

УДК 615.282.03-085

Эмпирическая терапия инвазивного кандидоза в отделениях реанимации и интенсивной терапии: современное состояние проблемы

А.В. Веселов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Высокая распространенность *инвазивного кандидоза* (ИК) в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) является одной из наиболее значимых проблем медицинской микологии и современной медицины в целом. Более 10% всех случаев инфекций в ОРИТ обусловлено грибами рода *Candida*. Инфекции, вызванные грибами рода *Candida*, связаны с высокими показателями смертности, в том числе и у пациентов в ОРИТ. Высокие показатели атрибутивной летальности и смена эпидемиологии возбудителей ИК требуют четкого подхода со стороны клинициста в отношении выбора адекватных препаратов, прежде всего для эмпирической терапии. В настоящее время препараты выбора для эмпирической терапии

ИК в ОРИТ ограничены эхинокандинами и азолами. Принимая во внимание важность использования стратегии деэскалационной терапии, эхинокандины в подавляющем большинстве случаев являются препаратами первой линии, учитывая их хороший профиль безопасности и сохраняющуюся высокую фунгицидную активность в отношении грибов рода *Candida*.

В данном обзоре представлены основные подходы к выбору противогрибковых препаратов для эмпирической терапии ИК у пациентов в ОРИТ.

Ключевые слова: *Candida*, инвазивный кандидоз, ОРИТ, антимикотики, эмпирическая терапия

Empiric Therapy of Invasive Candidiasis in Intensive Care Units: Current State of Problem

A.V. Veselov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

The high prevalence of *invasive candidiasis* (IC) in *intensive care units* (ICU) is one of the major problems of medical mycology and the modern medicine in general. More than 10% of all infections in ICU are caused by *Candida* spp. Infections caused by *Candida* species are associated with the high mortality, including patients in ICUs. The high rates of attributive mortality and the changing epidemiology of IC causative agents requires the precise approaches from clinicians for selecting of

adequate antifungal agents first of all for the empiric therapy. For today the antifungal agents for the therapy of IC in ICU are limited to echinocandins and azole antifungals. Taking into account the importance of de-escalation therapy strategy, echinocandins in the majority of cases are the preparations of choice, because of their good tolerability profile and retaining high fungicidal activity against *Candida* spp.

The major approaches for selecting antifungal agents for the empiric therapy of IC in ICU patients are presented in the current article.

Key words: *Candida*, invasive candidiasis, ICU, antimycotics, empiric therapy.

Контактный адрес:

Александр Валерьевич Веселов

Тел.: (4812) 45 06 02

Эл. почта: Alex.Veselov@antibiotic.ru

Введение

Большое число пациентов с тяжелой комплексной патологией имеют шанс на выживание, проводя значительную часть времени в *отделениях реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ). Это касается не только пациентов с нарушениями иммунного статуса, но и больных с изначально нормальной функцией иммунной системы, но которая подвергается в дальнейшем влиянию применяемых у пациентов комплексных терапевтических и хирургических вмешательств. Необходимо подчеркнуть, что среди всех пациентов без первичных или вторичных нарушений иммунного статуса наибольший риск развития *инвазивных микозов* (ИМ) вообще и *инвазивного кандидоза* (ИК) в частности отмечен у пациентов с хирургической патологией, находящихся в ОРИТ [1].

Более 10% всех случаев инфекций в ОРИТ обусловлено грибами рода *Candida*, при этом, безусловно, большинство представлено нозокомиальными формами инфекций [2]. Однако это число, скорее всего, занижено, так как минимум у 4% пациентов, умерших в ОРИТ, обнаруживаются признаки ИМ при аутопсии [3]. Следует помнить, что само по себе пребывание в ОРИТ ≥ 4 дней является независимым фактором риска развития инфекции, вызванной *Candida spp.* [4].

К сожалению, несмотря на неуклонный рост частоты встречаемости ИК среди пациентов ОРИТ общего профиля, сохраняется недооценка роли ИК врачами различных специальностей, в том числе и работающих в ОРИТ. Более того, очень часто диагноз ИК рассматривается врачами как «диагноз исключения», т.е. в тех ситуациях, когда исчерпаны лечебно-диагностические мероприятия, а состояние пациента остается без изменений или прогрессивно ухудшается.

Такая ситуация еще в большей степени является неприемлемой, поскольку системные инфекции, вызванные грибами рода *Candida*, связаны с высокими показателями смертности, особенно у пациентов в ОРИТ [5]. Совокупные показатели смертности у данной категории больных составляют от 40 до 75%, при этом атрибутивная летальность при кандидемии достигает 40% [6].

В последние годы наблюдается отчетливая смена возбудителей ИК. Если раньше до 80–90% всех случаев кандидемии было обусловлено *C. albicans*, то теперь все чаще стали отмечаться случаи инфекций, вызванные не-*albicans* видами грибов рода *Candida*, при этом в отдельных стационарах их частота превышает 50–60%. Говоря в целом, примерно половина всех зарегистрированных случаев кандидемии

в настоящее время вызывается не-*albicans* видами [7, 8]. При этом существует целый ряд публикаций, данные которых однозначно свидетельствуют о более плохом прогнозе при выделении этих видов в сравнении со случаями, обусловленными *C. albicans* [9]. Возможно, что такая смена этиологической картины во многом связана с избыточным и неконтролируемым применением ранних азолов, прежде всего флуконазола, для профилактики, особенно при использовании неэффективных низких доз и некачественных генериков, которыми изобилует в настоящее время фармацевтический рынок.

Для терапии ИК в ОРИТ долгое время было доступно только два препарата – обычный *амфотерин В* (АмВ) и появившийся позже флуконазол. Изменение эпидемиологии возбудителей ИК и показателей их чувствительности к ранее применявшимся препаратам, прежде всего к азолам, а также особенности профиля безопасности требуют исключительно взвешенного подхода при выборе препарата для эмпирической терапии. Альтернативой в данной ситуации, безусловно, являются эхинокандины. Обладая высокой фунгицидной активностью в отношении подавляющего большинства штаммов грибов рода *Candida* и хорошим профилем безопасности, данные препараты, по сути, представляют единственную альтернативу для эффективной и безопасной терапии ИК в условиях ОРИТ.

Эпидемиология ИК в ОРИТ

За последние десятилетия инфекции крови, обусловленные *Candida spp.*, стали одной из значимых проблем нозокомиальных инфекционных заболеваний, что связано с прогрессирующим ростом популяции пациентов, подверженных риску развития инфекций такого рода [10, 11]. Пациенты в ОРИТ, и прежде всего пациенты с хирургической патологией, составляют, по разным данным, от одной трети до половины всех случаев ИК и кандидемии [12, 13]. Эпидемиология кандидемии в условиях ОРИТ достаточно многогранна и характеризуется региональными и временными различиями, отражая, в частности, особенности профиля пациентов, инфекционный контроль и стратегию применения антимикробных препаратов, а также трудности в диагностике форм ИК, не сопровождающихся кандидемией.

Однако можно указать на некоторые схожие эпидемиологические черты. Грибы рода *Candida spp.* в настоящее время занимают четвертое место по частоте среди возбудителей нозокомиальных инфекций кровотока в ОРИТ США [14, 15], в других странах они встречаются несколько реже [16–

19]. Встречаемость кандидемии, если говорить о популяции пациентов в ОРИТ в целом, составляет приблизительно 2 случая на 1000 госпитализаций – (5–10)/10000 пациент-дней) [20, 21]. В других регионах или стационарах другого профиля эти показатели могут быть выше. Другие формы ИК встречаются примерно в 1–2% всех госпитализаций в ОРИТ [22].

В то время как значимое увеличение частоты встречаемости кандидемии было отмечено в 80–90-х гг. прошлого века, ряд недавних исследований показал, что отмечается стабильно продолжающийся рост частоты кандидемий, начиная с 2000 г. [23–25]. Вариабельность в распределении возбудителей среди грибов рода *Candida* spp. также четко отмечается и в зависимости от географических особенностей. Четкая тенденция в превалировании доли случаев инфекции, вызванной не-*albicans* видами грибов рода *Candida*, в частности среди пациентов с онкогематологическими заболеваниями, не столь однозначна среди пациентов ОРИТ. Несмотря на то, что существенное увеличение доли не-*albicans* видов *Candida* spp., выделяемых при кандидемии у больных в ОРИТ, отмеченное в США в течение 90-х гг. прошлого века, последние многоцентровые исследования указывают на продолжающееся доминирование *Candida albicans* как возбудителя кандидемии в ОРИТ, частота выделения которой может достигать 60% [26–28].

Взаимосвязь между применением азолов и риском выделения *C. glabrata* или других не-*albicans* видов *Candida* spp., указывающая на потенциальное снижение чувствительности к азолам, хотя и правдоподобна, представляется не столь однозначной. Исследования, которые оценивали влияние применения флуконазола, привели к противоречивым результатам: в то время как связь между более высокими показателями потребления флуконазола и более высокой частотой ИК, обусловленного не-*albicans* видами грибов рода *Candida* или штаммами с более низкими показателями чувствительности к флуконазолу, уже вполне доказана [29–31], в других работах такой связи отмечено не было [32]. В частности, в одном из последних исследований была показана четкая корреляция между внедрением контроля над использованием флуконазола в ОРИТ и снижением частоты случаев кандидемии, вызванной не-*albicans* видами грибов рода *Candida*. Больше внимание, по мнению авторов, следует уделять бесконтрольному использованию флуконазола с профилактической целью [31]. Однако в исследовании S.S Magill и соавт., например, не было отмечено увеличения риска развития инфекции, обусловленной *C. glabrata*, после 3-летнего перио-

да применения флуконазола с профилактической целью [33].

Говоря о ситуации в РФ, примечательными являются данные Н.Н. Климко и соавт., которые оценивали клинико-эпидемиологические данные у пациентов с ИК в Санкт-Петербурге. В исследование было включено 250 пациентов. Наиболее частым возбудителем ИК была *C. albicans*, однако частота выделения ее составила только 31%. На втором месте по частоте встречаемости находилась *C. parapsilosis* (24%), а третье место поделили *C. tropicalis* и *C. glabrata* (по 11%). При этом два и более возбудителя имели место в 8% случаев. Необходимо сделать акцент на том, что более 50% пациентов с ИК, включенных в данное исследование, находились в ОРИТ хирургического профиля. Эти результаты еще раз подчеркивают необходимость наличия локальных эпидемиологических данных, которые лежат в основе выбора антимикотика для терапии ИК.

Чувствительность возбудителей ИК к антимикотикам

В настоящее время проведено достаточно большое число локальных и международных исследований, целью которых было определение чувствительности выделенных патогенов к существующим антимикотикам. Тем не менее, большинство из них не было сфокусировано именно на иммунокомпетентной популяции пациентов в ОРИТ или же данная группа пациентов была представлена небольшим их числом.

В ретроспективном исследовании, проведенном в Греции, был проанализирован видовой состав и чувствительность штаммов грибов рода *Candida*, выделенных у пациентов с кандидемией в ОРИТ с 1997 по 2007 гг. Чувствительность определялась к 9 антимикотикам методом микроразведений согласно протоколу AFST-EUCAST. Наиболее часто встречающимися патогенами были *C. albicans* (45/121; 37,2%), *C. krusei* (19/121; 15,7%), *C. parapsilosis* (18/121; 14,9%), *C. lusitaniae* (18/121; 14,9%) и *C. glabrata* (11/121; 9%). Результаты исследования показали, что препараты, ранее применявшиеся для стандартной противогрибковой терапии инфекций у пациентов в ОРИТ, в частности АмВ и флуконазол, в основном продемонстрировали низкие показатели МПК, что подтверждается рядом других исследований. Тем не менее, высокие значения МПК АмВ были отмечены в отношении двух штаммов *C. krusei*, одного штамма *C. lusitaniae* (МПК – 4 мг/л) и 3 из 10 штаммов *C. tropicalis* (МПК – 2 мг/л). Помимо резистентных к флуконазолу штаммов *C. glabrata* и *C. krusei*, толь-

ко 4 из 18 штаммов *C. parapsilosis* были резистентны к данному препарату (МПК-32 мг/л). Однако резистентность к флуконазолу, связанная с его применением в ОРИТ, в период исследования отмечена не была.

Позаконазол и вориконазол в основном продемонстрировали высокую противогрибковую активность в отношении подавляющего большинства возбудителей кандидемии в ОРИТ. В данном исследовании резистентность к вориконазолу была отмечена у 8 из 19 штаммов *C. krusei* и 2 из 10 штаммов *C. tropicalis*. Повышенные показатели МПК позаконазола были отмечены для тех же штаммов *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata* и *C. tropicalis*, в отношении которых выявлялись высокие значения МПК итраконазола и резистентность к флуконазолу и вориконазолу, что указывает на потенциальную перекрестную резистентность к препаратам азолового ряда. Повышенные МПК эхинокандинов были отмечены для некоторых штаммов *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. tropicalis* и *C. rugosa*, а также одного штамма *C. kefyr*. В целом показатели МПК₉₀ анидулафунгина и каспофунгина в отношении шести наиболее часто встречающихся видов грибов рода *Candida* были 0,5 мг/л, в то время как для микафунгина данный показатель был равен 0,03 мг/мл, при этом 92% из 121 штамма подавлялись анидулафунгином и каспофунгином при значениях МПК ≤ 2 мг/л [34].

В недавно завершившееся исследование во Франции, которое было направлено на изучение возбудителей ИК в ОРИТ, было включено 107 пациентов (39,5%) с изолированной кандидемией, 87 (32,1%) – с ИК без подтвержденной кандидемии и 77 (28,4%) – с ИК и кандидемией. В 37% случаев кандидемия развивалась в течение первых 5 дней после поступления в ОРИТ. Частота выделения *C. albicans* составила 57%, затем следовали *C. glabrata* (16,7%), *C. parapsilosis* (7,5%), *C. krusei* (5,2%) и *C. tropicalis* (4,9%). 17,1% выделенных штаммов *Candida* spp. были менее чувствительны или резистентны к флуконазолу. Независимыми факторами риска развития ИК в ОРИТ в данном исследовании были сахарный диабет I типа (ОР 4,51), иммуносупрессия (ОР 2,63) и механическая вентиляция (ОР 2,54) [26].

Самым крупным исследованием в нашей стране, результаты которого позволяют наиболее достоверно оценить существующие на сегодняшний день показатели чувствительности дрожжеподобных грибов к азоловым антимикотикам, является многоцентровое исследование ARTEMIS Disk, которое в России проводилось с 2003 по 2007 гг. Целью исследования были мониторинг возбу-

дителей различных клинических форм кандидоза и определение профиля чувствительности выделенных возбудителей к флуконазолу и вориконазолу, определяемого с помощью диско-диффузионного метода (CLSI M44-P) [35].

Согласно полученным результатам, наиболее часто выделяемыми видами грибов рода *Candida* среди 10711 протестированных в 8 российских центрах штаммов были *C. albicans* (76,2%), *C. glabrata* (5,6%), *C. krusei* (3,4%) и *C. parapsilosis* (3,1%). Если в целом показатели чувствительности *Candida* spp. к флуконазолу находились на приемлемом уровне – 89% чувствительных штаммов, то показатели резистентности к флуконазолу штаммов грибов рода *Candida*, выделенных в ОРИТ хирургического профиля, были относительно высоки в сравнении с выделенными от других категорий пациентов и составили 23,7%, в то время как в ОРИТ терапевтического профиля этот показатель не достигая и 10% (9,9%). Также необходимо отметить, что у пациентов с хирургической патологией, находящихся в ОРИТ хирургического профиля, было отмечено наибольшее число штаммов, резистентных к вориконазолу – 18,9 и 17,2% соответственно [36]. Появление штаммов, резистентных к азолам второго поколения, в частности к вориконазолу, по данным некоторых исследований, может стать серьезной причиной исключения этих препаратов из средств выбора у данной категории пациентов, особенно, если нет возможности определения чувствительности к данным препаратам. Более того, в исследовании G.M. Lyon и соавт. было показано, что резистентность к флуконазолу может служить предиктором резистентности к вориконазолу [37], что можно рекомендовать для практического использования в конкретном стационаре/лаборатории при отсутствии возможности определения чувствительности к вориконазолу [38].

Завершившееся в 2010 году исследование, целью которого было определить показатели активности каспофунгина в отношении клинически значимых флуконазолорезистентных штаммов грибов рода *Candida*, выделенных в 6 центрах на территории РФ (Екатеринбург, Иркутск, Казань, Новосибирск, Омск, Ростов-на-Дону), показало, что при хорошо известной высокой клинической эффективности каспофунгина при ИК и кандидемии [39], из 207 протестированных штаммов только 8,7% были резистентны к каспофунгину. Наиболее часто выделяемыми видами были *C. albicans* – 109 штаммов, *C. glabrata* – 27 и *C. krusei* – 23 штамма. Для большинства штаммов показатели МПК₉₀ находились в пределах 0,25–1 мг/л. Принимая во внимание использованный критерий чувствительности

штаммов дрожжей к каспофунгину – МПК ≤ 2 мг/л [40] и учитывая, что в исследовании тестировались азолорезистентные штаммы, данные показатели говорят о высокой активности каспофунгина. Наибольшее число резистентных штаммов было отмечено среди *C. parapsilosis* (10/14; 55,5%).

Еще одно исследование, проведенное в Гематологическом научном центре РАМН, также позволяет говорить о высокой активности каспофунгина. В исследование были включены штаммы грибов рода *Candida*, выделенные из крови у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и у пациентов, находящихся в ОРИТ, в 11 центрах на территории РФ. Чувствительными к каспофунгину среди протестированных штаммов (n=152) были 91,4%, при этом среди штаммов, выделенных у пациентов в ОРИТ (n=35), этот показатель достиг 97%. Наиболее часто выделяемыми видами были *C. albicans* (n=47) и *C. parapsilosis* (n=47). Среди не-*albicans* видов наибольшая активность каспофунгина была отмечена в отношении *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. pelliculosa*, *C. famata* и *C. kefyr* (МПК от 0,007 до 0,25 мг/л) [41].

Характеристика антимикотиков

Имеющиеся на сегодняшний день препараты для терапии ИК и кандидемии включают обычный АмВ и его липидные формы, флуконазол, вориконазол, позаконазол и препараты класса эхинокандинов, которые представлены каспофунгином, микафунгином и анидулафунгином. Безусловно, наибольшего внимания среди них заслуживают эхинокандины, учитывая их высокую фунгицидную активность в отношении грибов рода *Candida*, отсутствие перекрестной резистентности с азоловыми антимикотиками, хороший профиль переносимости у различных групп пациентов и клиническую эффективность, подтвержденную в целом ряде исследований [42, 43].

Простой АмВ в настоящее время рассматривается как препарат глубокого резерва для терапии кандидемии и ИК, включая пациентов в ОРИТ, при отсутствии других антимикотиков, при их неэффективности и/или непереносимости. Несмотря на достаточно широкий спектр активности и низкий риск развития вторичной резистентности среди грибов рода *Candida*, профиль безопасности не позволяет использовать данный препарат у большинства пациентов в условиях ОРИТ в связи с высоким риском развития *нежелательных* явлений (НЯ), которые включают лихорадку, ознобы, нарушения сердечного ритма, гипотензию, респираторный дистресс-синдром, тубулярный ацидоз, почечную недостаточность и анемию [44, 45].

Липидные формы АмВ, которые представлены липосомальным АмВ, липидным комплексом АмВ и коллоидной дисперсией АмВ, не отличаются от обычного АмВ по спектру активности, но в меньшей степени приводят к нефротоксическим и инфузионным реакциям, но которые, тем не менее, могут регистрироваться у 10-40% пациентов. Несмотря на потенциальную возможность развития нежелательных лекарственных реакций и высокую стоимость препаратов, липидные формы АмВ могут применяться в качестве препаратов второй линии или «терапии спасения», учитывая их высокую *in vitro* активность в отношении подавляющего большинства штаммов грибов рода *Candida* spp. В РФ на сегодняшний день из липидных форм АмВ зарегистрирован только липидный комплекс АмВ.

Флуконазол остается одним из наиболее часто применяемых препаратов в ОРИТ [46], учитывая его хороший профиль переносимости, низкую стоимость и доказанную эффективность при терапии ИК в сравнении с обычным АмВ [47]. Однако спектр активности флуконазола не включает *C. krusei* и значимую долю штаммов *C. glabrata* [48]. Несмотря на то что дозозависимая чувствительность подразумевает применение более высоких доз флуконазола (до 12 мг/кг в сутки), которые потенциально могут оказаться эффективными, на практике это происходит достаточно редко, и в целом при выделении *C. glabrata* предпочтение следует отдавать другим препаратам. Кроме того, при применении флуконазола необходимо помнить о коррекции доз при почечной недостаточности и риске лекарственных взаимодействий, связанных с системой цитохрома P450 (CYP) 3A4 [49]. В настоящее время флуконазол в качестве препарата выбора для терапии ИК у пациентов ОРИТ используется только у ограниченного контингента пациентов, о чем будет сказано далее.

Вориконазол рекомендуется в качестве препарата первой линии для терапии инвазивного аспергиллеза [50], однако есть данные как *in vitro*, так и *in vivo* исследований, указывающие на его потенциальную роль в терапии ИК [35, 51]. Следует помнить, что одним из значимых ограничений применения вориконазола у пациентов в ОРИТ является невозможность его использования при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин, но это касается только внутривенной формы вориконазола, в состав которой входит циклодекстрин, обладающий нефротоксическим действием. Помимо этого, учитывая метаболизм препарата в печени с участием ферментов системы цитохрома P450, следует иметь в виду риск потенциальных лекарственных взаимодействий [52].

Позаконазол в настоящее время является препаратом выбора для профилактики ИМ у пациентов групп высокого риска на фоне нейтропении, прежде всего у реципиентов трансплантата костного мозга. У пациентов с ИК в ОРИТ позаконазол может использоваться для лечения рефрактерных форм, не отвечающих на терапию другими антимикотиками или при их плохой переносимости, при условии возможности приема пациентом препарата внутрь. Исследований, которые говорили бы в пользу применения позаконазола в качестве терапии первой линии ИК и кандидемии у пациентов в ОРИТ, пока нет [53, 54].

Класс **эхинокандинов**, который в настоящее время представлен каспофунгином, микафунгином и анидулафунгином (не зарегистрирован на российском рынке), обладает целым рядом привлекательных характеристик, что позволяет их использовать у тяжелых пациентов в ОРИТ: исключительно низкая токсичность, безопасность использования у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью (требуется снижение доз каспофунгина у пациентов со среднетяжелой/тяжелой печеночной недостаточностью), минимальное число лекарственных взаимодействий, фунгицидное действие в отношении подавляющего большинства штаммов *Candida* spp., отсутствие перекрестной резистентности с азоловыми антимикотиками и полиенами [55, 56]. Учитывая это, и несмотря на более высокую стоимость, в настоящее время эхинокандины во многих стационарах вытеснили флуконазол в качестве препаратов выбора при ИК.

Среди эхинокандинов, безусловно, препаратом с наибольшим опытом применения и числом проведенных клинических исследований на сегодняшний день является **каспофунгин**. У пациентов с ИК каспофунгин показал сравнимую с обычным АмВ эффективность терапии при лучшей переносимости каспофунгина [57]. Улучшенная безопасность важна при лечении пациентов в ОРИТ, особенно имеющих почечную недостаточность. Каспофунгин был оценен среди популяции пациентов в ОРИТ в «*post hoc*» анализе упомянутого выше исследования, в частности при оценке связи факторов риска и исходов заболевания. Авторы обнаружили, что даже после корректировки полученных различий по показателям шкалы Apache II, пациенты, терапия которым была начата в ОРИТ, имели больший риск летального исхода, чем пациенты, терапия которым была начата вне ОРИТ. Смертность по разным причинам среди пациентов с кандидемией в ОРИТ была 45%. Не было статистически значимых различий в показателях смертности по всем причинам или ассоциированной с инфекцией

Candida между пациентами на терапии каспофунгином или АмВ, однако частота нежелательных лекарственных реакций и проявлений нефротоксичности была значимо ниже в группе каспофунгина [58]. Эти результаты позволили сделать вывод о том, что каспофунгин является привлекательным выбором для пациентов в ОРИТ, у которых почечная недостаточность или предшествующее применение азолов ограничивает использование других антимикотиков. Однако необходимо подчеркнуть, что показатели эффективности при сравнении этих двух препаратов не достигли статистически достоверного различия.

Р.С. Pappas и соавт. [59] сравнили две дозировки микафунгина и стандартную дозировку каспофунгина при лечении кандидемии. Результаты показали, что 100 мг и 150 мг в сутки микафунгина были как минимум не хуже каспофунгина при лечении кандидемии. Не было обнаружено статистически достоверных различий в показателях смертности, частоте рецидивов или частоте НЯ между группами терапии.

Что такое ранние терапевтические стратегии в ОРИТ?

Под ранними стратегиями на сегодняшний день понимаются хорошо известная эмпирическая терапия и более новый подход, который получил название превентивной терапии. **Эмпирическая** терапия основана на применении антимикотиков у пациентов с факторами риска и клиническими признаками инфекционного процесса, но в отсутствие лабораторного подтверждения такового. Основной проблемой эмпирической терапии является то, что подавляющее большинство клинических форм системных грибковых инфекций не имеет специфических клинических признаков. В большинстве случаев клиницисту приходится отталкиваться только от наличия не разрешающейся от применения адекватной антимикробной терапии лихорадки. **Превентивная** терапия основывается на применении антимикотиков у пациентов с факторами риска и положительными результатами определения суррогатных маркеров (или ранних диагностических тестов), свидетельствующих о потенциальном присутствии грибковой инфекции. К таким тестам относятся определение галактоманнана, 1,3- β -D-глюкана, антител к ростовым трубкам *Candida albicans*, результаты полимеразной цепной реакции, а также компьютерная томография высокого разрешения. В данной ситуации микробиологического подтверждения процесса нет, а клинические проявления могут отсутствовать или быть неспецифическими. Исследования в отношении превентивной

терапии у пациентов в ОРИТ очень ограничены, а рандомизированных двойных-слепых многоцентровых исследований у данной категории пациентов к настоящему времени нет [60, 61].

Как уже было сказано, эмпирическая терапия основывается на присутствии у пациентов клинических признаков инфекционного процесса, но в отсутствие его микробиологического подтверждения. Данный подход значимо более распространен в отношении ИК среди пациентов в ОРИТ, чем превентивная терапия. В рандомизированном исследовании M.G. Schuster и соавт. [62] было проведено сравнение эмпирической терапии флуконазолом, начатой по причине неразрешающейся на фоне антибактериальной терапии лихорадки, с плацебо. Не было отмечено различий по показателю совокупного конечного ответа, который подразумевал разрешение лихорадки, отсутствие ИМ, отсутствие случаев прекращения терапии по причине НЯ и отсутствие необходимости в назначении других системных антимикотиков. Однако практическая ценность результатов данного исследования может быть ограниченной, учитывая использованный совокупный конечный ответ и лихорадку, которая является неспецифическим проявлением, способным отражать целый ряд процессов в организме человека. В действительности отсутствие пациентов с высоким риском развития ИК привело к низкой совокупной частоте инфекций (~7%) и доли пациентов с отмеченной колонизацией *Candida* spp. (~20%). Это исследование еще раз подчеркнуло, что назначение эмпирической противогрибковой терапии пациентам в ОРИТ только на основании лихорадки без всесторонней оценки факторов риска и тщательного поиска клинических симптомов в целом и признаков поражения отдельных органов не может являться в полной мере адекватным подходом.

И, безусловно, все ранние терапевтические стратегии должны быть сохранены только для пациентов с **высоким риском развития ИК** (от 10–15%) [63].

В чем важность ранних терапевтических стратегий у пациентов с ИК в ОРИТ?

Выбор адекватного со всех позиций препарата для эмпирической терапии и время ее начала являются определяющими в отношении показателей смертности у пациентов с ИК в ОРИТ. Помимо этого особенности состояния пациента и целый ряд связанных с терапией состояний были также ассоциированы с показателями смертности при кандидемии [64, 65]. Адекватность эмпирической антимикробной терапии при тяжелых инфекциях

установлена в качестве предиктора исходов, но очень часто эмпирическая терапия не является в полной мере адекватной у пациентов с кандидемией [66, 67]. Одним из ограничений является временной промежуток, в пределах которого необходимо начать противогрибковую терапию и который должен составлять не более 12 часов после забора первого положительного образца крови [68]. Учитывая использование требующих больших временных затрат и малочувствительных из доступных на сегодняшний день подходов к диагностике, данные временные параметры очень трудны для соблюдения.

Повторные наблюдательные исследования подтверждают данные о том, что отсрочка в начале противогрибковой терапии пациентов с ИК связана с худшими исходами заболевания. Среди 157 пациентов с инфекцией кровотока, обусловленной *Candida* spp., M. Morrell и соавт. показали [69], что балл по шкале APACHE II, предшествующая антибактериальная терапия и начало противогрибковой терапии более чем через 12 часов после облечения первой положительной гемокультуры были независимыми детерминантами внутрибольничной смертности среди данных пациентов. K.W. Garey и соавт. указали на положительное влияние на показатели смертности раннего, в течение 24 часов, начала противогрибковой терапии в группе из 230 пациентов с кандидемией [68], при этом имело место увеличение показателей смертности с увеличением отсрочки в начале терапии. В данном исследовании показатели смертности среди пациентов, которым терапия была начата в день 0 (15%) сравнивались с началом терапии в 1-й день (24%), 2-й день (37%) или в более поздние сроки (41%). Отсрочка определялась как разница между забором крови и началом терапии. Позже M.D. Parkins и соавт. отметили [70], что среди когорты из 199 пациентов с ИК начало адекватной терапии после забора материала для культурального исследования, но до получения роста, было связано со значимым снижением показателей смертности. В исследовании Kumar и соавт. также были показаны более высокие показатели смертности у пациентов с грибковым сепсисом и шоком, связанные с отсрочкой начала терапии: каждая отсрочка на 1 час приводила к снижению вероятности выживания на 12% [71].

Адекватная эмпирическая терапия является важнейшим фактором, связанным с хорошим прогнозом в отношении исходов грибковой инфекции. В 5-летнем исследовании, в котором участвовало 207 пациентов с диагностированными ИК и кандидемией (52% случаев были обусловлены *Candida albicans*) [70], 64 (32%) пациентам была назначена

эмпирическая терапия, среди которых 51 (26%) случай был расценен как адекватная терапия, и которая была независимо связана со сниженным риском смертельного исхода (совокупный показатель смертности 27 vs. 46%; ОШ 0,46). Кроме того, было показано, что неадекватная эмпирическая терапия антибиотиками также связана с худшим прогнозом в отношении ИК. Исследование, проведенное в 28 клиниках Испании, показало, что раннее назначение терапии (в течение 48 часов после развития кандидемии) было связано с большей вероятностью благоприятного исхода [72]. Неадекватные режимы на основе флуконазола были связаны с повышенными показателями смертности, в частности при использовании доз <6 мг/кг в сутки (или <12 мг/кг в сутки при выделении *C. glabrata*), скорректированных в зависимости от функции почек [65], или с применением дозировок, которые не способны привести к целевым фармакодинамическим параметрам [73, 74]. В недавнем исследовании M.D. Ziberberg и соавт. было показано, что назначение неадекватной эмпирической терапии, в том числе при неадекватном времени начала, и использование неверных дозировок, приводит не только к повышению показателей внутрибольничной смертности почти на 30%, но и к удлинению госпитализации в среднем на 8 дней и почти двукратному увеличению затрат на проводимое лечение [75].

Говоря в целом, перечисленные выше результаты исследований подчеркивают, что улучшение исходов ИК вообще и у пациентов в ОРИТ в частности вполне достижимо при условии раннего начала фармакодинамически адекватной противогрибковой терапии.

Алгоритмы выбора препарата для эмпирической терапии ИК в ОРИТ

В последних рекомендациях препараты, рассматриваемые для терапии первой линии ИК, как правило, выбираются на основании клинического статуса пациента. Для этого помимо знания клинической картины, необходимо быть четко сориентированным в локальных эпидемиологических данных и иметь возможность в максимально сжатые сроки получить ответ от клиничко-лабораторной службы касательно видовой/родовой идентификации возбудителя, полученного как из стерильных, так и нестерильных в норме биосубстратов, и определения его чувствительности к необходимым антимикотикам. Причиной использования такого подхода, в основе которого лежит оценка рисков, является большая вероятность положительного ответа у пациентов, находящихся в критическом состоянии, у которых неэффективность терапии

может означать смертельный исход заболевания. При назначении антимикотиков с узким спектром действия, например флуконазола, повышается риск отсутствия активности против соответствующих возбудителей, обладающих природной или приобретенной резистентностью к азолам как первого, так и второго поколения, например к вориконазолу. Эта гипотеза может быть подтверждена последними исследованиями, которые говорят о том, что раннее назначение адекватной в фармакодинамическом плане противогрибковой терапии может значительно снизить показатели смертности от кандидемии [68, 69].

Оценка степени риска развития ИК

Ранее выявление факторов риска развития кандидемии, таких как перитонит, абдоминальное хирургическое вмешательство, предшествующее назначение антибиотиков широкого спектра, парентеральное питание, наличие внутривенных катетеров, предшествующая колонизация грибами рода *Candida*, гемодиализ и ИВЛ [76], является краеугольным камнем профилактики и ранней терапии ИК в условиях ОРИТ, основной целью которых является снижение атрибутивной летальности [77].

А. Прогностическое правило Ostrosky-Zeichner

В многоцентровом ретроспективном исследовании L. Ostrosky-Zeichner и соавт. разработали так называемое прогностическое правило в отношении развития ИК на основании результатов обследования 2890 пациентов. Было обнаружено, что частота развития ИК составила 3% (88 случаев). Статистический анализ показал, что наибольший риск был у пациентов, получавших системную антибактериальную терапию (в 1–3-й дни) или имевших установленные центральные венозные катетеры (1–3-й дни), а также имевших, как минимум, два из следующих факторов: полное парентеральное питание (1–3-й дни), любой вид диализа (1–3-й дни), любое обширное хирургическое вмешательство (7–0-й дни), панкреатит (7–0-й дни), применение кортикостероидов (7–3-й дни), или применение иммуносупрессивных препаратов (7–0-й дни). Чувствительность правила составила только 34%, однако специфичность достигала 90%, при этом положительное и отрицательное прогностические значения составили 1 и 97% соответственно. По данным анализа, это правило наиболее подходит пациентам, которые находятся в ОРИТ в течение 4 и более дней. Было также отмечено, что у пациентов с различными сочетаниями таких состо-

яний, как сахарный диабет, вновь назначенный гемодиализ, применение парентерального питания или использование антибиотиков широкого спектра частота, ИК составила 16%. При этом частота у пациентов без вышеуказанных состояний была 5,1% ($p=0,001$) [78].

Б. Балльная система «Candida score»

Разработанный исследовательской группой в Испании данный метод позволяет помочь в дифференциации колонизации грибами рода *Candida* и доказанной инфекции у пациентов без нарушений иммунитета в ОРИТ на основе оценки некоторых из перечисленных выше факторов риска. Оценка включает в себя четыре прогностических фактора: хирургическое вмешательство (1 балл), колонизация грибами рода *Candida* ≥ 2 локусов (1 балл), полное парентеральное питание (1 балл) и тяжелый сепсис (2 балла). Путем логистического регрессионного анализа было выявлено, что сумма баллов, превышающая 2,5, может с достаточной долей вероятности выделить пациентов, у которых раннее назначение противогрибковых препаратов будет наиболее оправданным. Чувствительность данного метода составила 81%, а специфичность – 74%. Отрицательной стороной этого подхода является необходимость учета результатов лабораторных исследований, на получение которых может потребоваться от 24 до 48 часов, но что не всегда возможно, учитывая тяжесть состояния отдельных пациентов и риск отсрочки начала противогрибковой терапии [79].

В неконтролируемом клиническом исследовании было отмечено значимо меньшее число случаев развития ИК в ОРИТ при назначении ранней терапии флуконазолом на основании скорректированного индекса колонизации грибами рода *Candida* $\geq 0,4$ [80]. Такой подход требует повторного забора материала и культуральных исследований, которые могут быть неприменимы в рутинной практике в силу высоких временных и материальных затрат, так как колонизация грибами рода *Candida* имеет место у подавляющего большинства пациентов в ОРИТ после нахождения там >72 часов [81].

Тем не менее, следует понимать, что при отсутствии клинических проявлений, позволяющих заподозрить ИМ, сама по себе колонизация грибами рода *Candida* spp., в том числе внутрисосудистых катетеров, образцов мокроты или мочи, не является показанием для начала противогрибковой терапии [82, 83].

В исследовании J.A. Troughton и соавт. было показано, что ранняя противогрибковая терапия, начатая только на основании присутствия коло-

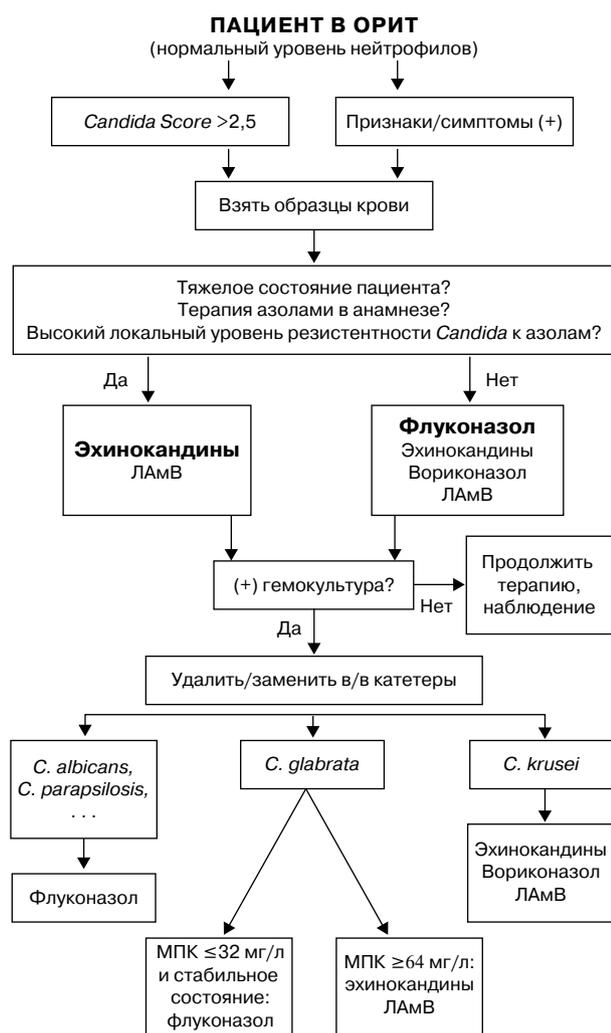
низации как минимум двух локусов, может быть неадекватной, так как у 43% пациентов с подтвержденной кандидемией не было признаков предшествующей колонизации, при этом у 67% пациентов кандидемия была вызвана *C. glabrata*, что является исключительно важным для прогнозирования эффективности. Более того, если терапия была начата у пациентов без колонизации, существует повышенный риск выбора неадекватного по активности в отношении *C. glabrata* препарата [84].

Эти исследования еще раз указывают на необходимость соблюдения существующих и разработки новых максимально точных подходов к оценке рисков, лежащих в основе принятия решения о начале ранней противогрибковой терапии.

Выбор антимикотика

На основании показателей клинической эффективности и клинико-фармакологических особенностей препаратов, начальная терапия ИК у пациентов в ОРИТ по большому счету в настоящее время сводится к выбору между флуконазолом и эхинокандинами (рисунок). Выбор препарата до получения данных видовой идентификации и определения показателей чувствительности, должен основываться на клинических характеристиках пациента и локальных эпидемиологических данных.

Последние рекомендации указывают на необходимость использования эхинокандинов у пациентов с высоким риском выделения *C. glabrata* или других видов *Candida* spp. с резистентностью к азоловым антимикотикам, а также у пациентов с тяжелым течением заболевания, у которых использование антимикотиков с фунгистатическим действием (флуконазол) крайне нежелательно [85, 86]. К сожалению, определение индивидуальной степени риска инфекции азолорезистентными штаммами *Candida* spp. на основании только клинических проявлений или предшествующей терапии азолами в анамнезе не может быть в полной мере достоверным. Последние эпидемиологические исследования обнаружили в определенной степени противоречивые результаты, что возможно объясняется методическими проблемами и вариабельностью сравниваемых случаев в рамках различных исследований, в некоторых из которых не удалось выявить клинические особенности, указывающие на риск инфекции, обусловленной не-*albicans* штаммами *Candida* spp. [87, 88]. В то же время в другом исследовании предшествующее применение определенных антибактериальных препаратов, но не антимикотиков, было независимым фактором риска кандидемии, вызванной *C. glabrata* или *C. krusei* [89]. Однако



Алгоритм выбора препаратов для эмпирической терапии ИК в ОРИТ.

количество данных, которые даже интуитивно, но позволяют провести параллель между предшествующим применением азолов и выделением азолорезистентных штаммов или не-*albicans* видов грибов рода *Candida* [28, 90, 91], вполне достаточно, чтобы рассматривать терапию азолами в анамнезе как одно из определяющих выбора противогрибковой терапии у пациентов с кандидемией в ОРИТ. Если все же после совокупной оценки клинических и анамнестических данных пациента было принято решение о назначении флуконазола, его доза должна составлять 12 мг/кг в сутки для обеспечения активности в отношении потенциально менее чувствительных штаммов, прежде всего *C. glabrata*.

В настоящее время выбор препарата для пациентов в ОРИТ представляется разумным с использованием стратегии **деэскалационной терапии**, которая является достаточно адекватным подхо-

дом, учитывая тяжелое состояние пациентов и риск летального исхода при использовании изначально неэффективной противогрибковой терапии. В этой ситуации начальная терапия эхинокандинами позволяет минимизировать риск клинической неэффективности и развития нежелательных лекарственных реакций, а в последующем, при условии наличия лабораторных данных о виде и чувствительности возбудителя, может быть заменена на терапию, например, азолами [85, 86]. Кроме того, учитывая тот факт, что согласно результатам исследования ARTEMIS Disk в России количество резистентных к флуконазолу штаммов у пациентов ОРИТ хирургического профиля достигает 24%, при этом одними из наиболее часто встречающихся видов грибов рода *Candida* являются *C. glabrata* и *C. krusei*, в совокупности составляющие почти 10% от всех выделенных штаммов, выбор эхинокандинов еще более оправдан, особенно при эмпирической терапии и в тех ситуациях, когда не удалось определить вид возбудителя после начала лечения. Хотелось бы также отметить, что в данном исследовании лаборатории не смогли провести видовую идентификацию у 410 (3,8%) штаммов грибов рода *Candida*, что также является аргументом в пользу выбора эхинокандинов, в связи с высоким риском выделения не-*albicans* видов [36].

Учитывая, что в настоящее время в РФ полноценные и вполне объективные данные об активности *in vitro* представителей эхинокандинов имеются только в отношении **каспофунгина**, выбор данного антимикотика представляется наиболее оправданным.

Продолжительность терапии и модификация режима

Нет данных проспективных клинических исследований, которые могли бы стать основой для точного указания на продолжительность терапии ИК [92]. Считается, что при кандидемии продолжительность противогрибковой терапии должна составлять как минимум 14 дней после первой отрицательной гемокультуры и/или разрешения клинических признаков инфекционного процесса, что было использовано в целом ряде клинических исследований и включено в практические рекомендации. Значимо меньше информации имеется в отношении конкретных клинических форм ИК, и в данных ситуациях рекомендуется соблюдение сроков, указанных для кандидемии. Однако для терапии кандидозного эндокардита, эндофталмита, медиастинита или остеомиелита могут потребоваться сроки терапии от 6 месяцев и выше [85, 86].

В тех ситуациях, когда терапия была начата с применения флуконазола, однако клинический ответ по истечении 48–72 часов был недостаточен, необходима смена флуконазола на препарат с более широким спектром активности. Идеальным вариантом в данной ситуации являются эхинокандины, при отсутствии которых возможно применение обычной или липидных форм АмВ. От применения вориконазола, при неэффективности флуконазола и отсутствии данных о видовой идентификации и показателях чувствительности, следует воздержаться в связи с потенциальным риском перекрестной резистентности. Параллельно необходим тщательный поиск периферических очагов инфекции и, безусловно, проведение идентификации возбудителя с определением чувствительности выделенного патогена. После получения лабораторных данных терапия может быть скорректирована соответствующим образом. Однако промежуток времени, в течение которого необходимо определить адекватность ответа на терапию, до конца не определен [85].

Хотя при выделении штаммов *C. glabrata* с дозозависимой чувствительностью к флуконазолу возможно его применение для терапии в дозе не менее 12 мг/кг в сутки, учитывая тяжесть состояния пациента, предпочтение следует отдавать эхинокандинам, особенно в ситуациях, когда нельзя однозначно судить о наличии положительной динамики у пациента на фоне терапии флуконазолом [85].

Когда терапия была начата с эхинокандина, а в последующем был выделен патоген, чувствительный к флуконазолу, рекомендуется ступенчатая терапия с переходом на препарат с более узким спектром активности, при условии четкого контроля над состоянием пациента. При выделении *C. parapsilosis* предпочтение следует отдать флуконазолу или вориконазолу, учитывая более низкие показатели активности *in vitro* эхинокандинов в отношении данного возбудителя, и/или при отсутствии данных о чувствительности штамма этого вида к применяемому эхинокандину. Тем не менее, если терапия была начата с эхинокандина и у пациента отмечается хороший клинический и/или микробиологический (стерилизация культур крови и/или очагов инфекции) ответ на фоне выделения *C. parapsilosis*, терапию эхинокандином следует продолжить [85].

Потенциально высокие показатели МПК эхинокандинов в отношении *C. parapsilosis* в настоящее время объясняются избыточным присутствием хитина в клеточной стенке *C. parapsilosis*, а не мутациями гена FKS1 HS1, который ответственен за развитие резистентности к эхинокандинам [93].

Более того, было выдвинуто предположение о том, что эхинокандины в целом не оказывают фунгицидного действия на данный вид грибов рода *Candida*, в связи с чем не исключается необходимость избегать применения данных препаратов, особенно если инфекционный процесс, обусловленный *C. parapsilosis*, локализован в локусах, в которых эхинокандины не способны создавать высокие концентрации (глазное яблоко или ЦНС) [94]. Однако необходимо отметить, что, несмотря на появление подобных данных, эффективность, например каспофунгина, при кандидемии, обусловленной *C. parapsilosis*, превышает 74% [95], а показатели смертности при кандидемии, обусловленной данным возбудителем, в целом являются одними из наиболее низких среди других возбудителей ИК, составляя порядка 24% [96].

Заключение

Высокая распространенность ИК в условиях ОРИТ является одной из наиболее значимых проблем медицинской микологии и современной медицины в целом. Высокие показатели атрибутивной летальности требуют четкого подхода со стороны клинициста в отношении выбора адекватных препаратов как для начальной терапии ИК, так и возможной ее модификации при неэффективности препаратов первого ряда. У пациентов, особенно находящихся в ОРИТ, важна стратификация факторов риска и тщательный отбор пациентов, у которых наиболее оправдано использование ранних терапевтических стратегий и прежде всего эмпирической терапии.

В настоящее время препараты выбора для эмпирической терапии ИК в ОРИТ ограничены эхинокандинами и азолами. Принимая во внимание важность использования стратегии деэскалационной терапии, эхинокандины в подавляющем большинстве случаев являются препаратами выбора, учитывая их исключительно хороший профиль безопасности и сохраняющуюся высокую фунгицидную активность в отношении грибов рода *Candida*. Среди эхинокандинов каспофунгин является наиболее изученным как с клинической, так и лабораторной стороны антимикотиком, при этом имеющиеся на сегодняшний день в РФ данные его активности *in vitro* в отношении штаммов грибов рода *Candida* позволяют с уверенностью использовать его в качестве препарата выбора для эмпирической терапии ИК в ОРИТ.

Для совершенствования подходов к выбору антимикотиков для терапии ИК, в том числе и в ОРИТ, необходимо проведение крупных многоцентровых эпидемиологических исследований,

которые позволили бы иметь четкую картину о текущем спектре потенциальных возбудителей и их чувствительности к имеющимся в арсенале врача противогрибковым препаратам, а локальный мониторинг возбудителей ИК в пределах конкретного

лечебного учреждения или отдельного стационара должен стать залогом максимальной эффективности использования ранних терапевтических подходов.

Литература

1. Zilberberg M.D., Shorr A.F. Fungal infections in the ICU. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23:625-42.
2. Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H., et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28:108-21.
3. Dimopoulos G., Piagnerelli M., Berré J., et al. Post mortem examination in the intensive care unit: still useful? *Intensive Care Med* 2004; 30:2080-5.
4. Tortorano A.M., Caspani L., Rigoni A.L., et al. Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. *J Hosp Infect* 2004; 57:8-13.
5. Leleu G., Aegerter P., Guidet B., et al. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care* 2002; 17:168-75.
6. Almirante B., Rodríguez D., Park B.J., et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43:1829-35.
7. Pfaller M.A., Diekema D.J., Gibbs D.L., et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: 10.5-year analysis of susceptibilities of noncandidal yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2009; 47:117-23.
8. Pfaller M.A., Castanheira M., Messer S.A., et al. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68:278-83.
9. Dimopoulos G., Ntziora F., Rachiotis G., et al. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg* 2008; 106:523-9.
10. Arendrup M.C. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16:445-52.
11. Beck-Sague C., Jarvis W.R. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990: National Nosocomial Infections Surveillance System. *J Infect Dis* 1993; 167:1247-51.
12. Marchetti O., Bille J., Fluckiger U., et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004; 38:311-20.
13. Luzzati R., Allegranzi B., Antozzi L., et al. Secular trends in nosocomial candidaemia in non-neutropenic patients in an Italian tertiary hospital. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:908-13.
14. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., et al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:510-5.
15. Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.M., et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309-17.
16. Bouza E., Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32(Suppl. 2):S87-91.
17. Marriott D.J.E., Playford E.G., Chen S., et al. Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Crit Care* 2009; 13:R115.
18. Laupland K.B., Zygun D.A., Davies H.D., et al. Population based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: incidence, risk factors, and associated mortality rate. *Crit Care Med* 2002; 30:2462-7.
19. Blot S.I., Depuydt P., Annemans L., et al. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1591-8.
20. Ostrosky-Zeichner L., Pappas P. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34:857-63.
21. Bougnoux M-E., Kac G., Aegerter P., et al., CandiRea Study Group. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med* 2008; 34:292-9.
22. Eggimann P., Garbino J., Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:685-702.
23. Banerjee S.N., Emori T.G., Culver D.H., et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989: National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991; 91:86S-9S.
24. Asmundsdottir L.R., Erlendsdottir H., Gottfredsson M. Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. *J Clin Microbiol* 2002; 40:3489-92.
25. Arendrup M.C., Fuursted K., Gahrn-Hansen B., et al. Seminal surveillance of fungaemia in Denmark 2004-2006: increasing incidence of fungaemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:487-94.
26. Leroy O., Gangneux J.-P., Montravers P., et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009; 37:1612-8.

27. Jorda-Marcos R., Alvarez-Lerma F., Jurado M., et al. Risk factors for candidemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. *Mycoses* 2007; 50:302-10.
28. Playford E.G., Marriott D., Nguyen Q., et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for nonalbicans *Candida* spp. *Crit Care Med* 2008; 36:2034-9.
29. Gleason T.G., May A.K., Caparelli D., et al. Emerging evidence of selection of fluconazole-tolerant fungi in surgical intensive care units. *Arch Surg* 1997; 132:1197-201.
30. Berrouane Y.F., Herwaldt L.A., Pfaller M.A. Trends in antifungal use and epidemiology of nosocomial yeast infections in a university hospital. *J Clin Microbiol* 1999; 37:531-7.
31. Bassetti M., Ansaldi F., Nicolini L., et al. Incidence of candidemia and relationship with fluconazole use in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:625-9.
32. Blot S., Janssens R., Claeys G., et al. Effect of fluconazole consumption on long-term trends in candidal ecology. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:474-7.
33. Magill S.S., Swoboda S.M., Shields C.E., et al. The epidemiology of *Candida* colonization and invasive candidiasis in a surgical intensive care unit where fluconazole prophylaxis is utilized: follow-up to a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2009; 249:657-65.
34. Dimopoulos G., Velegraki A., Falagas M.E. A 10-year survey of antifungal susceptibility of candidemia isolates from intensive care unit patients in Greece. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1242-4.
35. Pfaller M.A., Diekema D.J., Gibbs D.L., et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol* 2010; 48:1366-77.
36. Веселов А.В., Клишко Н.Н., Кречикова О.И. и соавт. *In vitro* активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMIS Disk в России. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2008; 10(4):345-54.
37. Lyon G.M., Karatela S., Sunay S., et al. Antifungal susceptibility testing of *Candida* isolates from the *Candida* surveillance study. *J Clin Microbiol* 2010; 48:1270-5.
38. Pfaller M.A., Messer S.A., Boyken L., et al. Use of fluconazole as a surrogate marker to predict susceptibility and resistance to voriconazole among 13,338 clinical isolates of *Candida* spp. Tested by clinical and laboratory standards institute-recommended broth microdilution methods. *J Clin Microbiol* 2007; 45:70-5.
39. НИИ антимикробной химиотерапии СГМА, 2010. Неопубликованные данные.
40. Pfaller M.A., Diekema D.J., Andes D., et al. Clinical Breakpoints for the Echinocandins and *Candida* Revisited: Integration of Molecular, Clinical, and Microbiological Data to Arrive at Species-Specific Interpretive Criteria. CLSI 2010. Available from: http://www.clsi.org/Content/NavigationMenuCommittees/Microbiology/SCAntifungalSusceptibilityTesting/January2010AntifungalSusceptibilityMeetingPresentations/2a_CMRClinicalBreakpoints_EchinocandinsAndCandida.pdf.
41. Gracheva A., Kliasova G., Fedorova N., et al. *In vitro* activity of caspofungin against *Candida* spp. isolated from blood in hematological and ICU patients in Russia. Proceedings of 50th ICAAC, Boston, USA, 2010. M-385.
42. Arnold T.M., Dotson E., Sarosi G.A., Hage C.A. Traditional and emerging antifungal therapies. *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7:222-8.
43. Sucher A.J., Chahine E.B., Balcer H.E. Echinocandins: the newest class of antifungals. *Ann Pharmacother* 2009; 43:1647-57.
44. Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49(Suppl 1):7-10.
45. Kleinberg M. What is the current and future status of conventional amphotericin B? *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27(Suppl 1):12-6.
46. Meyer E., Schwab F., Gastmeier P., et al. Antifungal use in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:619-24.
47. Phillips P., Shafran S., Garber G., et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients: Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:337-45.
48. Pfaller M.A., Diekema D.J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:133-63.
49. Nivoix Y., Levêque D., Herbrecht R., et al. The enzymatic basis of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47:779-92.
50. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W., et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46:327-60.
51. Ostrosky-Zeichner L., Oude Lashof A.M., Kullberg B.J., Rex J.H. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:651-5.
52. Available from: http://www.pfizer.com/products/rx/rx_product_vfend.jsp.
53. Hof H. A new, broad-spectrum azole antifungal: posaconazole – mechanisms of action and resistance, spectrum of activity. *Mycoses* 2006; 49(Suppl 1):2-6.
54. Available from: <http://www.noxafil.com>.
55. Bennett J.E. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med* 2006; 355:1154-9.
56. Sobel J.D., Revankar S.G. Echinocandins: first choice or first-line therapy for invasive candidiasis? *N Engl J Med* 2007; 356:2525-6.
57. Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C., et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020-9.
58. DiNubile M.J., Lupinacci R.J., Strohmaier K.M., et al. Invasive candidiasis treated in the intensive care unit: observations from a randomized clinical trial. *J Crit Care* 2007; 22:237-44.
59. Pappas P.G., Rotstein C.M., Betts R.F., et al. Micafungin

- versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45:883-93.
60. Rüping M.J., Vehreschild J.J., Cornely O.A. Antifungal treatment strategies in high risk patients. *Mycoses* 2008; 51(Suppl 2):46-51.
61. Playford E.G., Lipman J., Sorrell T.C. Prophylaxis, empirical and preemptive treatment of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16:470-4.
62. Schuster M.G., Edwards Jr. J.E., Sobel J.D., et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149:83-90.
63. Lam S.W., Eschenauer G.A., Carver P.L. Evolving role of early antifungals in the adult intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37:1580-93.
64. Klevay M.J., Horn D.L., Neofytos D., et al. Initial treatment and outcome of *Candida glabrata* versus *Candida albicans* bloodstream infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64:152-7.
65. Labelle A.J., Micek S.T., Roubinian N., et al. Treatment related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections. *Crit Care Med* 2008; 36:2967-72.
66. Ibrahim E.H., Sherman G., Ward S., et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146-55.
67. Garnacho-Montero J., Garcia-Garmendia J.L., Barrero-Almodovar A., et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:2742-51.
68. Garey K.W., Rege M., Pai M.P., et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43:25-31.
69. Morrell M., Fraser V., 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; 39:3640-5.
70. 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; 60:613-8.
71. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589-96.
72. Nolla-Salas J., Sitges-Serra A., León-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 the ICU. *Intensive Care Med* 1997; 23:23-30.
73. Baddley J.W., Patel M., Bhavnani S.M., et al. Association of fluconazole pharmacodynamics with mortality in patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3022-8.
74. Rodriguez-Tudela J.L., Almirante B., Rodriguez-Pardo D., et al. Correlation of the MIC and dose/MIC ratio of fluconazole to the therapeutic response of patients with mucosal candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3599-604.
75. Zilberberg M.D., Kollef M.H., Arnold H., et al. Inappropriate empiric antifungal therapy for candidemia in the ICU and hospital resource utilization: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2010; 10:150.
76. Blumberg H.M., Jarvis W.R., Soucie J.M., et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 2001; 33:177-86.
77. Ibanez-Nolla J., Nolla-Salas M., Leon M.A., et al. Early diagnosis of candidiasis in non-neutropenic critically ill patients. *J Infect* 2004; 48:181-92.
78. Ostrosky-Zeichner L., Sable C., Sobel J., et al. 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; 26:271-6.
79. 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; 34:730-7.
80. 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; 32:2443-9.
81. Playford E.G., Lipman J., Kabir M., et al. Assessment of clinical risk predictive rules for invasive candidiasis in a prospective multicentre cohort of ICU patients. *Intensive Care Med* 2009; 35:2141-5.
82. Hollenbach E. To treat or not to treat: critically ill patients with candiduria. *Mycoses* 2008; 51(Suppl. 2):12-24.
83. Delisle M.-S., Williamson D.R., Perreault M.M., et al. The clinical significance of *Candida* colonization of respiratory tract secretions in critically ill patients. *J Crit Care* 2008; 23:11-7.
84. Troughton J.A., Browne G., McAuley D.F., et al. Prior colonization with *Candida* species fails to guide empirical therapy for candidaemia in critically ill adults. *J Infect* 2010; 61:403-9.
85. 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; 48:503-35.
86. Thursky K.A., Playford E.G., Seymour J.F., et al. Recommendations for the treatment of established fungal infections. *Intern Med J* 2008; 38:496-520.
87. 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; 35:1077-83.
88. Chow J.K., Golan Y., Ruthazer R., et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36:1993-8.

89. Lin M.Y., Carmeli Y., Zumsteg J., et al. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital-acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case-case-control study. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4555-60.
90. Lee I., Fishman N.O., Zaoutis T.E., et al. Risk factors for fluconazole-resistant *Candida glabrata* bloodstream infections. *Arch Intern Med* 2009; 169:379-83.
91. Tumbarello M., Sanguinetti M., Trecarichi E.M., et al. Fungaemia caused by *Candida glabrata* with reduced susceptibility to fluconazole due to altered gene expression: risk factors, antifungal treatment and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:1379-85.
92. Oude Lashof A., Donnelly J.P., Meis J., et al. Duration of antifungal treatment and development of delayed complications in patients with candidaemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:43-8.
93. Silva A., Costa-de-Oliveira S., Azevedo M., et al. The increase of chitin content in the cell wall accounts for the reduced echinocandin susceptibility displayed by clinical isolates of *C. parapsilosis*. *Proceedings of the 20th ECCMID, Vienna, Austria, 2010*; P831.
94. Canton E., Espinel-Ingroff A., Pemán J., del Castillo L. *In vitro* fungicidal activities of echinocandins against *Candida metapsilosis*, *C. orthopsilosis*, and *C. parapsilosis* evaluated by time-kill studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2194-7.
95. Colombo A., Ngai A.L., Bourque M., et al. Caspofungin use in patients with invasive candidiasis caused by common non-*albicans* *Candida* species: review of the caspofungin database. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1864-71.
96. Horn D., Neofytos D., Anaissie E.J., et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1695-703.