

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ АНИДУЛАФУНГИНА В ТЕРАПИИ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА/КАНДИДЕМИИ У ПАЦИЕНТКИ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

Столбова М.В.¹, Бучнева Н.В.¹, Жежа В.В.¹, Митрофанова И.С.¹, Ландарь Л.Н.¹, Алданьязов А.С.¹

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России», Оренбург, e-mail: stolbovam@eandex.ru

В статье обсуждается клинический случай пациентки с язвенным колитом тяжелого течения, осложненным спаечной болезнью, синдромом суперкороткой тонкой кишки и развитием инвазивного кандидоза / кандидемии. После обнаружения *Candida spp.* в моче пациентке назначалась антифунгальная терапия: флюконазол, который впоследствии был заменен на вориконазол. В связи с выявлением *Candida spp.* в венозной крови назначен каспифунгин. Однако на фоне лечения данным препаратом наблюдались слабая положительная динамика и повышение цифр АЛАТ, АСАТ, ЩФ. Учитывая объективное состояние пациентки, тяжесть течения основного заболевания, наличие значимых факторов риска (длительное пребывание в ОРИТ, наличие ЦВК, хирургическое лечение ЖКТ, полное парентеральное питание), нахождение пациентки в состоянии полипрагмазии и отсутствие возможности лечения прочими антимикотическими препаратами, в лечение был включен препарат анидулафунгин. На фоне лечения препаратом в течение 14 дней наблюдалась положительная динамика с отрицательным результатом посева венозной крови. Преимуществом анидулафунгина в данном случае является следующее: препарат не метаболизируется в печени, его фармакокинетика не зависит от веса пациента, пола и возраста; отсутствуют эффекты ингибирования или активирования P450 в гепатоцитах и, соответственно, клинически значимые лекарственные взаимодействия.

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, кандидемия, язвенный колит, антимикотическая терапия, анидулафунгин.

A CLINICAL CASE OF USING THE ANIDULAFUNGIN IN THE TREATMENT OF INVASIVE CANDIDIOSIS/CANDIDEMIA IN A PATIENT WITH SEVERE ULCERATIVE COLITIS

Stolbova M.V.¹, Buchneva N.V.¹, Zhezha V.V.¹, Mitrofanova I.S.¹, Landar L.N., Aldaniazov A.S.¹

¹Orenburg State Medical University Ministry of Health of Russia, Orenburg, e-mail: stolbovam@eandex.ru

In the article we discuss about a clinical case of a patient with severe ulcerative colitis complicated by adhesive disease, supershort bowel syndrome and the development of invasive candidiasis/candidemia. After the discovery of *Candida spp.* in the urine, the patient was prescribed antifungal therapy: fluconazole, which, later, was replaced to voriconazole. In connection with the detection of *Candida spp.* caspofungin was prescribed to venous blood. However, against the background of treatment with this drug, there was a slight positive trend and an increase in the numbers of ALAT, ASAT and alkaline phosphatase. Taking into account the objective condition of the patient, the severity of the course of the underlying disease, the presence of significant risk factors (long stay in the ICU, having a central venous catheter, surgical treatment of the gastrointestinal tract, total parenteral nutrition), the patient being in a state of polypharmacy inability of treatment with other antimycotic drugs, the anidulafungin was included in the treatment. During treatment with the drug for 14 days, there was a positive trend with a negative result of venous blood cultures. The advantages of anidulafungin in this case were following: the drug is not metabolized in the liver, its pharmacokinetics does not depend on the patient's weight, sex and age; no effects of inhibition or activation of P450 in hepatocytes and, accordingly, clinically significant drug interactions.

Keywords: invasive candidiasis, candidemia, ulcerative colitis, antimycotic therapy, anidulafungin.

Лечение инвазивных кандидозов остается актуальной проблемой медицины. Это связано как с распространением данной инфекции на все большее число различных популяций пациентов, так и с появлением все более возрастающего числа штаммов патогенных грибов, резистентных к ранее широко применявшимся препаратам для лечения. Это обуславливает

необходимость наличия высокоэффективных и безопасных антимикотиков с возможностью применения у различных категорий пациентов. *Candida spp.* являются наиболее частой причиной инвазивных грибковых инфекций у людей, при этом спектр заболеваний варьирует от слизистокожных форм до тяжелых форм, представленных кандидемией и инвазивным кандидозом. Кандидемия составляет более 70% случаев инвазивного кандидоза и наиболее часто развивается у пациентов в ОРИТ. Инвазивные микозы, возбудителями которых являются грибы рода *Candida*, характеризуются высокой летальностью, в том числе и у пациентов в ОРИТ. Совокупные показатели летальности у соответствующих пациентов варьируют в пределах от 40 до 75%, при кандидемии смертность составляет около 40%. Спектр возбудителей кандидемии в различных ЛПУ весьма отличается. В последнее время около половины всех случаев кандидемии вызывается не-*albicans* видами *Candida*, и имеются данные о худшем прогнозе при выделении этих видов в сравнении со случаями, обусловленными *C. Albicans* [1]. Безусловно, в такой ситуации выбор антимикотика становится, с одной стороны, сложным, но, с другой стороны, решение этой проблемы представляется в большинстве ситуаций только одним – назначением препаратов с высокой сохраняющейся активностью в отношении грибов рода *Candida* [2]. И этими препаратами на сегодняшний день являются эхинокандины, поскольку резистентность к ним наиболее низкая (до 10%) [3].

Цель исследования: провести обоснование выбора антимикозной терапии для лечения инвазивного кандидоза / кандидемии при язвенном колите тяжелого течения, имеющем множественные осложнения.

Описание клинического случая. Представляется ретроспективный анализ истории болезни пациентки А., 1971 года рождения, с язвенным колитом тотального поражения высокой степени активности тяжелого течения, осложненным спаечной болезнью, синдромом суперкороткой тонкой кишки и развитием инвазивного кандидоза / кандидемии. Из записи истории болезни: в 2013 году было обращение по поводу диспепсических нарушений: тошноты, вздутия кишечника, отрыжки, диареи. В ходе обследования был поставлен диагноз «хронический колит». В 2014 году обнаружены стриктуры нисходящего отдела толстой кишки, поставлен диагноз «болезнь Крона». В 2015 году проведена левосторонняя гемиколэктомия с периодическим обострением, с выделением крови и слизи из стомы и прямой кишки. Консультирована ГНЦ колопроктологии г. Москва. Суждение о диагнозе в пользу язвенного колита тотального поражения, рекомендована колэктомия с удалением прямой кишки. Пациентка от операции отказалась. 09.10.2016 г. проведена резекция конгломерата петель тонкой кишки по поводу острой спаечной тонкокишечной непроходимости с последующим лечением на дому с временным эффектом.

Начиная с 2017 года течение основного заболевания приобретает прогрессирующий характер. 17.05.2017 г. – лапаротомия, рассечение спаек, резекция тонкой кишки, колэктомия с брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки, наложением илеостомы.

19.05.2017 г. – некроз илеостомы, резекция кишки до жизнеспособного края.

22.05.2017 г. – релапаротомия, резекция тонкой кишки.

23.05.2017 г. – ререлапаротомия, резекция тонкой кишки, наложение илеостомы.

26.05.2017 г. – принято решение о консервативном методе лечения.

02.06.2017 г. – релапаротомия, резекция тонкой кишки в связи с выявлением 5 дефектов в стенке кишки, наложение реилеостомы.

Пациентке проводились антибактериальная терапия, инфузия компонентов крови, вводились препараты для парентерального питания и витаминные комплексы. Проводимая терапия характеризовалась положительной динамикой.

08.11.2017 г.– освидетельствована на МСЭ, установлена первая группа инвалидности.

В августе 2018 года госпитализирована в институт им. Джанелидзе г. Санкт-Петербурга. Выполнена резекция тонкой кишки со свищами и наложением анастомоза, с развитием синдрома суперкороткой кишки (оставшийся участок тощей кишки 10 см).

В середине сентября пациентка была вновь госпитализирована в стационар (в ОРИТ) в тяжелом состоянии с клиникой несостоятельности анастомоза, формирующегося тонкокишечного свища, симптомами интоксикации, анемическим синдромом, синдромом мальабсорбции и мальдигестии, неврологической симптоматикой.

16.09.2018 г. анализ мочи показал наличие *Candida spp.*, 22.11.2018 г. из венозной крови был выделен аналогичный возбудитель. Результаты микробиологического исследования крови и мочи представлены в таблице 1.

Таблица 1

Микробиологическое исследование

Дата забора	16.09.18	21.10.18	21.11.18	03.12.18	22.12.19	10.01.19
Дата получения результата	19.09.18	26.10.18.	26.11.18	07.12.18	28.12.19	16.01.19
Исследуемый материал / Выделенный возбудитель	Моча/ <i>Candida sp/</i>	Моча	Венозная кровь / <i>Candida sp/</i>	Венозная кровь / <i>Candida sp/</i>	Венозная кровь / <i>Candida sp/</i>	Венозная кровь
КОЕ/мл	10 ⁴	Отриц.	10 ³	10 ²	10 ³	Отриц.
Антимикотикограмма:						
5-Флюороцитозин	S		S	S	S	
Амфотерицин	S		S	I	I	

Итриконазол	S		S	S	S	
Кетоназол	S		S	S	S	
Миконазол	S		S	S	S	
Флуконазол	S		S	S	S	
R – устойчив; I – умеренно устойчив; S – чувствителен						

В результате полученных данных была назначена антифунгальная терапия в ОРИТ.

Критерии назначения антимикотиков

1. Лихорадка с атипичным течением на фоне применения массивной антибиотикотерапии (амикацин, цефепим, фосфомицин, тиенам).
2. Высевание колоний *Candida spp.* в двух локализациях (в моче и крови).
3. Наличие следующих факторов риска:
 - длительное пребывание в ОРИТ (больше 5 дней);
 - наличие ЦВК (центрального венозного катетера);
 - перфорация и хирургическое лечение ЖКТ;
 - полное парентеральное питание [4].

В оценке эффективности терапии антимикотических препаратов учитывались следующие показатели: динамика клинической картины; снижение/нормализация температуры тела; контроль биологических сред.

Первоначально пациентке был назначен флуконазол по 100 мг внутривенно один раз в сутки с 19.09.2018 по 11.10.2018 г.

Флуконазол используется для лечения местного и системного кандидоза, являясь высокоизбирательным для грибов, он ингибирует деметилазу цитохрома P450, тем самым блокирует синтез эргостерола, приводя к угнетению синтеза клеточной мембраны и нарушению ее сохранности, практически не угнетает эти ферменты в организме человека.

Однако после назначения препарата отмечалась слабая динамика (сохраняющаяся фебрильная температура) и наблюдалось повышение цифр трансаминаз (результаты биохимического анализа крови приведены в таблице 2). Учитывая эти данные, флуконазол заменили на вориконазол (использовался под торговым названием Вифенд®).

Вориконазол обладает более избирательным действием в отношении цитохрома P450 грибов по сравнению с СYP-450 млекопитающих, одним из наиболее выраженных побочных эффектов является нарушение функции печени, что и привело к прерыванию лечения. Вориконазол назначался с 12.10.2018 по 26.10.2018 г. по 200 мг внутривенно один раз в сутки.

Необходимо отметить, что устойчивость к азолам развивается редко, что мы и видим на примере антибиотикограммы. Однако ее развитие возможно у больных мукокутаным кандидозом (поражение слизистых и кожных покровов) и СПИДом.

Учитывая положительную динамику лечения: нормализация температуры тела, отрицательный результат посева мочи от 26.10.2018 г. – вориконазол отменили.

Таблица 2

Биохимический анализ крови

Дата забора	16.09	25.09	11.10	20.10	20.11	10.12	17.12	22.12	30.12	06.01	10.01
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	–	1320	–	1728	1609	3148	3243	2048	1739	–	1439
АЛАТ (Ед/л)	48	62	121	105	98	137	140	43	34	31	35
АСАТ(Ед/л)	42	57	74	65	82	86	95	35	48	38	45
Общий билирубин (мкмоль/л)	17,6	20,6	46,3	53,4	46,5	50,4	56,7	21,4	15,7	14,9	18,8
Прямой билирубин (мкмоль/л)	–	12,1	–	40,5	–	–	30,7	–	–	–	11,8
Креатинин (мкмоль/л)	51	60	64	58	62	66	50	56	78	66	63
Глюкоза(ммоль/л)	4,3	5,2	5,0	5,9	5,5	5,6	3,5	5,9	5,9	4,8	6,9
Общий белок (г/л)	52	56	54	57	56	58	54	61	67	57	57
Мочевина (ммоль/л)	5,8	5,4	5,5	5,2	5,1	4,8	4,6	4,3	6,4	5,5	6,5

Поскольку общее состояние пациентки оставалось тяжелым, лечение продолжалось в условиях ОРИТ. 22.11.2018 г. при посеве венозной крови была обнаружена *Candida spp.* и назначен препарат каспофунгин.

Каспофунгин представляет собой новое антимикотическое средство, активное при пероральном применении, которое ингибирует синтез $\beta(1,3)$ - D-глюкон – важного компонента клеточной стенки различных видов *Aspergillus* и *Candida*. $\beta(1,3)$ - D-глюкон отсутствует в клетках млекопитающих, таким образом, каспофунгина ацетат обладает избирательной токсичностью при инфекциях, вызываемых указанными грибами. Тем не менее, имеются отдельные сообщения о побочных эффектах этого препарата: сыпи, зуде и анафилаксии. T 1/2 в сыворотке составляет 9–11 часов, прием пищи влияния не оказывает [3]. Каспофунгин назначался в дозе 50 мг один раз в сутки внутривенно с 26.11.2018 до 07.12.2018 г., далее по 35 мг один раз в сутки внутривенно с 07.12.2018 г. по 21.12.2018 г. в связи с возросшими цифрами АЛАТ, АСАТ, ЩФ.

Поскольку каспофунгин пациентка была вынуждена получать в сниженной дозе, наблюдалась слабая положительная динамика (наличие лихорадки в вечернее время, несмотря

на проводимую антибиотикотерапию, повторное выделение *Candida spp* из венозной крови). Было принято решение заменить препарат на анидулафунгин (результаты термометрии с 07.12.2018 г. представлены в таблице 3).

Схема применения анидулафунгина (использовался под торговым названием Эраксис®): 1-й день 200 мг в/в капельно, далее 100 мг с 28.12.2018 г. по 10.01.2019 г. По сравнению с другими эхинокандинами анидулафунгин характеризуется наибольшим объемом распределения (30–50 л) и более длительным периодом полувыведения – около 26 ч [5, 6]. Препарат продемонстрировал хорошую переносимость: тяжелых побочных эффектов, непосредственно связанных с использованием анидулафунгина, зарегистрировано не было. Препарат отменен в связи с положительной динамикой лечения и отрицательным посевом венозной крови от 10.01.2019 г. (подтверждение 16.01.2019 г.).

Таблица 3

Температурный лист

Дата	Результат термометрии	
	Утро	Вечер
07.12.18	36.2	36.4
08.12.18	36.4	36.4
09.12.18	36.4	36.2
10.12.18	36.2	36.2
11.12.18	36.4	38.1
12.12.18	36.2	37.8
13.12.18	36.8	37.0
14.12.18	36.6	37.2
15.12.18	36.2	37.2
16.12.18	36.4	37.0
17.12.18	36.8	37.8
18.12.18	36.2	37.7
19.12.18	36.2	37.7
20.12.18	36.4	38.0
21.12.18	36.2	38.1
22.12.18	36.3	38.0
23.12.18	36.1	37.2
24.12.18	36.2	37.8
25.12.18	36.4	38.3
26.12.18	36.7	38.4
27.12.18	36.6	37.6
28.12.18	36.2	37.7
29.12.18	36.4	37.5
30.12.18	36.4	37.5
31.12.18	36.1	37.0
01.01.19	36.3	36.6
02.01.19	36.5	36.7
03.01.19	36.6	36.9
04.01.19	36.2	36.4
05.01.19	36.4	36.6
06.01.19	36.1	36.5
07.01.19	36.3	36.2

08.01.19	36.5	36.4
09.01.19	36.2	36.4
10.01.19	36.1	36.3

Учитывая объективное состояние пациентки, тяжесть течения основного заболевания, наличие значимых факторов риска (длительное пребывание в ОРИТ, наличие ЦВК, хирургическое лечение ЖКТ, полное парентеральное питание), а также наличие признаков инвазивного кандидоза / кандидемии, в курс терапии по жизненным показаниям включено применение препарата анидулафунгин.

Обоснование применения анидулафунгина:

1) наличие у пациентки инвазивного кандидоза / кандидемии и отсутствие возможности лечения прочими антимикотическими препаратами (высокие показатели органоспецифических ферментов АЛАТ, АСАТ с подтвержденной печеночной недостаточностью на фоне применения других антимикотиков: флуконазола, вориконазола, каспофунгина);

2) истощение пациентки (применение анидулафунгина, в отличие от многих антимикотиков, не требует коррекции дозировки в зависимости от веса);

3) нахождение пациента в состоянии полипрагмазии (большинство антимикотиков вступают в лекарственные взаимодействия с другими препаратами, и это может привести к снижению эффективности основной лекарственной терапии).

Особенность препарата анидулафунгина заключается в отсутствии известных лекарственных взаимодействий. Препарат не метаболизируется печенью и не влияет на систему цитохромов, соответственно, не является клинически важным субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома Р450. Имеет длительный период полувыведения (около 24 часов), не кумулируется в организме, не требует коррекции дозировки (в зависимости от веса, пола, возраста). По данным клинических исследований, побочные эффекты на прием анидулафунгина были незначительными и редко приводили к отмене препарата [1, 5].

Выводы

В случае инвазивного кандидоза / кандидемии без нейтропении у пациентов с умеренной или выраженной печеночной недостаточностью препаратом выбора является анидулафунгин, имеющий следующие особенности: препарат не метаболизируется в печени; фармакокинетика не зависит от веса пациента, а также пола и возраста; отсутствуют эффекты ингибирования или активирования Р450 в гепатоцитах.

На фоне лечения необходимо контролировать уровень печеночных ферментов (АЛАТ, АСАТ, щелочной фосфатазы) для своевременного выявления признаков ухудшения состояния пациентов и оценки соотношения риск/польза.

Список литературы

1. Веселов А.В. Анидулафунгин: краткий клинико-фармакологический обзор // Клинический микробиологический журнал. 2012. Т. 14, № 3. С.222-234.
2. McCarty T.P., White C.M., Pappas P.G. Candidemia and Invasive Candidiasis // Infectious Disease Clinics of North America. 2021. Vol. 35(2). P. 389–413.
3. Warris, A. Candida auris, what do paediatricians need to know? // Arch. Dis. Child. 2017. Vol. 103, Is. 9. P. 891-894.
4. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации. / отв. ред. Н. Н. Клишко. 2-е изд. перераб. и доп. М.: Фармтек, 2015. 96 с.
5. Попов Д.А., Вострикова Т.Ю. Первый опыт применения Анидулафунгина в лечении больных с кандидемией // Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2013. №2. С.41-46.
6. Якубцевич Р.Э. Инвазивные микозы в отделениях интенсивной терапии // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 1. С. 50–56.