

УДК 615.282.035+616-053.31-085.282

Профилактическое и эмпирическое использование антифунгальных препаратов у новорожденных

А.С. Колбин¹, Д.О. Иванов¹, Н.П. Шабалов¹, В.А. Любименко²,
О.И. Карпов³, Н.Н. Климко⁴

¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

² Детская городская больница №1, Санкт-Петербург, Россия

³ Институт фармакологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Цель настоящего исследования – анализ данных литературы по эффективности и безопасности профилактического и эмпирического использования антимикотиков у новорожденных. Было проанализировано 37 опубликованных на июнь 2003 г. сообщений, посвященных различным аспектам использования антимикотиков у новорожденных. Из них 5 представляют клинические исследования по использованию антифунгальных препаратов у новорожденных с целью профилактики или эмпирической терапии инвазивного кандидоза, из них 3 – проспективные рандомизированные контролируемые исследования и 2 – проспективные описательные исследования. Одно сообщение представляло собой метаанализ. Проведенный анализ показал, что у новорожденных с низкой массой

тела при рождении и недоношенных флуконазол является единственным препаратом, который может использоваться для профилактики инвазивного кандидоза. Однако остаются нерешенными как минимум четыре вопроса: четко не определен препарат выбора для эмпирической антифунгальной терапии у недоношенных; не установлена оптимальная доза флуконазола для проведения первичной профилактики инвазивного кандидоза; отсутствуют четкие рекомендации по длительности использования антимикотиков с профилактической целью; не установлены однозначные критерии назначения антимикотиков.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенные, инвазивный кандидоз, профилактика, эмпирическая терапия, флуконазол.

Prophylactic and Empirical Use of Antifungals in Neonates

A.S. Kolbin¹, D.O. Ivanov¹, N.P. Shabalov¹, V.A. Lyubimenko², O.I. Karpov³, N.N. Klimko⁴

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

² City Child's Hospital No. 1, Saint-Petersburg, Russia

³ Institute of Pharmacology, Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Saint-Petersburg Medical Academy for Postgraduate Education, Saint-Petersburg, Russia

Контактный адрес:

Алексей Сергеевич Колбин

Кафедра аллергологии и клинической фармакологии
ФПК и ПП СПбГПМА

198096, Санкт-Петербург, пр. Стачек, 71, кв. 13

Тел.: 812 1354981. Эл. почта: Alex_Kolbin@mail.spbnit.ru

The aim of this study was to review published data on efficacy and safety of prophylaxis and empirical therapy with antifungals in neonates. We have found 37 reports on use of antimycotics in neonates, which had been published by June 2003. Of 37 reports 5 were clinical trials of antifungals for prophylaxis and

empirical therapy of invasive candidiasis in neonates: 3 were prospective randomized controlled studies and 2 were prospective descriptive studies. One report represented meta-analysis. Fluconazole was shown to be a single drug that can be used for prophylaxis of invasive candidiasis in preterm and low-birth-weight infants. However, at least four problems remain unresolved: drug of choice for the empirical antifungal treatment of invasive mycoses in neonates

and optimal dose of fluconazole for primary prophylaxis of invasive candidiasis have not so far been determined; there are no clear recommendations on duration of antifungal prophylaxis; groups of neonatal patients at risk for invasive candidiasis have not yet been defined.

Key words: neonates, preterm infants, invasive candidiasis, prophylaxis, empirical therapy, fluconazole.

Введение

Оппортунистические грибковые инфекции являются частым осложнением у недоношенных и новорожденных с низкой массой тела при рождении [1–6]. При этом они характеризуются тяжелым течением и высокой летальностью. Так, по данным ряда авторов, инвазивные грибковые инфекции в 25–60% случаев приводят к летальному исходу у недоношенных новорожденных [7–10]. В связи с этим применение антимикотиков у этой категории пациентов становится крайне актуальным.

В то же время сведения по использованию антифунгальных препаратов у новорожденных крайне ограничены, а единичные публикации по результатам их применения не всегда соответствуют принципам доказательной медицины.

Цель настоящего исследования – анализ имеющейся литературы по эффективности и безопасности применения антимикотиков у новорожденных.

Материалы и методы исследования

Аналізу были подвергнуты исследования эффективности профилактики инвазивного кандидоза и эмпирической противогрибковой терапии у новорожденных. Была использована база данных «MEDLINE» (с 1980 г. по май 2003 г.). Поиск информации осуществлялся по следующим ключевым словам: random, control, blind, clinical trial, placebo, fungal, candidiasis, neonatal, preterm infant, very low birth weight в сочетании со словами: amphotericin B, amvisome, fluconazole, itraconazole. В анализ литературы также были включены материалы General Meetings of the American Society for Microbiology (с 1990 по 2001 гг.), European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (с 1995 по 2001 гг.), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Neonatal Review (опубликованные на июнь 2003 г. исследования), международных консенсусов (1997; 2002 гг.), The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (1994, 1999, 2001, 2003 гг.).

Критерии включения в обзор

В анализ вошли все клинические исследования по оценке эффективности первичной профилактики инвазивного кандидоза и эмпирической противогрибковой терапии у новорожденных.

Критерии исключения из обзора

В анализ не вошли исследования по использованию антимикотиков у новорожденных при орофарингеальном и вульвовагинальном кандидозе. Также не включались исследования по лечению подтвержденного инвазивного кандидоза.

Анализируемые данные

Для последующего анализа в базу данных внесены следующие характеристики клинических исследований: дизайн исследования, количество включенных пациентов, лекарственные средства (ЛС), показания к их назначению, доза, кратность и длительность приема ЛС, критерии эффективности использования ЛС, частота нежелательных реакций, летальность. Для оценки степени достоверности полученной информации использовались предложенные М. Eccles и соавт. категории: Ia – результаты метаанализа рандомизированных контролируемых исследований; Ib – результаты как минимум одного рандомизированного контролируемого исследования; IIa – результаты как минимум одного контролируемого не рандомизированного исследования; III – результаты описательных исследований (сравнительных, корреляционных, типа «случай–контроль»); IV – оценки экспертных комитетов или мнение ведущих специалистов [11].

Результаты исследования

Обнаружено 37 опубликованных на июнь 2003 г. сообщений, посвященных различным аспектам использования антимикотиков у новорожденных. При этом 5 были представлены в виде клинических исследований применения антифунгальных препаратов у новорожденных с целью профилактики или

эмпирической терапии инвазивного кандидоза, из них 3 – в виде проспективных рандомизированных контролируемых исследований и 2 – в виде проспективных описательных исследований [12–16].

Нами был найден один метаанализ исследований эффективности профилактики инвазивного кандидоза у недоношенных [17]. Также было обнаружено 6 сообщений, представляющих собой обзорные статьи по использованию антимикотиков, и 3 сообщения, посвященных исследованиям фармакокинетики противогрибковых препаратов у новорожденных [1, 6, 8, 10, 18–22]. В анализ не вошло 21 исследование направленной терапии подтвержденных и предполагаемых инвазивных микозов у новорожденных.

Таким образом, в период с 1980 по 2000 гг. было проведено 5 клинических исследований по применению антимикотических препаратов у новорожденных с целью профилактики или эмпирической терапии инвазивного кандидоза.

Из представленных в табл. 1 данных видно, что наибольшее количество исследований применения антимикотиков у новорожденных проводилось с начала 2000-х гг. По дизайну проводимые клинические исследования были как рандомизированные, так и не рандомизированные. Исследования в группе новорожденных в основном включали недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении (<1500 г). Общее число пациентов составило 966 детей. В 4 из 5 представленных исследований антимикотики назначались с целью профилактики инвазивного кандидоза и только в 1 – в качестве эмпирической противогрибковой терапии (табл. 2). Основными критериями эффективности профилактики являлись: уменьшение частоты колонизации слизистых оболочек ЖКТ и частота развития инвазивного кандидоза на фоне использования антимикотика. В 4 исследованиях регистрировалась частота

та нежелательных реакций как критерий эффективности использования антимикотиков (определяли степень активности печеночных ферментов). В 2 исследованиях оценивалось также влияние применения антимикотиков на частоту летальных исходов.

Наиболее часто используемым препаратом при проведении клинических исследований у недоношенных и новорожденных с низкой массой тела при рождении был флуконазол в суточной дозе 3–6 мг/кг. Во всех исследованиях основным путем введения был внутривенный. В двух исследованиях, включавших группу плацебо, была показана достоверно более высокая эффективность использования флуконазола с точки зрения снижения степени колонизации ЖКТ *Candida* spp. (OR=0,15; 95% ДИ – 0,1–0,2). Также при использовании флуконазола в двух исследованиях [15, 16] была продемонстрирована достоверно более низкая частота летальных исходов по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо ($p<0,05$) (табл. 3).

Обсуждение результатов исследования

С конца 1980-х гг. значение грибковых инфекций у новорожденных возросло. Во многом этому способствовали успехи неонатологии, а именно выживание глубоко недоношенных новорожденных. По данным ряда авторов, частота инвазивного кандидоза у новорожденных с массой тела менее 1500 г составляет от 9 до 16% [23, 24], в то время как частота инвазивного кандидоза у новорожденных с массой тела при рождении более 2500 г, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, составляет всего 0,6% [25]. Учитывая высокую летальность, связанную с инвазивным кандидозом в группе недоношенных, эффективное и рациональное применение антимикотиков является одним из определяющих факторов терапии у этой группы паци-

Таблица 1. Клинические исследования использования антимикотиков у новорожденных

Ссылка	Год публикации	Дизайн исследования	Категория пациентов	Число пациентов
Sims M.E., et al. [12]	1988	Проспективное не рандомизированное контролируемое	Недоношенные с очень низкой массой тела при рождении	67
Wainer S., et al. [13]	1992	Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое	Новорожденные на ИВЛ и новорожденные с низкой массой тела при рождении	600
Chapman R.L., et al. [14]	2000	Проспективное не рандомизированное контролируемое	Недоношенные с низкой массой тела при рождении	96
Kaufman D., et al. [15]	2001	Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое	Недоношенные с экстремально низкой массой тела при рождении	100
Kicklighter S.D., et al. [16]	2001	Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое	Недоношенные с очень низкой массой тела при рождении	103

Таблица 2. Показания к назначению и критерии эффективности использования антимикотиков у новорожденных

Ссылка	Показания	Критерии эффективности
Sims M.E., et al. [12]	Профилактика инвазивного кандидоза	Уровень колонизации, частота развития инвазивного кандидоза
Wainer S., et al. [13]	Те же	Те же
Chapman R.L., et al. [14]	Эмпирическая терапия инвазивного кандидоза	Купирование гипертермии, частота развития инвазивного кандидоза, частота нежелательных реакций
Kaufman D., et al. [15]	Профилактика инвазивного кандидоза	Уровень колонизации, частота развития инвазивного кандидоза, частота нежелательных реакций, летальность
Kicklighter S.D., et al. [16]	Те же	Те же

ентов [6, 18]. Однако практика использования противогрибковых препаратов не всегда соответствует принципам доказательной медицины.

Основные положения концепции доказательной медицины опубликованы в 1992 году [26]. В основе их лежит идеология использования результатов адекватно проведенных клинических исследований. В настоящее время существует несколько видов исследований, основные характеристики которых изложены в отечественных и зарубежных руководствах. Большинство авторов сходятся в том, что рандомизированные контролируемые исследования являются «золотым стандартом». Однако полученные результаты должны оцениваться очень тщательно. Считается, что лучшим источником информации являются систематические обзоры, а точнее количественные систематические обзоры – метаанализы нескольких рандомизированных исследований [27, 28].

Учитывая актуальность вышеизложенной проблемы, нами был проведен анализ результатов использования антимикотиков для профилактики и эмпирической терапии инвазивного кандидоза у недоношенных новорожденных. В анализ не были включены данные об эффективности профилак-

ки/лечения орофарингеального кандидоза. Это связано с тем, что для данной формы кандидоза имеются свои специфические критерии эффективности [29]. Также не анализировались данные по подтвержденным случаям инвазивного кандидоза, так как критерии постановки диагноза различаются у разных авторов и, более того, не всегда соответствуют принципам доказательной медицины [30].

В ходе проведенного анализа исследований эффективности профилактики и эмпирической терапии инвазивного кандидоза у новорожденных было выявлено, что только одно исследование соответствует Ia степени достоверности, то есть является метаанализом двух рандомизированных исследований [17]. Около 60% опубликованных клинических исследований соответствует Ib степени достоверности, т.е. они являются контролируруемыми рандомизированными исследованиями.

Все клинические исследования по эффективности профилактики инвазивного кандидоза и эмпирической противогрибковой терапии у новорожденных проводились в группе недоношенных детей с низкой (<2500 г) и очень низкой массой тела при рождении (<1500 г).

Таблица 3. Эффективность антимикотиков при профилактическом применении у новорожденных

Ссылка	Препарат	Доза, мг/кг/сут	Длительность терапии, дни	Эффективность, %
Sims M.E., et al. [12]	Нистатин vs плацебо	Местно	До 7 дня после экстубации	12/44
Wainer S., et al. [13]	Миконазол vs плацебо	Местно	Н.д.	19,5/36,2
Chapman R.L., et al. [14]	Флуконазол vs амфотерицин В	6/0,5	10/10	Н.д.
Kaufman D., et al. [15]	Флуконазол vs плацебо	3	42	78/40
Kicklighter S.D., et al. [16]	Флуконазол vs плацебо	6	28	84,9/54

Примечание. Н.д. – нет данных.

Основным показанием к использованию системных антимикотиков у недоношенных и новорожденных с низкой массой тела при рождении является профилактика инвазивного кандидоза. Наиболее часто используемым препаратом выбора при проведении как рандомизированных, так и не рандомизированных исследований является системный триазол первого поколения – флуконазол. Основным критерием эффективности профилактического использования системных антимикотиков является частота колонизации слизистых оболочек ЖКТ. Действительно, уже с середины 1970-х гг. одним из факторов риска развития инвазивного кандидоза у новорожденных с низкой массой тела при рождении и недоношенных стали считать колонизацию слизистых оболочек ЖКТ [31]. В настоящее время Cochrane Neonatal Review Group на первое место среди факторов риска развития инвазивного кандидоза ставит колонизацию ЖКТ грибами рода *Candida* [6, 17].

Кроме того, что флуконазол продемонстрировал высокую микробиологическую и клиническую эффективность, этот препарат обладает еще неоспоримым преимуществом перед другими антимикотиками – низкой частотой нежелательных реакций. Проведенный анализ показывает, что у новорожденных с низкой массой тела при рождении и недоношенных флуконазол является единственным препаратом, который может быть использован для профилактики инвазивного кандидоза. Это особенно важно, учитывая, что при назначении этого антимикотика отмечается достоверное снижение частоты летальных исходов. Однако нельзя забывать о том, что он обладает недостаточной активностью в отношении, по крайней мере, двух возбудителей инвазивного кандидоза – *C. glabrata* и *C. krusei* [32].

Остается актуальным вопрос дозирования системных антимикотиков у детей первого года жизни. Как минимум два исследования, посвященных изучению фармакокинетических характеристик флуконазола, были проведены у новорожденных [21, 22]. Показано, что объем распределения и клиренс флуконазола у детей в целом выше, чем у взрослых. Однако у новорожденных (до 4 нед) экскреция флуконазола происходит медленнее, по сравнению с взрослым организмом. В связи с этим в первые

2 нед жизни препарат вводят внутривенно каждые 72 ч, затем на третьей и четвертой неделе жизни переходят на режим введения каждые 48 ч. С пятой недели жизни рекомендуется начинать использовать системный антимикотик каждые 24 ч, то есть так же как и у взрослых. Следует отметить, что в проанализированных нами исследованиях рекомендуемые «оптимальные» дозы препарата значительно различались и варьировали от 3 до 6 мг/кг/сут.

Что касается амфотерицина В, то в конце 1980-х гг. было опубликовано исследование фармакокинетики амфотерицина В у новорожденных, которое показало, что данный препарат может быть использован у новорожденных в тех же дозах, что и у взрослых (0,8–1 мг/кг/сут) [33].

Таким образом, обзор литературы по использованию антимикотиков у новорожденных показал, что остаются нерешенными как минимум четыре вопроса. Во-первых, не определен препарат выбора для эмпирической противогрибковой терапии у недоношенных. Во-вторых, не установлена оптимальная доза флуконазола для проведения первичной профилактики инвазивного кандидоза. В-третьих, отсутствуют четкие рекомендации по длительности использования антимикотиков с целью профилактики. Наконец, в-четвертых, отсутствуют критерии назначения, а точнее – не определены группы риска развития инвазивного кандидоза среди недоношенных новорожденных.

Рекомендации, которые могут быть предложены, исходя из анализа литературы:

- первичная профилактика инвазивного кандидоза должна проводиться у новорожденных с высоким риском развития инфекции, к которым относятся, прежде всего, недоношенные с гестационным возрастом менее 32 нед или массой тела при рождении <1500 г;
- препаратом выбора для первичной профилактики инвазивного кандидоза следует считать триазол первого поколения – флуконазол (парентеральное введение);
- рекомендуемая кратность введения флуконазола: первые 2 нед жизни – каждые 72 ч; на третьей и четвертой неделе – каждые 48 ч; на пятой и шестой неделе – каждые 24 ч.

Литература

1. Hageman J.R., Stenskle J., Keuler H., Randall E. Candida colonization and infection in very low birth weight infants. *J Perinatol* 1985;6:251-4.
2. Baley J.E., Kliegman R.M., Boxerbaum B., Fanaroff A.A.

Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1986;78:225-32.

3. Самсыгина Г.А. Кандидоз новорожденных и детей раннего возраста. Пособие для врачей. М.: Изд-во Минздрава РФ; 1996.

4. Пронина Е.В. Висцеральные и системные формы кандидоза у детей раннего возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб; 1996.
5. Романюк Ф.П. Микозы у детей, вызываемые условно-патогенными грибами: Автореф. дис. д-ра. мед. наук. СПб; 1998.
6. Saiman L., Ludington E., Pfaller M., et al. Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319-24.
7. Stoll B.J., Gordon T., Korones S.B. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development neonatal research network. *J Pediatr* 1996;129:63-71.
8. Lee B.E., Cheung P., Robinson J.L., et al. Comparative study of mortality and morbidity in premature infants (<1250 g) with candidemia or candidal meningitis. *Clin Infect Dis* 1998;27:559-65.
9. El-Masry F.A., Neal T.J., Subhedar N.V. Risk factors for invasive fungal infection in neonates. *Acta Paediatr* 2002;91:198-202.
10. Leibovitz E. Neonatal candidosis: clinical picture, management controversies and consensus, and new therapeutic options. *J Antimicrob Chemother* 2002;49 (Suppl 1):69-73.
11. Eccles M., Freemantle N., Mason J. North of England evidence based guidelines development project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. *Br Med J* 1998;316:1232-5.
12. Sims M.E., Yoo Y., You H., et al. Prophylactic oral nystatin and fungal infections in very-low-birth weight infants. *Am J Perinatol* 1988;5:33-6.
13. Wainer S., Cooper P.A., Funk E., et al. Prophylactic miconazole oral gel for the prevention of neonatal fungal rectal colonization and systemic infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:713-6.
14. Chapman R.L., Faix R.G. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:822-7.
15. Kaufman D., Boyle R., Hazen K.C., et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001;345:1660-6.
16. Kicklighter S.D., Springer S.C., Cox T., et al. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 2001;107:293-8.
17. McGuire W., Clerihew L., Austin N. Prophylactic intravenous antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software; 2003.
18. Chapman R.L. Candida infections in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:97-102.
19. Kicklighter S.D. Antifungal Agents and Fungal Prophylaxis in the Neonate. *Neo Reviews* 2002;3:249-55.
20. Neely M.N., Schreiber J.R. Fluconazole prophylaxis in the very low birth weight infant: not ready for prime time. *Pediatrics* 2001;107:404-5.
21. Saxen H., Hoppu K., Pohjavuori M. Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first two weeks of life. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:269-77.
22. Wenzl T.G., Schefels J., Hornchen H., Skopnik H. Pharmacokinetics of oral fluconazole in premature infants. *Eur J Pediatr* 1998;157:661-2.
23. Friedmans S., Richardson S.E., Jacobs S.E., Opbien K. Systemic Candida infection in extremely low birth weight infants: short term morbidity and long-term neurodevelopmental outcome. *Eur J Pediatr* 2000;19:499-505.
24. Rowen J.L., Tate J.M. Management of neonatal candidiasis. *Eur J Pediatr* 1998;17:1007-11.
25. Gerard P., Rabalais M.D., Tamisha D., et al. Invasive candidiasis in infants weighing more than 2500 grams at birth admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:348-52.
26. Evidence-based medicine working group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;258:2420-5.
27. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. М.; 2000.
28. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера; 1998.
29. Worthington H.V., Clarkson J.E., Eden O.B. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software; 2003.
30. Ascoglu S., Rex J.H., Pauw B., et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
31. Xanthou M., Valassi-Adam E., Kintsonidou E., Matsaniotis N. Phagocytosis and killing ability of *Candida albicans* by blood leukocytes of healthy term and preterm babies. *Arch Dis Child* 1975;50:72-5.
32. Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A., editors. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 33rd ed. Hyde Park (VT): Antimicrobial Therapy, Inc; 2003.
33. Koren G., Lau A., Klein J., et al. Pharmacokinetics and adverse effects of amphotericin B in infants and children. *J Pediatr* 1988;113:559-63.