. Митрохин, А. Ю. Миронов, Г. Г. Харсеева, Ростов-на-Дону: ГОУ ВПО РостГМУ. 2011; 73.