

Современные подходы к терапии инвазивных микозов у онкологических пациентов

А.О. Приходченко✉, В.М. Нечушкина, П.В. Вяткин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»
Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Наблюдается рост распространенности *Candida* spp., резистентных к флуконазолу; происходит переход от штаммов *C. albicans* к *C. non-albicans*. Диагностика инвазивных микозов, как и раньше, основывается на клинической картине и оценке факторов риска с последующим ретроспективным подтверждением диагноза микробиологическим методом. Эхинокандины – препараты выбора в терапии инвазивных/системных микозов у онкологических пациентов.

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, системный кандидоз, флуконазол, эхинокандины, онкологические пациенты

Для цитирования: Приходченко А.О., Нечушкина В.М., Вяткин П.В. Современные подходы к терапии инвазивных микозов у онкологических пациентов. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 349–353. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200708

REVIEW

Modern approaches to the therapy of invasive mycoses in cancer patients

Aleksey O. Prikhodchenko✉, Valentina M. Nechuskina, Pavel V. Vyatkin

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

There is an increase in the prevalence of *Candida fluco-R*, there is a transition from strains of *C. albicans* to *C. non-albicans*. Diagnosis of invasive fungal infections is based on a clinical picture and risk factor assessment with subsequent retrospective confirmation of the diagnosis by a microbiological method. Echinocandines are the drugs of choice in the therapy of invasive/systemic mycoses in cancer patients.

Keywords: invasive candidiasis, systemic candidiasis, fluconazole, echinocandines, oncological patient

For citation: Prikhodchenko AO, Nechuskina VM, Vyatkin PV. Modern approaches to the therapy of invasive mycoses in cancer patients. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 349–353. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200708

Введение

Candida spp. являются основными грибковыми патогенами, вызывающими инвазивные микозы у пациентов как с нейтропенией, так и без нее. Количество *C. fluco-R* (флуконазол-резистентных) увеличивается из года в год. Большинство пациентов с инвазивным кандидозом имеют кандидемию без признаков поражения тканей или органов. Клиническая картина инвазивных микозов отличается отсутствием специфических симптомов, а также своевременной диагностики (быстрого определения вида и чувствительности к нему). В популяции онкологических пациентов отмечается увеличение случаев инвазивного кандидоза/кандидемии, обусловленных *non-albicans*-штаммами, что определяет увеличение инфекционной летальности, а также рост процента флуконазол-резистентных штаммов. Инвазивный кандидоз ассоциирован с развитием сепсиса, септического шока и полиорганной недостаточности, что определяет высокие фармакоэкономические затраты. Несмотря на улучшение диагностики и лечения, летальность при инвазивном кандидозе/кандидемии остается по-прежнему на высоком уровне 30–60% [1–10].

Летальность от кандидемии напрямую коррелирует с задержкой начала адекватной противогрибковой терапии [11, 12] (рис. 1).

Таким образом, одним из наиболее важных условий для достижения оптимальных клинических результатов является максимально раннее назначение адекватной терапии надежным, активным (фунгицидным) и безопасным препаратом. Это достаточно проблематично ввиду отсутствия методов раннего выявления инфекции, а также ряда недостатков азольных и полиеновых противогрибковых средств, которые раньше были препаратами выбора в терапии инвазивного кандидоза (покрывают не весь спектр грибов рода *Candida*, лекарственные взаимодействия для азолов и нефротоксичность для полиенов).

Статистика

Вероятность развития инвазивного кандидоза/системного микоза оценивается по клинической картине, а также тяжести состояния пациентов (SOFA > 6 баллов и APACHE > 16 баллов), и, главное, диагноз подтверждается ретроспективно. До поста-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Приходченко Алексей Олегович – канд. мед. наук, зав. отд-нием анестезиологии-реанимации №2 Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: evpatii2004@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4770-0034

Нечушкина Валентина Михайловна – д-р мед. наук, зам. дир. по науке Института онкогинекологии и маммологии, зав. онкологическим отд-нием хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-1855-9692

Вяткин Павел Викторович – врач анестезиолог-реаниматолог отд-ния анестезиологии-реанимации №2 ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0003-2976-2562

✉ Aleksey O. Prikhodchenko – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: evpatii2004@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4770-0034

Valentina M. Nechuskina – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-1855-9692

Pavel V. Vyatkin – anesthesiologist-resuscitator, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-2976-2562

новки микробиологического диагноза не проводится либо проводится профилактическая терапия, что ведет либо к увеличению летальности в условиях отсутствия терапии, либо к появлению *fluco-R* штаммов [2–4].

Начиная с 2002 г. применение трех противогрибковых средств группы эхинокандинов значительно расширило исторически ограниченный арсенал препаратов, доступных для лечения инвазивного кандидоза. Благодаря действию на клеточную стенку грибов эхинокандины – анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин – характеризуются превосходной противогрибковой активностью против *Candida* spp. и *Aspergillus* spp., низкой токсичностью, незначительными лекарственными взаимодействиями и фармакокинетической независимостью от функции почек и печени. Таким образом, эхинокандины быстро стали препаратами выбора при инвазивных и системных микозах.

В исследовании ЕРИС II, проведенном в 667 европейских отделениях интенсивной терапии, *Candida* spp. были вовлечены в 18,5% случаев с нозокомиальными инфекциями [13]. Согласно еще одному исследованию в отделениях интенсивной терапии 310 немецких больниц [14] грибы рода *Candida* составляли 24% инфекций.

В большом обследовании 24 тыс. случаев инфекций кровотока в американских больницах [8] *Candida* spp. были 4-м наиболее распространенным патогеном инфекций кровотока с частотой 4,6 случая на 10 тыс. госпитализаций. Исследование, проведенное Европейской конфедерацией медицинской микологии в нескольких европейских странах, показало, что число случаев кандидемии составляет 2,0–3,8 на 10 тыс. человек и 0,30–0,41 на 10 тыс. койко-дней. Большинство случаев было диагностировано в отделениях хирургии и интенсивной терапии (48,2 и 40,2% соответственно), 22,5% пациентов имели солидные опухоли, 17,4% получали стероиды, а 12,3% больных были гематологическими пациентами [15].

Факторы риска

Это распределение отражает факторы, предрасполагающие к развитию инвазивного кандидоза/кандидемии, определенные несколькими авторами [16]. Эти факторы включают в себя нейтропению, химиотерапию, колонизацию *Candida* spp., применение антибиотиков широкого спектра действия, наличие центрального венозного катетера, гемодиализ или почечную недостаточность, высокий балл по шкале APACHE II, искусственную вентиляцию легких, абдоминальную хирургию, перфорацию полого органа и возраст [17].

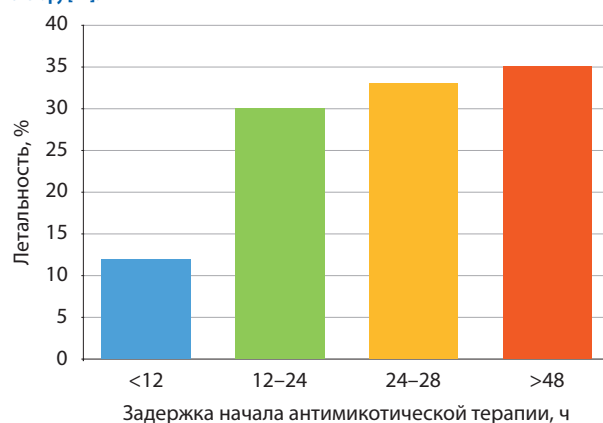
Другой важной группой риска являются реципиенты после трансплантации органов, получающие иммуносупрессивную терапию [18]. Для пациентов интенсивной терапии риск развития инвазивных грибковых инфекций возрастает после пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) более 7 дней [19].

Особенности противогрибкового иммунитета

Иммунитет онкологических пациентов определяется вторичным иммунодефицитом по причине обширной лимфодиссекции, массивной эксфузии, онкологического заболевания, спленэктомии. Противогрибковый иммунитет также определяется клеточным иммунитетом в силу низкой иммуногенности антигенов грибов рода *Candida*, т.е. он определяется завершенным фагоцитозом, который подразумевает под собой функциональный (здоровый) нейтрофил/фагоцит. В свою очередь, онкологические пациенты имеют либо незрелые нейтрофилы (зачастую несмотря на нейтрофилез), либо нейтропению, либо недостаточно функциональные нейтрофилы. Таким образом, ввиду клеточного иммунодефицита онкологических пациентов для лечения инвазивного/системного микоза требуется не фунгистатический, а фунгицидный препарат [2–4].

Вследствие большого количества факторов риска наличия у онкологических больных резистентных к флуконазолу штаммов, а также его фунгистатического эффекта флуконазолопрофилактика является неэффективной. Соответственно, в случае онкологических и онкохирургических больных современной антимикотической терапией является назначение эхинокандинов, обладающих фунгицидной активностью как *in vivo*, так и *in vitro*, а также имеющих хороший профиль безопасности.

Рис. 1. Зависимость уровня летальности (%) от времени начала противогрибковой терапии [11].
Fig. 1. Dependence of the mortality rate (%) on the time of initiation of antifungal therapy [11].



Когда начинать противогрибковую терапию?

Существует несколько прогностических шкал начала противогрибковой терапии. У онкологических пациентов видится перспективным использование следующих критериев назначения противогрибковой терапии:

- отсутствие динамики состояния пациента при максимальной хирургической санации очага инфекции и адекватной антибиотикотерапии;
- отсутствие положительной динамики уровня прокальцитонина на 2-е сутки (более 30%);
- сохраняющийся субфебрилитет;
- APACHE II >16 баллов;
- SOFA >6 баллов;
- дыхательная недостаточность (острое поражение легких/острый респираторный дистресс-синдром);
- наличие 5 и более факторов риска [2–4].

При наличии 3 и более критериев назначается лечебная доза флуконазола до получения результатов микробиологического исследования. В случае роста грибов рода *Candida* по результатам микробиологического исследования проводится смена флуконазола на один из препаратов группы эхинокандинов. Профилактическое назначение антимикотической терапии не проводится [2–4].

Основные характеристики эхинокандинов

Эхинокандины представляют собой полусинтетические липептиды, полученные из природных метаболитов, продуцируемых тремя различными грибами [20].

В отличие от азольных и полиеновых противогрибковых препаратов эхинокандины ингибируют синтез 1,3-β-D-глюкана, необходимого полисахаридного компонента клеточной стенки в *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. В *Candida* spp. отсутствие этого основного структурного элемента приводит к разрушению клеточной стенки и последующему клеточному лизису, что объясняет фунгицидную активность препаратов против многих изолятов *Candida* при адекватных концентрациях [21]. Эхинокандины проявляют довольно сходную противогрибковую активность *in vitro* с преимущественно перекрывающимися минимальными диапазонами ингибирующей концентрации для клинически значимых видов [22]. Минимальная подавляющая концентрация против *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. krusei* обычно значительно ниже, чем против *C. parapsilosis* или редкого вида *C. guilliermondii*. Однако это расхождение, по-видимому, не приводит к явно значимым различиям в клинической активности [23].

Несмотря на все более широкое использование эхинокандинов в течение последнего десятилетия, устойчивость к ним по-прежнему остается редкой и в значительной степени ограничивается возникновением *de novo* у пациентов с длительной продолжительностью лечения [24]. Это обнадеживает, учитывая тот факт, что точечные мутации в целевой субъединице фермента могут быть достаточными для индукции резистентности [25]. У эхинокандинов отсутствует перекрестная резистент-

ность, т.е. резистентные к каспофунгину изоляты остаются чувствительными к анидулафунгину и/или микафунгину [26, 27].

Эхинокандины являются исключительно парентеральными препаратами (пероральные формы отсутствуют).

Всем эхинокандинам свойственно накапливаться в органах, часто являющихся субстратами инвазивного кандидоза (печень, почки, селезенка, легкие). Например, в доклинических исследовательских моделях микафунгин имеет в 2–3 раза более высокую концентрацию в этих органах, чем в кровотоке [28], каспофунгин преимущественно накапливается в печени и, в меньшей степени, почках [29]. Анидулафунгин обладает довольно однородным распределением: его концентрация в 9–12 раз выше во всех четырех исследованных органах-моделях [30]. Анидулафунгин подвергается медленной химической деградации до неактивных пептидных продуктов [31], тогда как другие эхинокандины в некоторой степени метаболизируются в печени посредством N-ацетилирования или катехол-O-метилтрансферазы [32]. Это определяет необходимость коррекции дозы, ограничения использования при печеночной недостаточности, а также взаимодействия с лекарственными средствами.

Ни один из эхинокандинов не достигает адекватных концентраций в спинномозговой жидкости, глазном яблоке или моче, что определяет отсутствие показаний к их применению при кандидозном менингите, эндофтальмите и мочевиной инфекции [33–35].

Анидулафунгин применяется в дозировке 100 мг/сут (с первой насыщающей дозой 200 мг/сут) [36] для всех пациентов независимо от массы тела, функций органа, возраста или расы [37–39]. Из-за отсутствия какого-либо печеночного метаболизма не было обнаружено клинически значимых взаимодействий для анидулафунгина [40–42], поэтому препарат можно использовать в фиксированной дозе независимо от печеночной функции.

Дозировка каспофунгина должна регулироваться в зависимости от массы тела и функции печени. Кроме того, пациенты, получающие лечение индукторами печеночного обмена, должны принимать более высокие дозы [43]. Стандартная доза составляет 50 мг/сут (после начальной нагрузочной дозы 70 мг в день 1). Пациенты весом >80 кг должны получать 70 мг/сут в качестве поддерживающей дозы. Большие дозы (150 мг/сут) каспофунгина были использованы в клиническом исследовании по инвазивному кандидозу. Не было отмечено существенных различий в токсичности или эффективности против стандартных доз [44]. Умеренная печеночная недостаточность (показатель Child-Pugh 7–9) требует сокращения поддерживающей дозы до 35 мг/сут [45]. Каспофунгин не должен использоваться у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (показатель Child-Pugh >9) [40].

Дозировка микафунгина зависит от цели лечения (терапия или профилактика) и массы тела. Терапевтическое использование требует удвоенной дозы по сравнению с профилактической. У пациентов с весом ≤40 кг микафунгин должен быть дозирован на килограмм массы тела (2 мг/кг или 1 мг/кг для профилактики), тогда как более тяжелые пациенты получают фиксированную дозу 100 мг/сут (или 50 мг/сут для профилактики). Доза может быть удвоена у пациентов с недостаточным начальным ответом. Дозы микафунгина не зависят от функций органов, однако препарат не должен использоваться у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью из-за отсутствия данных.

Как правило, эхинокандины характеризуются низким потенциалом лекарственных взаимодействий, что является крайне важным фактором для противогрибковых средств, которые, как известно, включали множественные фармакокинетические (азолы) или проблематичные фармакодинамические (полиены) взаимодействия. Поддерживающую дозу каспофунгина из-за его метаболизма в печени нужно увеличивать до 70 мг/сут у пациентов, одновременно получающих индукторы ферментов, такие как рифампицин, дексаметазон, фенитоин или карбамазепин [43]. Другие потенциальные взаимодействия каспофунгина включают иммунодепрессанты [46]. Микафунгин увеличивает экспозицию амфотерицина В, требуя анализа риска/пользы и тщательного мониторинга токсичности амфотерицина В. Кроме того, микафунгин увеличивает

экспозицию итраконазола, сиролимуса и нифедипина, требуя мониторинга и, соответственно, снижения дозы [47].

Эхинокандины имеют в целом благоприятный профиль безопасности и переносимости. Наиболее частыми побочными эффектами являются инфузионные реакции (преимущественно флебит и лихорадка), дисфункция печени, умеренная гипокалиемия, кожная сыпь и головная боль [46, 47].

Когда назначать эхинокандины?

Вопрос профилактического назначения эхинокандинов остается открытым. Исследования указывают на их потенциальную полезность в профилактике кандидозной инфекции у гематологических пациентов с высоким риском ее развития, однако данные исследований у негематологических пациентов не доказывают необходимость профилактического назначения эхинокандинов. Их профилактическое использование будет подвергать большое число пациентов возможным побочным эффектам этих препаратов, а также способствовать формированию резистентных к эхинокандинам штаммов в будущем. Учитывая ограниченные возможности лечения пациентов после применения эхинокандинов, широкое применение этих средств с целью профилактики инвазивного кандидоза представляется необоснованным, не говоря уже о высоких экономических затратах. Профилактическое использование эхинокандинов в настоящее время является вариантом для отдельных гематологических пациентов, у которых азолы не применяются из-за проблем с переносимостью или неуправляемых лекарственных взаимодействий.

Эхинокандины являются фунгицидными препаратами против большинства штаммов *Candida* в отличие от азолов [21], что потенциально позволяет более быстро и качественно воздействовать на грибы этого рода. Фунгицидность эхинокандинов имеет крайне высокое значение при терапии пациентов с сепсисом/септическим шоком, когда на счету каждый час. Будучи полностью активными против *C. glabrata* и *C. krusei*, эхинокандины обеспечивают важную меру дополнительной терапевтической надежности в ситуациях, когда лечение следует начинать в отсутствие идентификации видов или даже до получения результатов культурального исследования крови, особенно у пожилых пациентов [48], а также у гематологических/онкологических пациентов, у которых были описаны очень высокие показатели резистентности к флуконазолу [49]. К тому же это особенно актуально у пациентов с сепсисом или септическим шоком с узким временным окном возможности для начала эффективной терапии для сохранения оптимальных шансов на выживание [50, 51].

При развитии инвазивных грибковых инфекций у пациентов часто возникают дисфункции органов (вплоть до полиорганной недостаточности). Будучи фармакокинетически независимыми от функций почек, эхинокандины не нуждаются в коррекции дозы у пациентов со всеми степенями почечной недостаточности или заместительной почечной терапии, в то время как дозировка флуконазола нуждается в коррекции у пациентов с нарушенной функцией почек, а также при проведении гемодиализа или гемоперфузии [52].

Низкая склонность эхинокандинов к взаимодействию с лекарственными средствами может обеспечить значительное упрощение лечения у тяжелобольных пациентов, имеющих множественные побочные эффекты. Будучи ингибиторами и субстратами печеночных ферментов, азолы связаны со множеством лекарственных взаимодействий [53], осложняющих терапию пациентов и потенциально угрожающих успеху лечения. Эту проблему следует нивелировать с помощью перевода пациентов на терапию эхинокандинами.

Активность против биопленок – еще одна особенность, которая отличает эхинокандины и азолы. Именно эхинокандины являются препаратами выбора у онкологических пациентов с кандидемией, особенно в ситуациях, когда раннее удаление катетеров представляется неосуществимым. Даже у пациентов, у которых катетеры удаляются в течение первых 2 дней терапии, эхинокандины могут более эффективно действовать на грибы рода *Candida*, учитывая их фунгицидное действие.

Степ-терапия инвазивных микозов

В 2017 г. профессор Кулберг опубликовал данные метаанализа 6 клинических исследований одного из эхинокандинов у различных групп пациентов с инвазивным кандидозом. Пять проанализированных исследований из шести включали пациентов без нейтропении. Пациенты получали самую разную сопутствующую терапию, около 18,7% были в тяжелом состоянии: >20 баллов по APACHE II. Средний балл по шкале APACHE II составил 14,9. Медиана возраста 57,5 года. Главными факторами риска развития инвазивного кандидоза/кандидемии у пациентов были: системное назначение антибиотиков широкого спектра действия (88,4%), наличие центрального венозного катетера (79,2%), пребывание в ОРИТ более 4 сут (49,6%), парентеральное питание (45,25%) и наличие в ближайшем анамнезе хирургического вмешательства (44,7%). Терапия назначалась эмпирически, однако позже было получено лабораторное подтверждение наличия инвазивного кандидоза/кандидемии, причем в 75,5% случаев наблюдалась изолированная кандидемия, в 20,6% – только инвазивный кандидоз и в 3,7% случаев – смешанная кандидозная инфекция. В 92% случаев был получен только один изолят *Candida*, в 45,8% – *albicans* и 54,2% – *non-albicans* внутри этой подгруппы. В 8% случаев было получено более одного изолята (из них 72,1% – *albicans* + *non-albicans* и 27,9% – 2 и более *non-albicans*). Общий ответ на терапию составил 76,4%, клинический ответ – 80,3%, микробиологический ответ – 82,4%. На момент окончания внутривенной терапии микробиологическая эффективность при *C. albicans* составила 77,5%, а *non-albicans* – от 66,2 (*C. tropicalis*) до 78,8% (*C. glabrata*).

Важно отметить, что во всех исследованиях, кроме одного (в которое включались пациенты в состоянии нейтропении), использовалась так называемая степ-терапия. Ее суть состоит в том, что пациент получает эхинокандин эмпирически, до стабилизации клинического состояния (от 5 до 10 дней от начала терапии). После этого возможен перевод на пероральную терапию антимикотиком другого класса (как правило, назначались азолы: флуконазол или вориконазол, применяемый при наличии флуконазол-резистентных штаммов или риске сочетанной грибковой инфекции). Степ-терапия имеет под собой как фармакоэкономическое, так и фармакоэкологическое обоснование: снижение риска формирования эхинокандин-резистентных штаммов [54].

Выводы:

1. Наблюдается рост распространенности *Candida fluco-R*, происходит переход от штаммов *C. albicans* к *C. non-albicans*.
2. Необходим постоянный инфекционный мониторинг ввиду увеличения доли *C. non-albicans* и *C. albicans fluco-R*.
3. Диагностика инвазивных микозов, как и раньше, основывается на клинической картине и оценке факторов риска с последующим ретроспективным подтверждением диагноза микробиологическим методом. Это значит, что терапия должна назначаться эмпирически, с параллельной диагностикой, для уточнения вида возбудителя.

4. Эхинокандины – препараты выбора в терапии инвазивных/системных микозов у онкологических пациентов.

5. Использование степ-терапии позволяет оптимизировать терапию инвазивного кандидоза/кандидемии в ОРИТ.

Заключение

По всему миру из года в год растет количество инвазивных грибковых инфекций. Особому риску кандидемии подвергаются пациенты в ОРИТ по причине их тяжелого состояния и таких факторов риска, как наличие центральных венозных катетеров, длительность пребывания в ОРИТ, почечная недостаточность (гемодиализ), вторичный иммунодефицит (онкология, состояние после химиотерапии), антибактериальная терапия широкого спектра действия или парентеральное питание. Последние исследования кандидемии указывают на изменения в эпидемиологии и переход к видам *C. non-albicans*, в частности *C. glabrata* и *C. krusei*.

Эта информация заставляет задуматься над изменением мер по профилактике и принципов лечения грибковых инфекций с учетом резистентности к флуконазолу штаммов *non-albicans*. К тому же растет число *C. fluco-R* в целом. Количество *C. fluco-R* in vivo значительно возрастает в силу особенностей противогрибкового иммунитета и вторичного иммунодефицита пациентов в критических состояниях. Септический шок у пациентов с онкологическим заболеванием чаще всего вызван бактериями, а в 1/4 случаев ассоциирован с грибами рода *Candida*. Системные микозы часто наблюдаются у пожилых больных с факторами риска развития системных микозов, у которых скомпрометирована функция почек и печени или которые получают нефро- и гепатотоксичные препараты (химиотерапия и т.д.), что может привести к почечной и печеночной недостаточности.

Ведущим методом для определения *Candida* spp. все еще является микробиологическая диагностика. К сожалению, в условиях интенсивной терапии она подтверждает диагноз исключительно ретроспективно.

Максимально раннее начало антифунгальной терапии снижает летальность пациентов. Вследствие увеличения количества штаммов *C. non-albicans* и роста количества *C. fluco-R* в последние годы препаратами выбора для лечения инвазивных и системных микозов становятся эхинокандины. Удаление центрального венозного катетера способствует достоверному увеличению выживаемости при системных микозах.

Возможности степ-терапии позволяют оптимизировать терапию эхинокандинами. Очень важно проводить противогрибковую терапию не менее 14 дней с момента отрицательного результата посева.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Веселов А.В. Эмпирическая терапия инвазивного кандидоза в отделениях реанимации и интенсивной терапии: современное состояние проблемы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011;13(1):4-18 [Veselov AV. Empirical therapy of invasive candidiasis in intensive care units: current state of the problem. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2011;13(1):4-18 (in Russian)].
2. Некаев И.В., Приходченко А.О., Ломидзе С.В., Сытов А.В. Интенсивная терапия системных микозов в онкохирургии. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2014;25(1-2):52-8 [Nekhaev IV, Prihodchenko AO, Lomidze SV, Sytov AV. Intensive therapy of systemic mycoses in oncology. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2014;25(1-2):52-8 (in Russian)].
3. Некаев И.В., Приходченко А.О., Ломидзе С.В., Сытов А.В. Диагностика и лечение системных микозов в онкохирургии. *Инфекции в хирургии*. 2014;2:17-21 [Nekhaev IV, Prihodchenko AO, Lomidze SV, Sytov AV. Diagnosis and treatment of systemic mycoses in oncology. *Infection in surgery*. 2014;2:17-21 (in Russian)].
4. Некаев И.В., Приходченко А.О., Бударгин Е.Е., и др. Флуконазол. Эхинокандины. Системные микозы. *Медицинский алфавит*. 2015;3(14):23-9 [Nekhaev IV, Prihodchenko AO, Budargin EE, et al. Fluconazole. Echinocandins. Systemic mycoses. *Meditsinskiy alfavit*. 2015;3(14):23-9 (in Russian)].
5. Wey SB, Mori M, Pfaff MA, et al. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med*. 1988;148:2642-5.
6. Voss A, le Noble JL, Verdun Lunel FM, et al. Candidemia in intensive care unit patients: risk factors for mortality. *Infection*. 1997;25:8-11.
7. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med*. 2002;113:480-5.
8. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, 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.
9. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1172-7.
10. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1232-9.
11. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. 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;49:3640-5.
12. Garey KW, Rege M, Pai MP, 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.
13. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. EPIC II Group of Investigators: International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302:2323-9.
14. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007;33:606-18.
15. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, et al. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27:359-66.
16. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med*. 2009;35:55-62.
17. Muñoz P, Burillo A, Bouza E. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;15:83-90.

18. Singh N. Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17:113-34.
19. Pelz RK, Lipsett PA, Swoboda SM, et al. The diagnostic value of fungal surveillance cultures in critically ill patients. *Surg Infect (Larchmt).* 2000;1:273-81.
20. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet.* 2003;362:1142-51.
21. Pound MW, Townsend ML, Drew RH. Echinocandin pharmacodynamics: review and clinical implications. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(6):1108-18.
22. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for the echinocandins and *Candida* spp. *J Clin Microbiol.* 2010;48(1):52-6.
23. Kale-Pradhan PB, Morgan G, Wilhelm SM, Johnson LB. Comparative efficacy of echinocandins and nonechinocandins for the treatment of *Candida parapsilosis* Infections: a meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2010;30:1207-13.
24. Sun HY, Singh N. Characterisation of breakthrough invasive mycoses in echinocandin recipients: an evidence-based review. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35:211-18.
25. Perlman DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat.* 2007;10:121-30.
26. Cota J, Carden M, Graybill JR, et al. In vitro pharmacodynamics of anidulafungin and caspofungin against *Candida glabrata* isolates, including strains with decreased caspofungin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(11):3926-8.
27. Edlind T, Healey K, Johnson M, Katiyar S. *Candida glabrata* CRS-MIS Mutants: Caspofungin Reduced Susceptibility but Micafungin Increased Susceptibility. 2010. Poster M-393; 50th ICAAC, Boston, MA, USA.
28. Niwa T, Yokota Y, Tokunaga A, et al. Tissue distribution after intravenous dosing of micafungin, an antifungal drug, to rats. *Biol Pharm Bull.* 2004;27:1154-6.
29. Hajdu R, Thompson R, Sundelof JG, et al. Preliminary animal pharmacokinetics of the parenteral antifungal agent MK-0991 (L-743, 872). *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:2339-44.
30. Damle B, Stogniew M, Dowell J. Pharmacokinetics and tissue distribution of anidulafungin in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2673-6.
31. Damle BD, Dowell JA, Walsky RL, et al. In vitro and in vivo studies to characterize the clearance mechanism and potential cytochrome P450 interactions of anidulafungin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:1149-56.
32. Eschenauer G, Depestel DD, Carver PL. Comparison of echinocandin antifungals. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3:71-97.
33. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1445-57.
34. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1171-8.
35. Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin Infect Dis.* 2006;43:215-22.
36. Krause DS, Reinhardt J, Vazquez JA, et al. Anidulafungin Invasive Candidiasis Study Group. Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:2021-4.
37. Dowell JA, Knebel W, Ludden T, et al. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:590-8.
38. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:461-70.
39. European Medicines Agency. Ecalta® summary of product characteristics. 2010.
40. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, et al. Assessment of the safety and pharmacokinetics of anidulafungin when administered with cyclosporine. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:227-33.
41. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between anidulafungin and tacrolimus. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:305-14.
42. Dowell JA, Schranz J, Baruch A, Foster G. Safety and pharmacokinetics of coadministered voriconazole and anidulafungin. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:1373-82.
43. Stone JA, Migoya EM, Hickey L, et al. Potential for interactions between caspofungin and nelfinavir or rifampin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:4306-14.
44. Betts RF, Nucci M, Talwar D, et al. Caspofungin High-Dose Study Group A Multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1676-84.
45. Mistry GC, Migoya E, Deutsch PJ, et al. Single- and multiple-dose administration of caspofungin in patients with hepatic insufficiency: implications for safety and dosing recommendations. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:951-61.
46. European Medicines Agency. Cancidas® summary of product characteristics. 2009. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cancidas-previous-caspofungin-msd>. Accessed: 24.08.2020.
47. European Medicines Agency. Mycamine® summary of product characteristics. 2010. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mycamine>. Accessed: 25.08.2020.
48. Sandven P, Beavanger L, Digraanes A, et al. Norwegian Yeast Study Group Candidemia in Norway (1991 to 2003): results from a nationwide study. *J Clin Microbiol.* 2006;44:1977-81.
49. Slavin MA, Sorrell TC, Marriott D, et al. Australian Candidemia Study, Australasian Society for Infectious Diseases: Candidemia in adult cancer patients: risks for fluconazole-resistant isolates and death. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1042-51.
50. Kumar A, Skrobik I, Guzman J, et al. CATSS Database Research Group. The high mortality of *Candida* septic shock is explained by excessive delays in initiation of antifungal therapy. Poster K-2174; 47th ICAAC, Chicago, IL, USA, 2007.
51. Taur Y, Cohen N, Dubnow S, et al. Effect of antifungal therapy timing on mortality in cancer patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:184-90.
52. European Medicines Agency. Diflucan® summary of product characteristics. 2010. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/diflucan>. Accessed: 24.08.2020.
53. Nivoix Y, Ubeaud-Sequier G, Engel P, et al. Drug-drug interactions of triazole antifungal agents in multimorbid patients and implications for patient care. *Curr Drug Metab.* 2009;10(4):395-409.
54. Kullberg BJ, Vasquez J, Moosikapun P. Efficacy of anidulafungin in 539 patients with invasive candidiasis: a patient-level pooled analysis of six clinical trials. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(8):2368-77. DOI:10.1093/jac/dkx116

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU