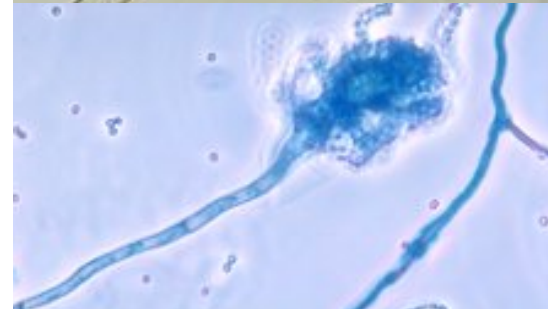
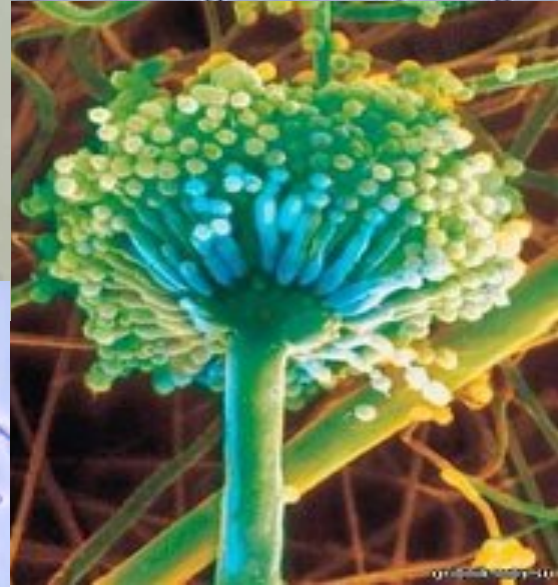
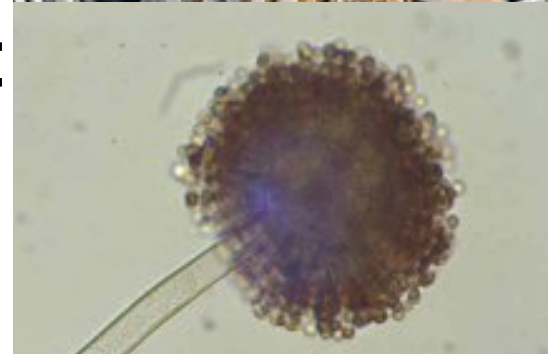
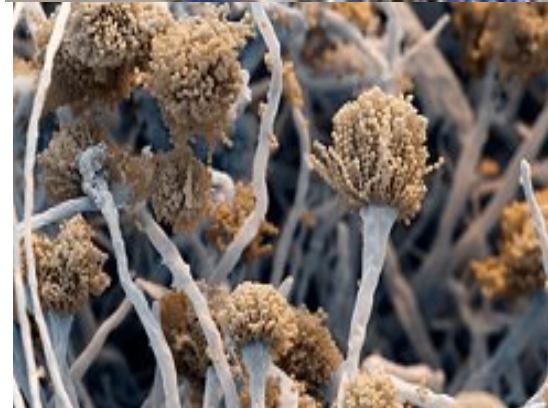
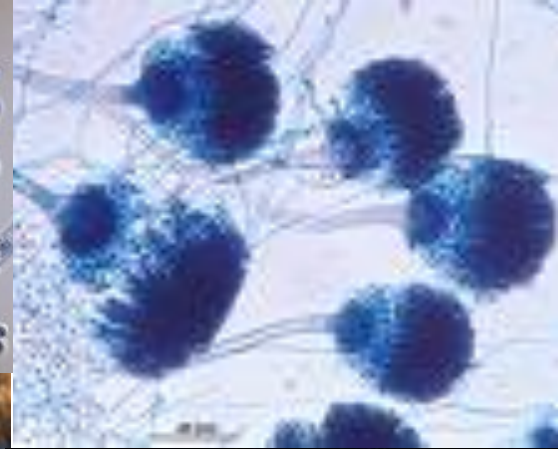
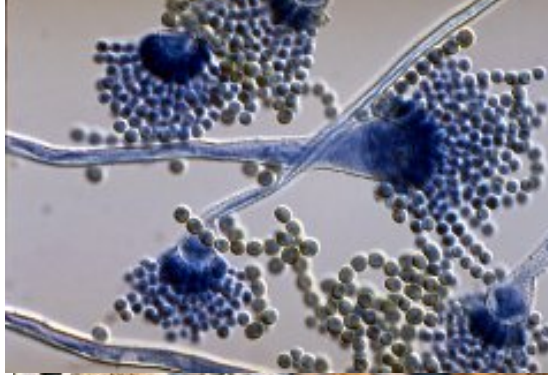


Н.Н.Климко

Кафедра клинической микологии
Северо-западный
государственный медицинский
университет им.И.И.Мечникова

**Рекомендации по
терапии и
профилактике
СИСТЕМНЫХ МИКОЗОВ:
ЧТО НОВОГО?**

XVII Международный конгресс
по антимикробной терапии
Москва
21 мая 2015 г.





Микозы – глобальная проблема

- более 300 миллионов пациентов с тяжелыми или хроническими микозами
- у 25 миллионов больных микозами – угроза смерти или инвалидности

www.GAFFI.org

www.life-worldwide.org



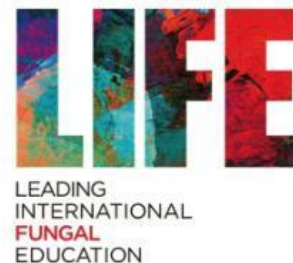


Микозы – летальность

МИКОЗЫ	ТВ (2013)	малярия (2013)
>1 350 000	1 500 000	627 000

www.GAFFI.org

www.life-worldwide.org



Российское общество хирургов
Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям
Федерация анестезиологов-реаниматологов

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛогов» (ФАР)

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ (РАСХИ)

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ
И АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (МАКМАХ)

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИКОЗОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2010



НАЦИОНАЛЬНЫЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО
ДИАГНОСТИКЕ И
ЛЕЧЕНИЮ
МИКОЗОВ
В
ОТДЕЛЕНИЯХ
РЕАНИМАЦИИ
И
ИНТЕНСИВНОЙ
ТЕРАПИИ

Национальное гематологическое общество
Национальное общество детских гематологов и онкологов

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ)

Российское Общество Хирургов

Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИИ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2012

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ» (ФАР)

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ ИНФЕКЦИЯМ (РАСХИ)

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ
И АНТИМИКРОБНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (МАКМАХ)

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИКОЗОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2010

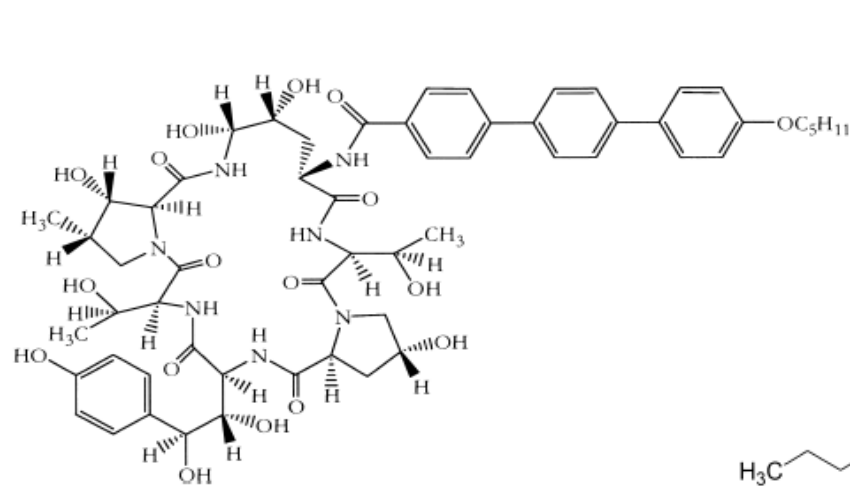
Инвазивные микозы

НОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ



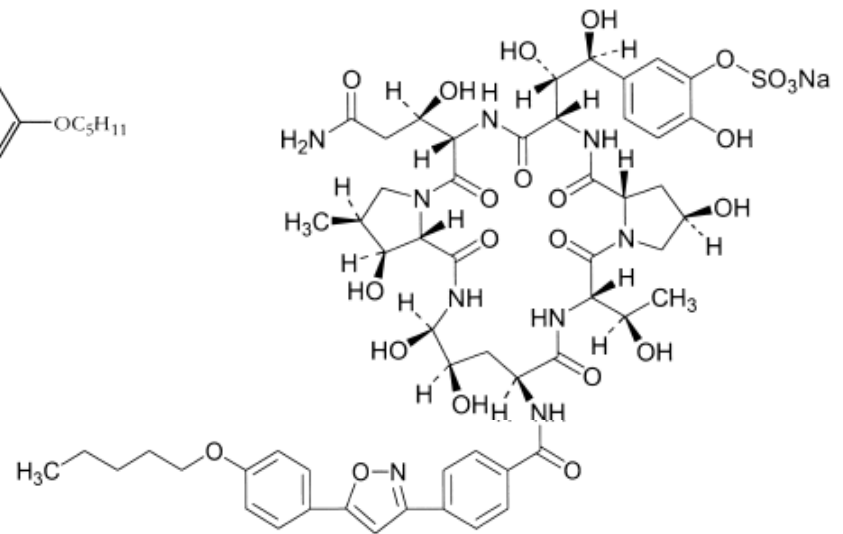
Инвазивные микозы

НОВЫЕ АНТИМИКОТИКИ



анидулафунгин

2012 г.



микафунгин

2010 г.

ESCMID* Guideline for the Diagnosis and Management of *Candida* Diseases 2012: Diagnostic Procedures

**ESCMID* Guideline for the Diagnosis and Management of *Candida* Diseases 2012:
Non-Neutropenic Adult Patients**

**ESCMID* Guideline for the Diagnosis and Management of *Candida*
Diseases 2012: Adults with Haematological Malignancies and after
Haematopoietic Stem Cell Transplantation (HCT)**

**ESCMID* Guideline for the Diagnosis and Management of *Candida* Diseases 2012:
Prevention and Management of Invasive Infections in Neonates and Children Caused by
Candida spp.**

**ESCMID* Guideline for the Diagnosis and Management of *Candida*
Diseases 2012: Patients with HIV Infection or AIDS**

Кандидоз в Реанимации и Интенсивной Терапии КРИТ

- 2012-2014 гг.
- 26 центров в 15 городах России



КРИТерии

ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ

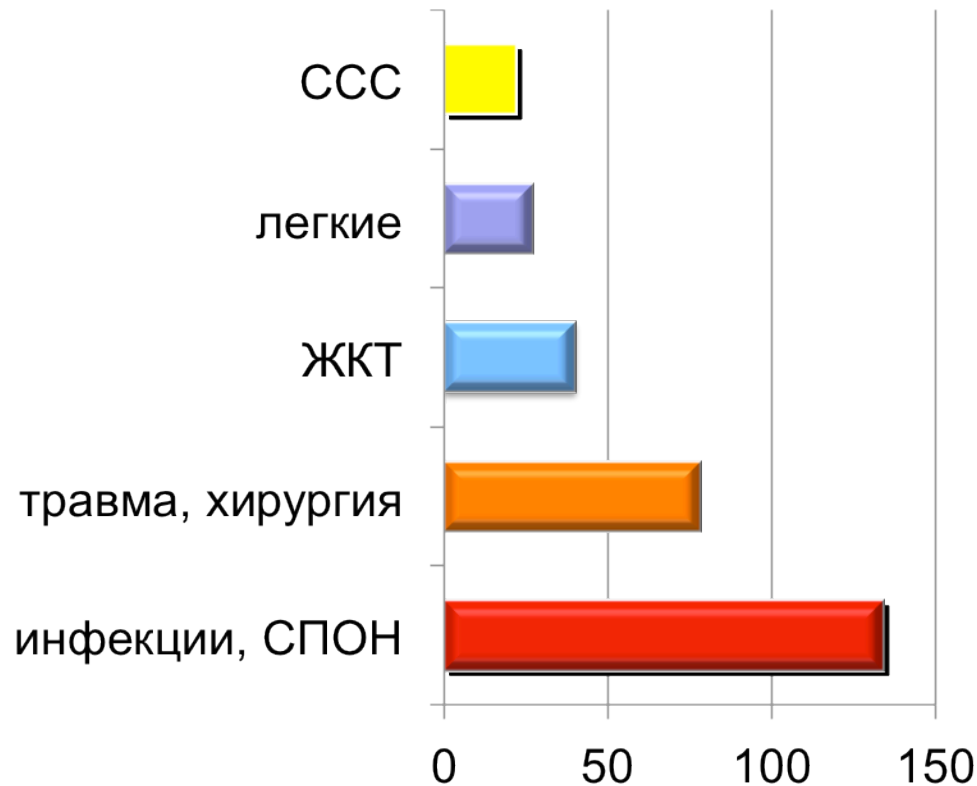
- взрослые пациенты (> 18 лет)
- > 48 часов в ОРИТ
- клинические проявления инфекции

- подтвержденный инвазивный кандидоз:
 - положительный результат по крайней мере одного посева периферической крови на *Candida*
 - положительный результат посева образцов (биосубстратов), полученных из стерильной в норме области (например, СМЖ и пр.)
 - выявление клеток *Candida* при гистологическом, цитологическом исследовании или прямой микроскопии образца, полученного при помощи диагностической пункции или биопсии из стерильной в норме области

КРИТ

характеристика пациентов

- n=211
- возраст: 18-85 л, медиана – 58
- м – 60%, ж – 40%



КРИТ

факторы риска

- использование ЦВК – 98%
- применение антибиотиков – 90%
(бактериемия – 42%, карбапенемы – 62%)
- искусственная вентиляция легких – 82%
- тяжелое состояние больного (медиана APACHE II – 13, SOFA - 6)
- перфорация – 24% или хирургическое лечение ЖКТ – 40%
- полное парентеральное питание – 36%
- панкреатит – 25%
- сахарный диабет – 19%
- новообразования – 19%
- хроническая почечная недостаточность – 14%
- стероиды, иммуносупрессоры – 6%
- ВИЧ – 3%
- выраженная нейтропения – 1%

Инвазивный кандидоз в ОРИТ

факторы риска

- длительное (≥ 5 дней) пребывание в ОРИТ
- применение антибиотиков широкого спектра действия
- длительное (≥ 5 дней) использование ЦВК
- применение стероидов или иммуносупрессоров
- тяжелое состояние больного
- распространенная (≥ 2 локусов) поверхностная колонизация *Candida* spp.
- перфорация или хирургическое лечение ЖКТ
- инфицированный панкреонекроз
- полное парентеральное питание
- искусственная вентиляция легких
- гемодиализ
- повторные гемотрансфузии
- сахарный диабет
- выраженная нейтропения

Антифунгальная профилактика в ОРИТ рекомендации ФАР / РАСХИ / МАКМАХ

- повторная перфорация ЖКТ
- инфицированный панкреонекроз

- пребывание в ОРИТ более ТРЕХ дней
- + наличие ТРЕХ факторов риска
 - в/в катетер
 - АБ широкого спектра более 3-х дней
 - ИВЛ

- в сочетании с ОДНИМ из:
 - абдоминальная хирургия
 - парентеральное питание
 - гемодиализ
 - панкреатит
 - стероиды в течение 3-х дней до ОРИТ
 - иммуносупрессоры в течение 7 дней до ОРИТ

- флуконазол 6 мг/кг/сут (400 мг/сут)

Антифунгальная профилактика в ОРИТ: рекомендовано

показания	цель	препарат	с.р.	к. д.
абдоминальная хирургия + повторная перфорация или несостоятельность анастомоза	предотвратить кандидозный перитонит	флуконазол 400 мг/с	B	I
		каспофунгин 50 мг/с	C	II_u
критические хирург. больные + ОРИТ ≥ 3 с	отсрочить развитие кандидоза	флуконазол 400 мг/с	C	I
ИВЛ ≥ 48 ч + продолжение ИВЛ ≥ 72 ч	предотвратить инвазивный кандидоз	флуконазол 100 мг/с	C	I
ОРИТ ≥ 3 с, ИВЛ, ЦВК, антибиотики + ≥ 1 : ПП, диализ, хирургия, панкреатит, стероиды, иммуносупрессоры	предотвратить инвазивный кандидоз	каспофунгин 50 мг/с	C	II_a

с.р. = сила рекомендаций; к.д. = качество доказательств

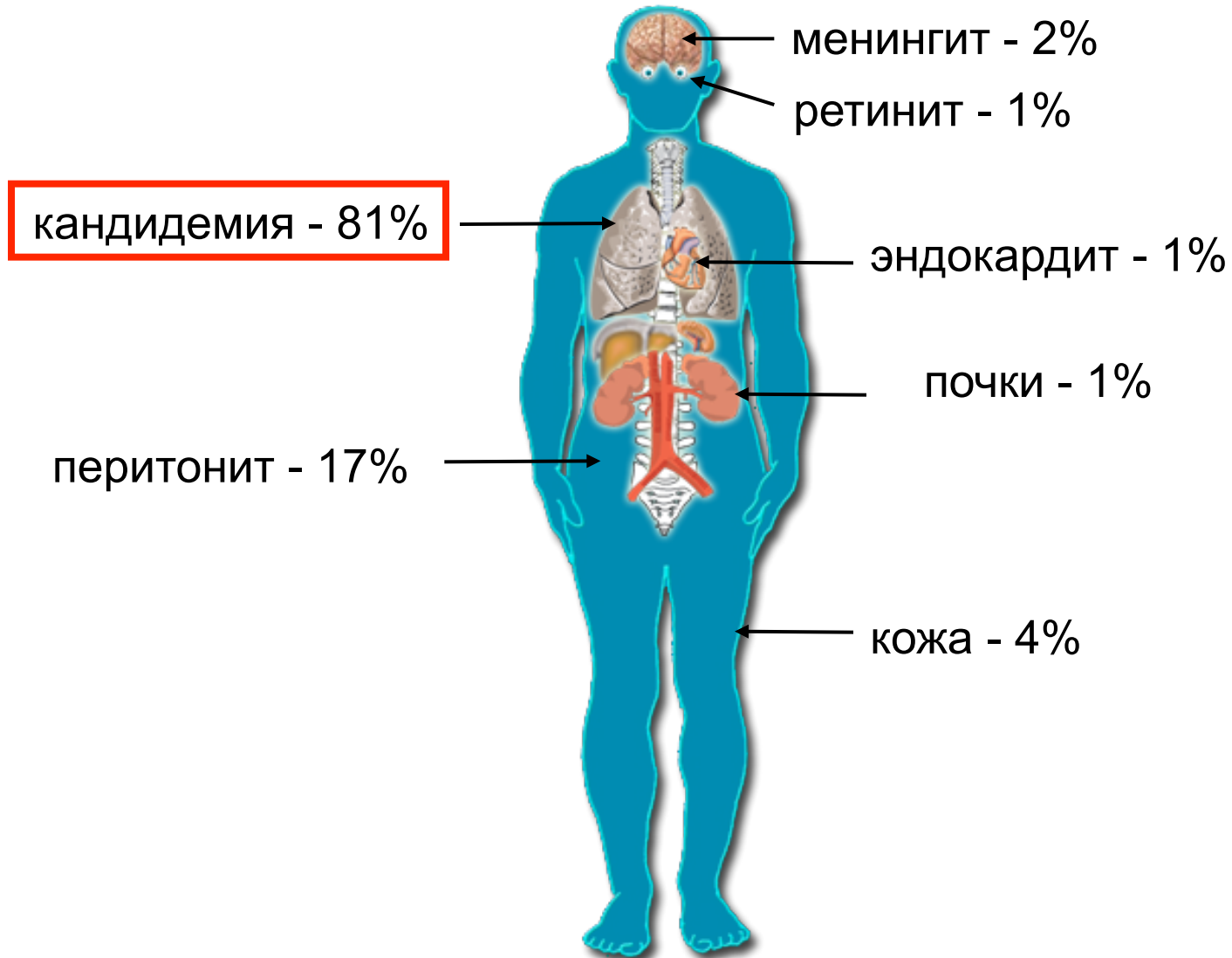
Антифунгальная профилактика в ОРИТ: не рекомендовано

показания	цель	препарат	с.р.	к. д.
хирургические больные в ОРИТ	предотвратить инвазивный кандидоз	кетоконазол 200 мг/с	D	I
критические больные с факторами риска инвазивного кандидоза	предотвратить инвазивный кандидоз	итраконазол 400 мг/с	D	I
хирургические больные в ОРИТ, признаки катаболизма	предотвратить инвазивный кандидоз	нистатин 4 млн Ед/с	D	I

с.р. = сила рекомендаций; к.д. = качество доказательств

КРИТ

поражение органов



КРИТ

клинические проявления

- повышение температуры – 82%
- СПОН – 48%
- озноб – 37%
- ДВС – 13%

Диагностика инвазивного кандидоза рекомендации ФАР / РАСХИ / МАКМАХ

- диагностика основана на выявлении *Candida spp.* из крови и других стерильных в норме субстратов
- у больных с факторами риска и предполагаемыми клиническими признаками инвазивного кандидоза диагностические мероприятия следует проводить незамедлительно
- необходимо определить вид возбудителя, поскольку от этого зависит выбор противогрибкового препарата
- очень важно оценить распространенность патологического процесса и выявить очаги диссеминации, поскольку от этого также зависит характер лечения

посев крови – обязательное исследование

количество: 3 (от 2 до 4) в день

время: образцы крови для посева последовательно из разных сосудов

метод: прямая венепункция

объем: дети <2 кг: 2-4 мл/сут; от 2 до 12 кг: 6 мл/сут; от 12 до 36 кг: 20 мл/сут;
взрослые: не менее 60 мл/сут

частота исследований: ежедневно, при высоком риске кандидемии

период инкубации: не менее 5 дней

чувствительность диагностики: 50-75% (нейтропения, вид *Candida*)

обязательная идентификация возбудителя ($\leq 5\%$ дрожжей в крови – не *Candida*)

Эмпирическая антифунгальная терапия в ОРИТ рекомендации ФАР / РАСХИ / МАКМАХ

КРИТЕРИИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИМИКОТИКОВ

- лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4-6 суток, резистентная к адекватной терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия
- распространенная (от 2 локализаций) колонизация *Candida* spp.
- наличие двух и более факторов риска развития инвазивного кандидоза (в/в катетер, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, выраженный мукозит, полное парентеральное питание, применение ГКС или иммуносупрессантов)

Эмпирическая антифунгальная терапия в ОРИТ рекомендации ФАР / РАСХИ / МАКМАХ

препараты выбора

- каспофунгин **C**
- флуконазол – если состояние больного стабильное и азола не применяли профилактически **C**

альтернативный препарат

- амфотерицин В **C**

Эмпирическая антифунгальная терапия в ОРИТ

показания	цель	препарат	с.р.	к. д.
ОРИТ, рефрактерная к антибиотикам $t > 38^{\circ}\text{C}$, нет лабораторного подтверждения кандидоза	снижение общей летальности	флуконазол или эхинокандин	C	II_u
ОРИТ, рефрактерная к антибиотикам $t > 38^{\circ}\text{C}$ + APACHE II > 16	снижение t тела	флуконазол 800 мг/с	D	I
ОРИТ, <i>Candida</i> в респираторных субстратах	лечение инвазивного кандидоза	любой антимикотик	D	II_u
положительный результат теста на 1-3 β -D-глюкан	раннее лечение инвазивного кандидоза	любой антимикотик	C	II_u

с.р. = сила рекомендаций; к.д. = качество доказательств

КРИТ

диагностика

- посев крови – 88%
- посев других «стерильных» субстратов – 27%
- микроскопия «стерильных» субстратов – 9%
- гистология – 6%

КРИТ

диагностика

- 20% - тест на маннан (+ 92%), антитела к маннану (+76%)
- ПЦР не применяли

Кандидемия диагностика

материал	тест	указания	рекомендации, замечания
сыворотка крови	маннан и антиманнанные АТ	<ul style="list-style-type: none"> совместное тестирование 	РЕКОМЕНДОВАНО. Может потребоваться многократное исследование. Высокий NPV
	другие АТ (Serion ELISA classic и пр.)	<ul style="list-style-type: none"> ограниченные данные по кандидемии 	не рекомендовано
	β -D-глюкан (Fungitell)	<ul style="list-style-type: none"> тест неспецифичный для <i>Candida</i> 	РЕКОМЕНДОВАНО (Fungitell). Другие тесты не рекомендованы. Показано многократное исследование (2 раза в неделю). Высокий NPV. Тест не изучен у детей.
	ПЦР коммерческий Septifast	<ul style="list-style-type: none"> ограниченные данные по кандидемии 	не рекомендовано
	ПЦР в локальных лабораториях	<ul style="list-style-type: none"> тесты без валидации 	не рекомендовано

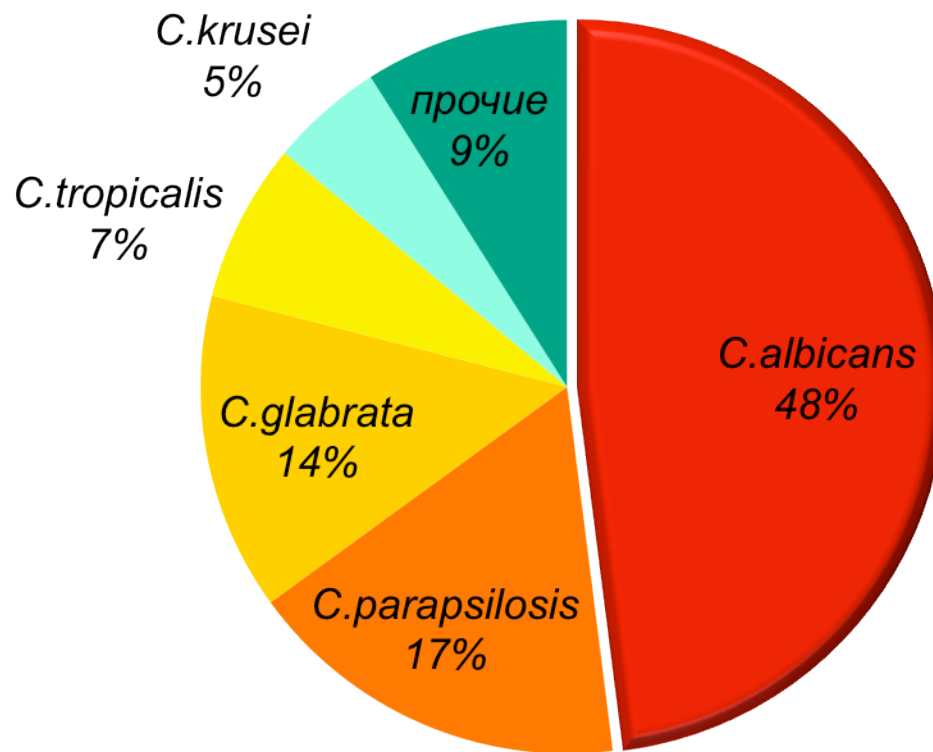
КРИТ

диагностика

- определение вида *Candida*
(хромоагар - 46%, AUXACOLOR - 23%, Vitek 2 - 18%) – 92%

КРИТ

этиология (n=240, кровь – 81%, бр. полость – 8%)



КРИТ

диагностика

- 67% - определение чувствительности *Candida* к антимикотикам *in vitro* (Fungitest - 37%, ДДМ – 30%, Vitek 2 - 24%)

Чувствительность *Candida* spp. *in vitro*

- инвазивный кандидоз: все изоляты
- референтные или коммерческие тесты с доказанной эффективностью

КРИТ

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКОТИКАМ *in vitro*

	Ч	Ч-ДЗ	Р
каспофунгин	100%		
позаконазол	100%		
вориконазол	99,5%	0,5%	
флуконазол	79%	16%	5%

каспофунгин, вориконазол и флуконазол – CLSI 27A3,

позаконазол – МПК < 1 мкг/мл

Ч– чувствительность, Ч-ДЗ – дозозависимая чувствительность,

Р – резистентность

Возбудители кандидоза

чувствительность к антимикотикам *in vitro*

	флуконазол	вориконазол	амфотерицин В	эхинокандины
<i>C.albicans</i>	ч	ч	ч	ч
<i>C.tropicalis</i>	ч/ч-дз/р	ч	ч	ч
<i>C.parapsilosis</i>	ч/ч-дз/р	ч	ч	ч/р
<i>C.glabrata</i>	ч-дз/р	ч/ч-дз/р	ч/р	ч
<i>C.krusei</i>	р	ч/ч-дз/р	ч/р	ч
<i>C.lusitaniae</i>	ч	ч	ч/р	ч

Ч – чувствительность > 75% исследованных изолятов

Ч-ДЗ – дозозависимая чувствительность > 5% исследованных изолятов

Р – резистентность > 5% исследованных изолятов

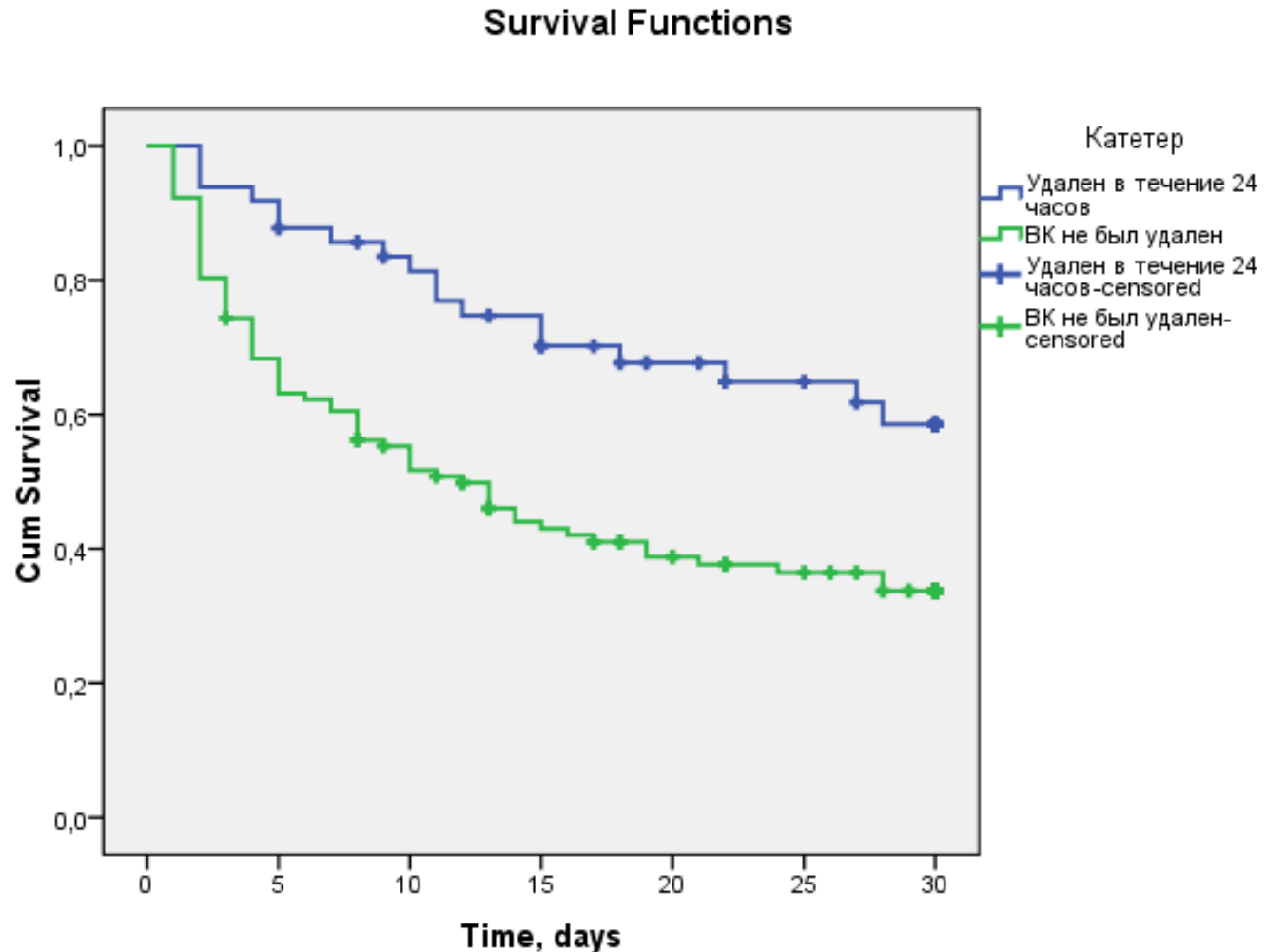
КРИТ

лечение

- удаление/замена ЦВК – 41%

КРИТ

влияние удаления в/в катетера на выживаемость больных



Кандидемия + септический шок

ранняя терапия + замена ЦВК / летальность

- 224 пациента с кандидемией и септическим шоком
- многофакторный логистический регрессионный анализ:
независимая связь летальности с
 - поздней (>24 ч) заменой ЦВК (AOR, 77.40; 95% CI, 21.52 – 278.38; $p = 0.001$)
 - поздней (>24 ч) антифунгальной терапией (AOR, 33.75; 95% CI, 9.65 – 118.04; $p = 0.005$)

Лечение кандидемии

удаление/замена в/в катетера ФАР/РАСХИ/МАКМАХ

- всем пациентам с кандидемией показано раннее удаление (замена) всех внутрисосудистых катетеров и других возможных источников возбудителя (мочевых катетеров, шунтов, протезов и пр.) **A**

удаление (замена) в/в катетера

пациенты	вмешательство	с.р.	к. д.
возможно раннее (<48 ч) удаление (замена) катетера	удаление или замена (не по проводнику) катетера	A	II_r
невозможно раннее (<48 ч) удаление (замена) катетера	эхинокандины, липидный амфотерицин В	B	II_r
	азолы, амфотерицин В	D	II_r

с.р. = сила рекомендаций; к.д. = качество доказательств

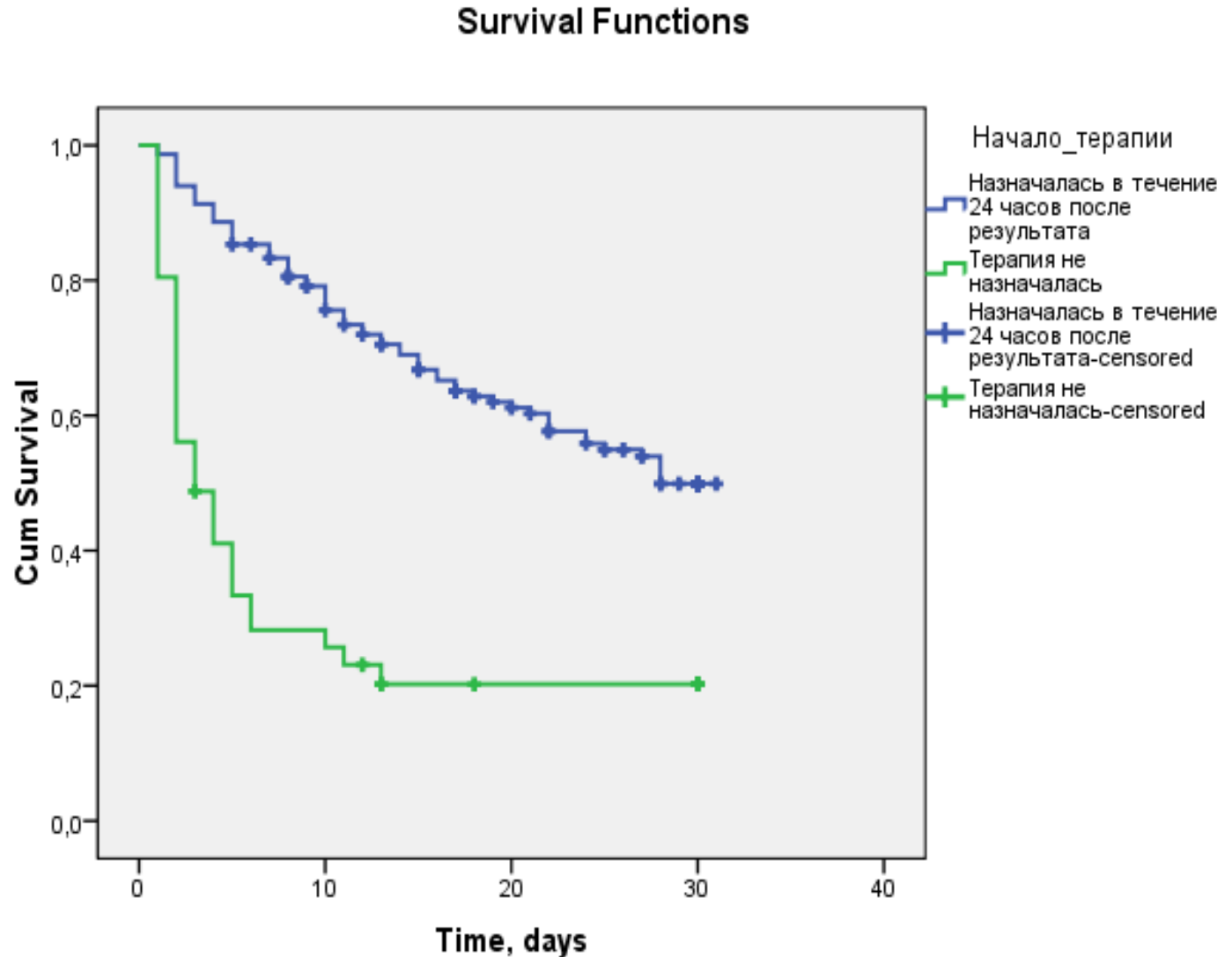
КРИТ

лечение

- удаление/замена ЦВК – 41%
- антимикотики – 81%

КРИТ

влияние ранней терапии на выживаемость больных



КРИТ

факторы, влияющие на выживаемость

- начало противогрибковой терапии в течение 24 ч ($p < 0,001$)
- удаление/замена в/в катетера в течение 24 ч ($p = 0,046$)
- APACHE II ($p = 0,015$)

Кандидемия + септический шок

ранняя терапия + замена ЦВК / летальность

- 224 пациента с кандидемией и септическим шоком
- многофакторный логистический регрессионный анализ:
независимая связь летальности с
 - поздней (>24 ч) заменой ЦВК (AOR, 77.40; 95% CI, 21.52 – 278.38; $p = 0.001$)
 - поздней (>24 ч) антифунгальной терапией (AOR, 33.75; 95% CI, 9.65 – 118.04; $p = 0.005$)

Лечение инвазивного кандидоза рекомендации ФАР / РАСХИ / МАКМАХ

- антифунгальная терапия должна быть начата в течение первых 24 часов после выявления *Candida* spp. из крови и других стерильных в норме субстратов
- позднее (только после повторного выделения *Candida* spp. из крови и других субстратов) назначение антимикотиков достоверно увеличивает летальность **A**

КРИТ

АНТИМИКОТИКИ

- флуконазол – 67%
- амфотерицин В – 11%
- ЛК амфотерицина В – 4%
- каспофунгин – 13%
- микафунгин – 1%
- вориконазол – 4%

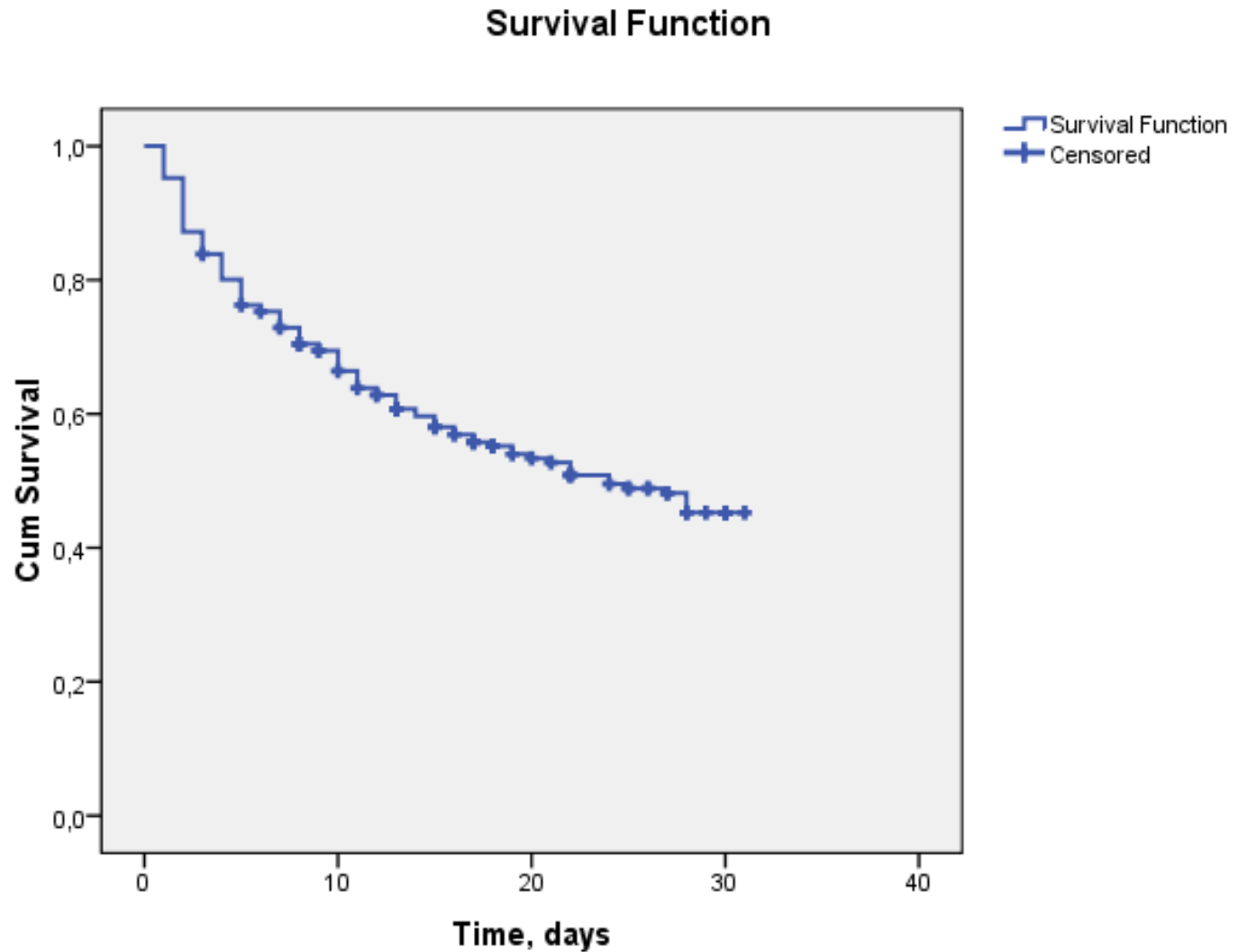
КРИТ

выбора антимикотика

- доступность – 57%
- оптимальность – 51%
- почечная недостаточность – 19%
- лекарственные взаимодействия – 13%

КРИТ

ВЫЖИВАЕМОСТЬ (30 дней)

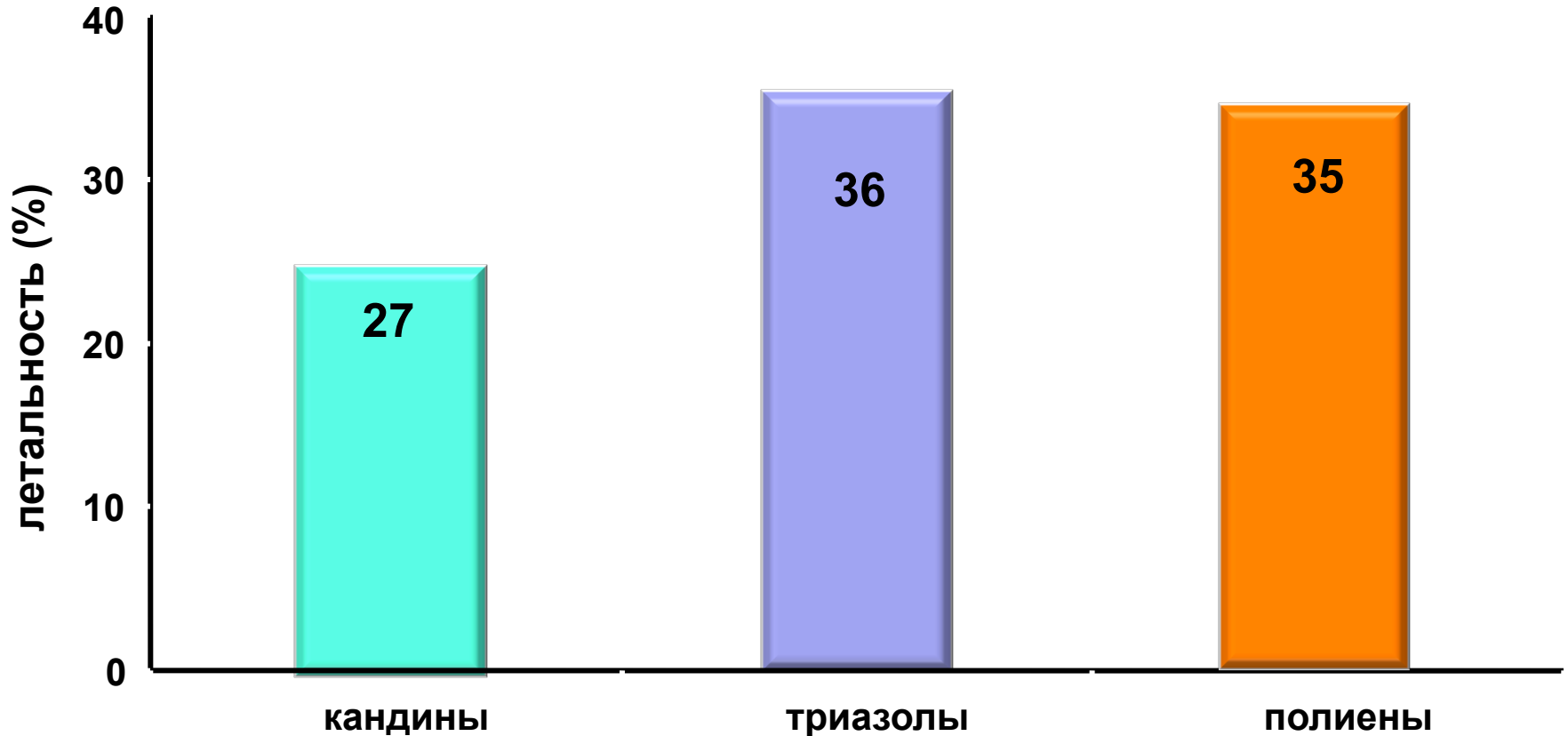


Лечение инвазивного кандидоза рекомендации ФАР / РАСХИ / МАКМАХ

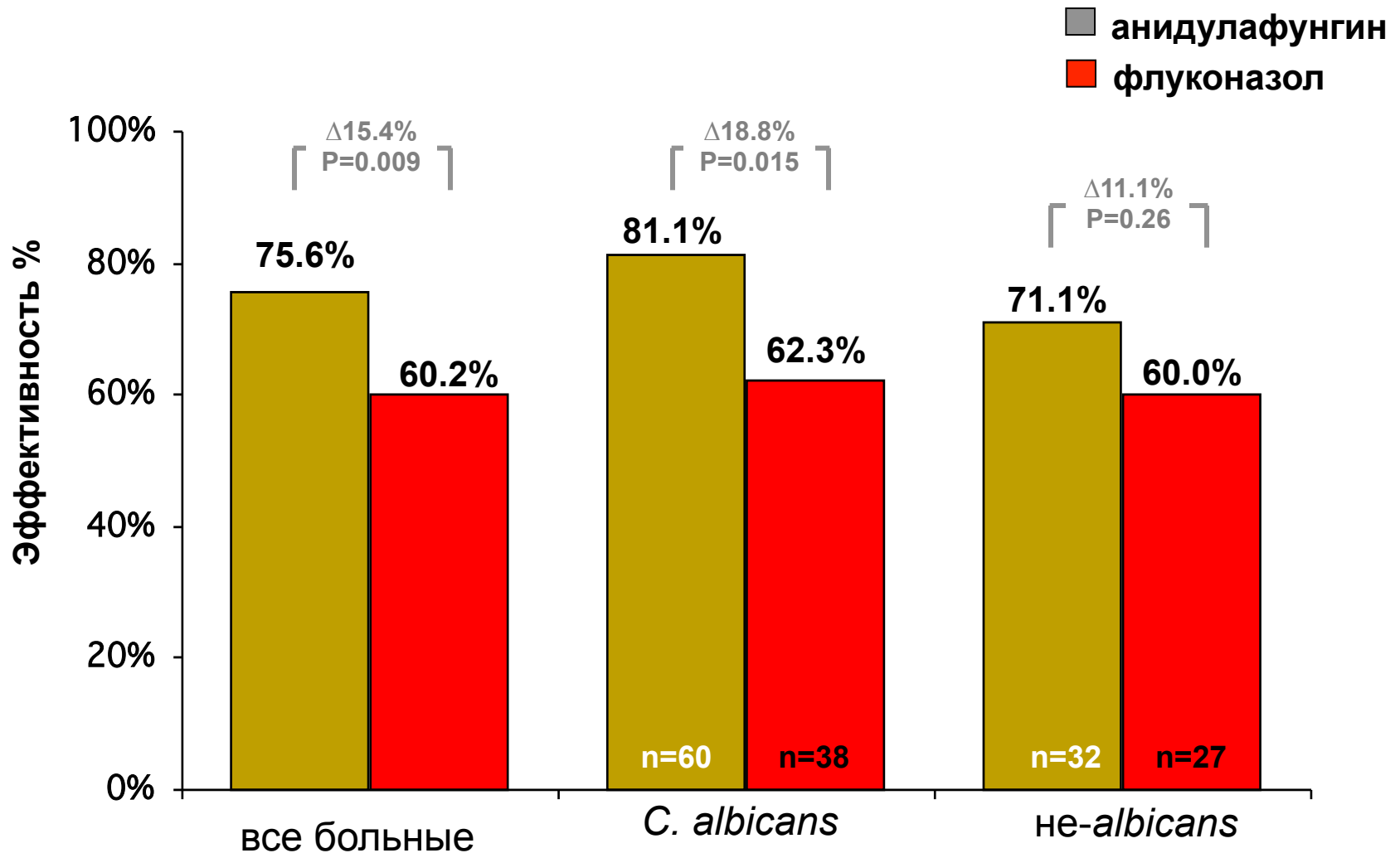
- **каспофунгин** – нестабильное состояние больного, вид *Candida* не определен, ранее применяли азолы **A**
- **азол (флуконазол)** - стабильное состояние больного, чувствительный возбудитель, флуконазол не использовали ранее **A**
- **азол (вориконазол)** – стабильное состояние больного, возбудитель резистентен к флуконазолу **B**
- **полиен (амфотерицин В)** – при непереносимости или недоступности других антимикотиков

Инвазивный кандидоз лечение / летальность (30 дней)

- 1915 больных, 7 клинических исследований

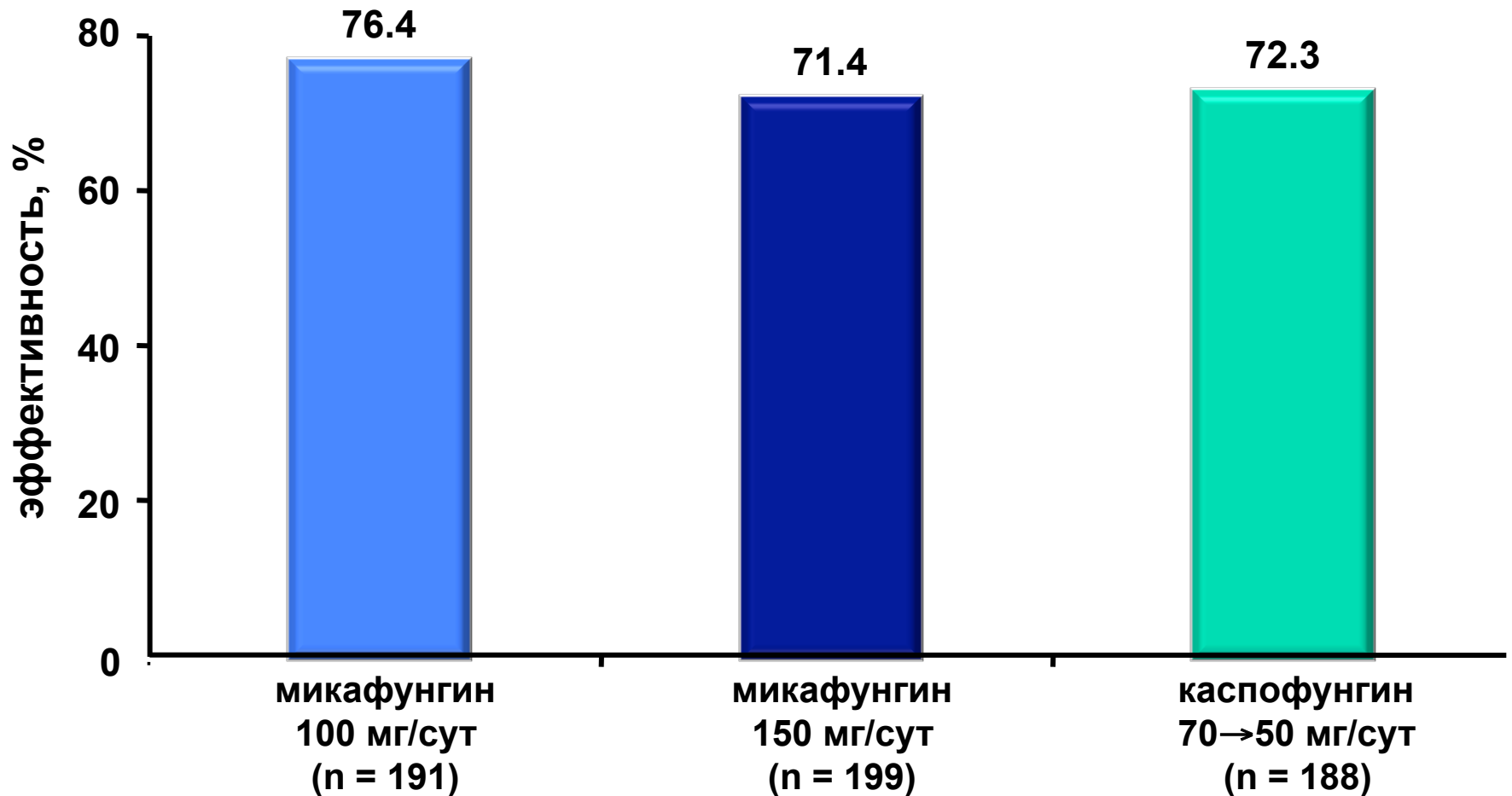


Инвазивный кандидоз анидулафунгин vs флуконазол



Инвазивный кандидоз

микафунгин 100 или 150 мг/с vs каспофунгин 70→50 мг/с



Кандидемия

лечение / эхинокандины

препарат	с.р.	к. д.	комментарии
анидулафунгин 200/100 мг	A	I	<ul style="list-style-type: none">■ локальная эпидемиология (<i>C.parapsilosis</i>, <i>C.krusei</i>)■ лекарственные взаимодействия < чем каспофунгин
каспофунгин 70/50 мг	A	I	<ul style="list-style-type: none">■ локальная эпидемиология (<i>C.parapsilosis</i>)
микафунгин 100 мг	A	I	<ul style="list-style-type: none">■ локальная эпидемиология (<i>C.parapsilosis</i>)■ лекарственные взаимодействия < чем каспофунгин■ предупреждение EMA

Кандидемия

лечение / азолы

препарат	с.р.	к. д.	комментарии
флуконазол	C	I	<ul style="list-style-type: none"> ограниченный спектр эффективность < анидулафунгина (особенно у больных с ↑ APACHE) <i>C. parapsilosis</i>
вориконазол	B	I	<ul style="list-style-type: none"> спектр активности < эхинокандинов лекарственные взаимодействия в/в при почечной недостаточности контроль концентрации
итраконазол	D	II_a	
позаконазол	D	III	<ul style="list-style-type: none"> только п/о

Кандидемия

лечение / полиены

препарат	с.р.	к. д.	комментарии
амфотерицин В	D	I	выраженная нефро- и инфузионная токсичность
амфотерицин В липосомальный	B	I	<ul style="list-style-type: none">▪ эффективность ≈ микафунгин▪ токсичность > микафунгин
амфотерицин В липидный комплекс	C	II_a	
амфотерицин В коллоидная дисперсия	D	II_u	<ul style="list-style-type: none">▪ исследован не в ОРИТ, а у иммуносупрессированных больных (ТГСК, гемато-онкология или трансплантация органов)

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российско-китайская ассоциация медицинских университетов
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина
Харбинский медицинский университет
Профильная комиссия МЗ РФ по специальности «Клиническая лабораторная диагностика»
Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов
Федерация лабораторной медицины
Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
Научно-исследовательский институт детских инфекций
НИИ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи
Научно-исследовательский институт гриппа

РОССИЙСКО-КИТАЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ МИКОЛОГИИ

XVIII КАШКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ

09- 11 июня 2015 г.
Санкт-Петербург

Информация о конференции, предварительной регистрации, подаче тезисов на публикацию, заявке на выступление с устными докладами и участии в конкурсе молодых ученых размещена на сайте <http://www.mycology.szgmu.ru>

Оргкомитет Конференции:

НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина
СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
e-mail: mycosconference@szgmu.ru
тел./факс: +7 (812) 303-51-40
194291, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, 1/28