

УДК 616.992.282-053.16-082

Современные возможности фармакотерапии инвазивного кандидоза у детей

А.В. Веселов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Инвазивные микозы являются важнейшей причиной заболеваемости и смертности у иммунокомпрометированных детей, при этом распространенность их в данной популяции составляет примерно 25%, а показатели смертности могут достигать 55–60%. Инвазивный кандидоз является наиболее часто встречающейся клинической формой системных грибковых инфекций, при этом примерно 60% всех случаев у детей вызывается *Candida albicans* и *Candida parapsilosis*. Терапия инвазивного микоза у детей долгое время была ограничена применением амфотерицина В. Появление липидных форм

амфотерицина В и азолов, в частности флуконазола, явилось началом нового этапа в терапии кандидоза. Открытие класса эхинокандинов и появление на рынке его первого представителя – каспофунгина стало кардинальным событием в медицинской микологии. В настоящее время каспофунгин является первым антимикотиком из группы эхинокандинов, получившим официальное разрешение FDA для применения у детей старше 3 месяцев жизни.

Ключевые слова: *Candida*, кандидоз, дети, антимикотики, фармакотерапия

Current Options for the Pharmacotherapy of the Invasive Candidiasis in Children

Veselov A.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Invasive mycoses are the substantial cause of morbidity and mortality in immunocompromised children. The prevalence of invasive mycoses in this population is around 25% and the mortality rates are run up to 55–60%. Invasive candidiasis is a major clinical form of systemic fungal infections, and in approximately 60% of all cases in children *C. albicans* and *C. parapsilosis* are main causative agents. Efficacy and safety of the therapy are the key characteristics in selection of antimycotics for the therapy of invasive candidiasis in children, but which for a long time was limited to conventional amphotericin B. The entrance of lipid forms of amphotericin B and azoles, especially fluconazole, was the beginning of the new stage

in the therapy of candidiasis. The discovery of the echinocandins class and the entrance to the market his first representative – caspofungin – was the principal event in the medical mycology. For nowadays caspofungin is the first antimycotic from echinocandins group which got in July 2008 the official FDA approval regarding his application in children after 3 months of life.

In this article a short review about current possibilities in pharmacotherapy of invasive candidiasis in children has been made.

Key words: *Candida*, candidiasis, children, antimycotics, pharmacotherapy

Контактная информация:

Александр Валерьевич Веселов

Тел.: (4812) 45 06 02

Эл. почта: alex.veselov@antibiotic.ru

Введение

Инвазивные микозы являются важнейшей причиной заболеваемости и смертности у иммунокомпрометированных детей со злокачественными гематологическими заболеваниями, после трансплантации стволовых клеток, сопровождая реакцию «трансплантат против хозяина» или ВИЧ-инфекцию. Частота инвазивных микозов в данной популяции составляет примерно 25%, а показатели смертности могут достигать 55-60% [1]. Несмотря на то что грибы рода *Candida* по-прежнему являются ответственными за подавляющее большинство случаев инвазивных микозов, в последние годы отмечен скачок в частоте случаев инвазивного аспергиллеза и редко встречающихся до этого мицелиальных микозов, таких как фузариоз, зигомикозы и др., которые очень часто не отвечают на терапию существующими антимикотиками. Отдельную категорию пациентов составляют недоношенные новорожденные, входящие в группу развития инфекций кровотока, обусловленных *Candida* spp., которые характеризуются высокими показателями атрибутивной заболеваемости и смертности [2, 3]. Говоря об *инвазивном кандидозе* (ИК), необходимо отметить, что *Candida albicans* остается лидирующим возбудителем, однако число случаев выделения не-*albicans* видов, в частности *Candida parapsilosis*, прогрессирующе увеличивается в данной группе пациентов. Это накладывает особые обязательства при выборе препаратов для эмпирической терапии [4].

Терапия ИК долгое время была ограничена применением *амфотерицина В* (АмВ), появившегося в клинической практике в конце 50-х гг. прошлого века. Применение флуконазола с начала 90-х гг. было новым этапом в терапии кандидоза, за которым последовали липидные формы АмВ. Кетоконазол и итраконазол, которые изначально применялись для профилактической, эмпирической и этиотропной терапии кандидоза, в настоящее время утратили свое значение, прежде всего в связи с неприемлемым профилем переносимости и проблемами, связанными с их фармакокинетикой.

Принимая во внимание тяжесть состояния пациентов с ИК, безопасность терапии является, наряду с активностью в отношении возбудителей, ключевым требованием к лечению. В связи с этим появление класса эхинокандинов (каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин) стало важнейшим событием в микологии. Из всех существующих эхинокандинов только каспофунгин получил официальное одобрение для использования в педиатрической практике, о чем будет сказано далее.

За последние несколько лет и среди азоловых антимикотиков появились новые представители, в частности вориконазол и позаконазол. Однако основной нишей применения вориконазола является инвазивный аспергиллез, хотя он и применяется для терапии ИК у отдельных категорий взрослых пациентов и детей старше 13 лет. Позаконазол является препаратом выбора для профилактики и терапии рефрактерных форм системных грибковых инфекций [5-7].

Эпидемиология ИК

Успехи в области терапии пациентов с тяжелыми клиническими состояниями и увеличение числа иммунокомпрометированных пациентов напрямую привели к повышению риска развития у них ИК [8]. Частота кандидемии, ранее незначительная в отделениях педиатрического профиля по сравнению с взрослыми [9], за последние десятилетия характеризуется значительной тенденцией к ее росту [10].

В США в 2000 г. частота кандидемии у детей составила 43 случая на 100000 поступлений в стационар и 30 случаев на 100000 поступлений в стационар у взрослых [11]. Европейское исследование, включившее 20 педиатрических ОРИТ в 8 странах Европы, обнаружило, что грибы рода *Candida* были ответственны за 9% инфекций и были третьими по частоте патогенами [12]. В исследовании, включившем 35 педиатрических ОРИТ в США, *Candida* spp. были вторыми по частоте патогенами (17,3%), уступающая коагулазонегативным стафилококкам (21,3%), но опережая энтерококки (13,3%) [13]. Тем не менее, следует помнить о существующих вариациях в спектре возбудителей между отдельными центрами, в связи с чем локальные эпидемиологические данные очень важны при выборе терапии.

Факторы риска ИК

У пациентов педиатрического профиля фоновое заболевание является определяющим находением пациента в ОРИТ, причем к наиболее важным относятся: состояние недоношенности, врожденные аномалии (прежде всего сердечно-сосудистой системы), тяжелое общесоматическое состояние и недавнее хирургическое вмешательство (прежде всего на желудочно-кишечном тракте) [14-16], при этом дети в возрасте до 1 года составляют популяцию, которая принимает на себя до двух третей всех случаев госпитальных инфекций [17]. Другой популяцией, находящейся в группе высокого риска развития ИК, являются дети, имеющие злокачественные новообразования, врожденные или приобретенные иммунодефициты, а также после трансплантации клеток крови или внутрен-

них органов [18]. У данных пациентов параллельно обычно присутствуют другие факторы риска, такие как нейтропения и проведение химиотерапии. Глубокая и длительная нейтропения играет, по всей видимости, ключевую роль в патогенезе ИК, со значительно возрастающим риском после первой недели с начала иммунологических нарушений [13, 19]. Наиболее частые факторы риска развития ИК представлены в таблице 1.

низма и позволяет грибам рода *Candida* осуществлять адгезию, размножение и последующую инвазию стерильных в норме локусов организма. Эндотрахеальная интубация и центральные венозные катетеры являются наиболее распространенными факторами риска развития ИК, что было подтверждено в ряде исследований [21]. Как и предполагалось, риск, связанный с эндотрахеальной интубацией, возрастает пропорционально

Таблица 1. Наиболее частые факторы риска развития ИК

Внешние факторы	Внутренние факторы
Эндотрахеальная интубация	Иммунодефицит
Центральные сосудистые катетеры	Нейтропения
Мочевой катетер	Злокачественные новообразования
Парентеральное питание	Трансплантация костного мозга
Длительное нахождение в ОРИТ	Операция/повреждение желудочно-кишечного тракта
Антибиотики широкого спектра действия	Критическое состояние
Бактериальные инфекции	Недоношенность
Кортикостероиды	Врожденные аномалии
Переливание крови	Предшествующая колонизация <i>Candida</i> spp.
Диализ	
Недавнее хирургическое вмешательство	

Бактериальные инфекции, прежде всего затяжные и тяжелые по течению, делают пациента предрасположенным к развитию ИК, в то время как применение антибиотиков широкого спектра на протяжении более 1 недели приводит к элиминации защитной микрофлоры организма, колонизации грибами рода *Candida* и повышению риска развития грибковой инфекции [8, 10]. Продолжительность антибактериальной терапии, тип ее, а также число препаратов также являются определенными факторами риска развития ИК. В большинстве проведенных у детей исследований пациенты получали как минимум два антибиотика широкого спектра на протяжении более 1 недели до момента развития ИК, при этом β -лактамы антибиотики в сочетании с аминогликозидами или без них, а также с антианаэробными препаратами до развития кандидемии были наиболее часто назначаемыми режимами лечения [15]. Однако предшествующее применение антибиотиков в определенной степени защищает от кандидемии, обусловленной не-*albicans* видами [17], в то время как противогрибковая терапия оказывает противоположный эффект в пользу развития инфекций, вызванных не-*albicans* штаммами грибов рода *Candida*. Отдельно от антибиотиков важнейшим фактором риска развития ИК является применение кортикостероидов и химиотерапевтических препаратов [20].

Применение катетеров и эндотрахеальных трубок нарушает естественные барьеры орга-

низма и позволяет грибам рода *Candida* осуществлять адгезию, размножение и последующую инвазию стерильных в норме локусов организма.

числу дней ее применения, особенно при колонизации трубки грибами рода *Candida*. В целом, предшествующая колонизация *Candida* spp. является необходимым этапом развития инфекционного процесса. Частота кандидемии увеличивается с 0 до 22,2% и до 34,4% при наличии колонизации одного, трех и более чем трех локусов, соответственно. Гипералиментация, особенно пролонгированная, может стать источником грибов рода *Candida* у пациентов педиатрического профиля и связана, в частности, с инфекцией *C. parapsilosis*. Трансфузии крови и гемодиализ являются другими инвазивными процедурами, с которыми связан повышенный риск развития ИК. Чем дольше пациент находится в ОРИТ, тем более длительно применяются у него как инвазивные процедуры, так и лекарственная терапия, что усугубляет риск развития ИК. Дети, при этом, значительно более уязвимы в плане развития инфекций даже при значительно меньших сроках госпитализации. Как правило, для развития ИК может быть достаточно 1 недели пребывания в ОРИТ. В любом случае, чем больше у пациентов факторов риска, тем больше шансов развития системной грибковой инфекции. При этом пациенты, у которых присутствуют 2 или более факторов, могут быть отнесены в группу высокого риска по развитию ИК [20, 22–24].

Потенциальные возбудители ИК

Исследования, проведенные до 2001 г., указывали на *C. albicans* как на наиболее частый возбудитель кандидоза у детей, который составлял до 53% всех случаев ИК. Соответственно оставшийся процент случаев ИК приходился на не-*albicans* виды грибов данного рода [25–27]. Среди последних *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* были наиболее часто встречающимися видами, составляя в среднем 21 и 10% соответственно, в то время как *C. glabrata* и *C. krusei* встречались относительно нечасто, в отличие от взрослых пациентов. Однако, по данным недавно проведенного исследования, среди возбудителей нозокомиальной кандидемии у детей *C. albicans* составила только 39,2%, при этом на втором и третьем местах находились *C. parapsilosis* (21,6%) и *C. tropicalis* (15,7%) соответственно [28].

C. parapsilosis в настоящее время рассматривается как второй по значимости возбудитель ИК у детей после *C. albicans*, а в ряде случаев, согласно данным некоторых исследований, является преобладающим видом [17, 29]. Широкое применение внутривенных катетеров в совокупности со способностью *C. parapsilosis* к адгезии на инородных поверхностях может в определенной степени объяснить высокую частоту его выделения. Помимо этого, находясь на кожных покровах, имеет место горизонтальная передача *C. parapsilosis* от пациента к пациенту и от рук медицинского персонала пациентам. *C. tropicalis* составляет порядка 7–10% от всех случаев ИК, однако периодически появляются данные о его более частом выделении. *C. glabrata* и *C. krusei* составляют не более 3% всех случаев, а такие виды как, например, *C. lusitaniae* и *C. guilliermondii* могут быть отнесены к категории редко встречающихся [14, 30–32].

Какие виды грибов рода *Candida* могут быть выделены от пациента, во многом зависит от конкретного медицинского учреждения, популяции пациентов, фонового заболевания и применения антимикотиков с профилактической целью. Роль *C. albicans* снижается по мере увеличения возраста пациента, встречаясь наиболее часто у новорожденных, что отчасти может быть связано с вертикальной передачей возбудителя от матери к ребенку. С другой стороны, не-*albicans* виды являются наиболее часто встречающимися у детей с онкологическими заболеваниями, видимо из-за более частого применения у них азолов и АмВ с профилактической целью и для эмпирической терапии [15, 27, 32, 33].

Среди не-*albicans* видов *C. parapsilosis* рассматривается как возбудитель, связанный с младенческим возрастом, присутствием внутрисосудистых

катетеров и с гипералиментацией; *C. krusei* и *C. tropicalis* – с нейтропенией, злокачественными новообразованиями и трансплантацией кроветворных стволовых клеток; *C. glabrata* – с хирургическими вмешательствами и наличием внутрисосудистых катетеров; *C. rugosa* – с ожогами. Применяемая противогрибковая терапия также может оказывать влияние на вид выделяемого патогена. Так, *C. parapsilosis* и *C. krusei* наиболее часто выделяются после терапии флуконазолом, *C. lusitaniae* и *C. guilliermondii* – после терапии АмВ, а *C. glabrata* – после применения обоих из них [34].

В связи с проблемой резистентности некоторых не-*albicans* видов грибов рода *Candida* к азоловым антимикотикам, видовая идентификация и знание локальных эпидемиологических данных являются исключительно важными. В этой ситуации применение препаратов с наиболее низким риском наличия вторичной резистентности к ним является краеугольным камнем эффективности эмпирической и этиотропной терапии [10].

Терапия ИК

Выбор пациентов для терапии

Принимая во внимание тот факт, что у маленьких детей симптомы инфекционного процесса при ИК могут быть нечеткими, а выделение возбудителя возможно далеко не во всех случаях, принятие решения о начале терапии бывает крайне затруднительным для клинициста. Проблема усложняется, если грибы рода *Candida* выделяются из эндотрахеальной трубки, мокроты или мочи. Колонизация является независимым фактором риска развития ИК. У взрослых пациентов после хирургического вмешательства индекс колонизации, вычисляемый как количество локусов с положительной культурой, разделенное на число протестированных локусов, и составляющий более 0,5, связан с повышенным риском развития инвазивной кандидозной инфекции.

Выделение грибов рода *Candida* из стерильных в норме биосубстратов является прямым показанием к назначению терапии. Однако при наличии колонизации мочи или образцов из респираторного тракта необходимо четко отличать колонизацию от истинного инфекционного процесса. Пациентам с септическим состоянием на фоне нейтропении и положительными данными культурального исследования требуется назначение противогрибковой терапии, однако имеется сомнение в отношении необходимости ее назначения и сроков начала терапии у пациентов при отсутствии симптомов и без снижения числа нейтрофилов [35, 36].

Подавляющее большинство эпизодов кандидурии обусловлено *C. albicans* и в своей основе имеет восходящий патогенез при наличии мочевого катетера. Этот процесс, как правило, протекает бессимптомно и является самоограничивающимся. Однако кандидурия может быть одним из маркеров возможного присутствия кандидемии, особенно у пациентов, находящихся на терапии антибиотиками, кортикостероидами и при выделении не-*albicans* видов. У пациентов с кандидурией терапия должна быть назначена в следующих ситуациях: наличие симптомов у новорожденных с очень низкой массой тела, у пациентов с нейтропенией, при планировании пересадки почки, а также у пациентов, которым необходимо выполнение инвазивных урологических вмешательств. У пациентов педиатрических ОРИТ возможно проведение инстилляций АмВ в просвет мочевого пузыря или системное назначение антимикотиков. Если риск резистентности низок, возможно применение флуконазола [36–38].

Колонизация грибами рода *Candida* респираторного тракта у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции, никак не является признаком наличия у пациента кандидозной пневмонии, так как чаще всего в основе патогенеза кандидозной пневмонии лежит гематогенная диссеминация. Однако нарушение функции нейтрофилов и альвеолярных макрофагов может иметь место у пациентов с колонизацией, что указывает на высокий риск развития ИК.

Следует избегать нерационального назначения антимикотиков у пациентов с кандидурией или колонизацией дыхательных путей из-за риска селекции резистентных штаммов. Тем не менее, у пациентов группы высокого риска необходимо проведение диагностических мероприятий для выявления диссеминированного процесса, подтверждения диагноза и начала адекватной противогрибковой терапии [36, 39].

Выбор препаратов

До начала фармакотерапии необходимо выполнить некоторые рекомендации по ведению таких пациентов. Прежде всего это касается удаления центральных катетеров. Безусловно, удаление катетеров у пациентов в критическом состоянии является спорным вопросом, тем не менее, следует помнить, что присутствие венозного или мочевого катетера, колонизированного *Candida spp.*, увеличивает риск диссеминации процесса. Кроме того, учитывая, что грибы рода *Candida* могут вызывать менингит, энцефалит или другие инфекции, связанные с наличием шунтов в ЦНС, необходимо

немедленное удаление инфицированных шунтов до начала терапии. Возраст пациента, нарушение функции почек и печени, сопутствующая терапия, вид возбудителя и профиль его чувствительности являются определяющими факторами при выборе терапии [40, 41].

В табл. 2 приведены антимикотики, применяемые для лечения ИК у детей.

Амфотерицин В

АмВ остается наиболее эффективным системным антимикотиком, применяемым для терапии ИК в педиатрии. АмВ реализует свою фунгицидную активность за счет нарушения проницаемости клеточной мембраны. Следует отметить, что плохая переносимость обычной формы АмВ, подразумевающая нефротоксичность, гепатотоксичность и гематологические изменения, отмечаемые у взрослых, в меньшей степени проявляется у пациентов педиатрического профиля. Наличие липидных форм АмВ – липосомального АмВ, липидного комплекса АмВ и коллоидной дисперсии АмВ – позволяет назначать более высокие дозы препарата. Однако надо отметить, что и при применении липидных форм сохраняется достаточно высокий риск развития нежелательных лекарственных реакций, прежде всего со стороны почек. Кроме того, стоимость липидных форм АмВ достаточно высока, в связи с чем они редко рассматриваются в качестве препаратов первой линии.

В одном из исследований липидный комплекс АмВ был применен у 174 детей с ИК с положительным результатом у 58,1% пациентов. При этом препарат достаточно хорошо переносился. В другом исследовании его применение у 17 детей с ИК привело к 89% эффективности, без серьезных нежелательных явлений. Также отмечена его эффективность и безопасность у новорожденных. Применение липосомального АмВ изучено в меньшей степени, однако он также рассматривается как эффективный и относительно безопасный препарат для применения у иммунокомпрометированных детей [42–45]. Коллоидная дисперсия АмВ не была достаточно изучена в педиатрической практике.

Резистентность грибов рода *Candida* к АмВ достаточно редкое явление, в основном встречается среди не-*albicans* видов у пациентов с онкологическими заболеваниями. Первичная (природная) резистентность к АмВ также встречается редко и отмечается только среди *C. lusitaniae* и менее часто – среди *C. guilliermondii*. У других видов, в частности *C. glabrata* и *C. krusei*, могут иметь место повышенные значения минимальной подавляющей концентрации АмВ, однако не превышающие погра-

Таблица 2. Антимикотики, применяемые для терапии ИК у детей

Антимикотики	Суточная доза	Примечание
<i>Полиены:</i>		
обычный АмВ	1–1,5 мг/кг в/в	Дозы АмВ у детей несколько выше, чем у взрослых
коллоидная дисперсия АмВ	3–5 мг/кг в/в	
липидный комплекс АмВ	3–5 мг/кг в/в	
липосомальный АмВ	3–5 мг/кг в/в	
<i>Азолы:</i>		
флуконазол	6–12 мг/кг в/в, внутрь	Требуются более высокие дозы Требуются более высокие дозы; применение только у детей старше 12 лет; вариабельная фармакокинетика
вориконазол	7–8 мг/кг каждые 12 ч в/в или внутрь	
позаконазол	800 мг внутрь, разделенная на 2 приема	Дозы одобрены для детей в возрасте ≥ 13 лет
<i>Эхинокандины:</i>		
касποфунгин*	70 мг/кг** 1 день в/в, затем 50 мг/кг* в/в (максимально 70 мг/кг)	Дозирование, исходя из площади поверхности тела; коррекция дозы при печеночной недостаточности; применение у детей в возрасте ≥ 3 мес*
микафунгин	2–3 мг/кг в/в (макс. суточная доза 150 мг/сут)	Эффективность, безопасность и окончательный режим дозирования у детей не установлены; риск поражения печени
анидулафунгин	1,5–3 мг/кг 1 день в/в, затем 0,75–1,5 мг/кг (макс. нагрузочная доза 200 мг, суточная – 100 мг)	Эффективность, безопасность и окончательный режим дозирования у детей не установлены
<i>Пиримидины:</i>		
флуцитозин	100–150 мг/кг внутрь, разделенная на 4 приема	Окончательный режим дозирования у детей не установлен

Примечание. * показания для детей в возрасте ≥ 3 мес. не указаны в инструкции по применению каспофунгина; ** доза рассчитывается на площадь поверхности тела.

ничных значений чувствительности возбудителей. В одном из исследований количество резистентных штаммов *C. parapsilosis* к АмВ составило 18%. Это особенно важно, учитывая высокую частоту встречаемости данного вида у пациентов педиатрического профиля [46, 47].

Азолы

Флуконазол, Итраконазол, Кетоконазол. Данные препараты относят к так называемым «ранним» азолам. Говоря об азолах в целом, следует помнить о том, что механизм их действия обуславливает фунгистатическое действие в отношении дрожжевых грибов, что является определенным лимитирующим фактором их применения, в частности у пациентов с нейтропенией.

Флуконазол обладает достаточно хорошим фармакокинетическим профилем, обеспечивающим высокие концентрации в биологических жидкостях и тканях. В связи с преимущественно почечным путем выведения он является препаратом выбора при вовлечении в процесс мочевыводящих путей. Флуконазол – один из наиболее безопасных препаратов азолового ряда для терапии ИК у детей, разрешенный к применению с первых дней

жизни, включая недоношенных новорожденных, с недостаточным питанием и др. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, кожная сыпь, синдром Стивенса–Джонсона, аллопеция, гепатотоксичность и нефротоксичность наблюдаются менее чем в 2% случаев. Таким образом, для флуконазола характерно достаточно широкое химиотерапевтическое окно по сравнению с другими препаратами. Не будем подробно останавливаться на клинических исследованиях флуконазола при ИК, скажем лишь, что было проведено достаточно большое количество исследований, в которых флуконазол применялся как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами (АмВ, флуцитозин и др.). Следует отметить, что не было отмечено разницы в уровне выживаемости при терапии ИК у детей с использованием АмВ или флуконазола, или их комбинации [48–50].

Итраконазол имеет одинаковую с флуконазолом эффективность при лечении нозокомиального кандидоза у детей в условиях ОРИТ. Однако его применение некоторым образом ограничено профилем безопасности (проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушения функции печени)

и вариабельной фармакокинетикой при приеме внутрь. Учитывая метаболизм итраконазола в печени необходимо помнить о риске лекарственных взаимодействий. В некоторых случаях итраконазол может быть альтернативой флуконазолу, так как, создавая более высокие внутриклеточные концентрации, может действовать на резистентные к флуконазолу штаммы. Тем не менее, для терапии ИК итраконазол в настоящее время не рекомендуется, особенно учитывая отсутствие парентеральной формы препарата в России [49, 51].

Кетоконазол в настоящее время не рассматривается в качестве антимикотика для терапии кандидозной инфекции, учитывая неприемлемый профиль переносимости и отсутствие формы для парентерального применения.

Новые азолы. Зарегистрированные на сегодняшний день в России новые азолы представлены вориконазолом и позаконазолом. **Вориконазол** обладает хорошей биодоступностью при приеме внутрь (без сопутствующего приема жирной пищи), хорошо проникает в ткани головного мозга, легких, почек, печени и селезенки. Препарат оказывает фунгистатическое действие на грибы рода *Candida* spp. У пациентов педиатрического профиля требуется применение более высоких доз для достижения сывороточных концентраций, аналогичных таковым у взрослых. Требуется коррекция доз раствора для приема внутрь у пациентов с нарушениями функции печени и внутривенной формы препарата – у пациентов со среднетяжелой/тяжелой почечной недостаточностью в связи с присутствием в ее составе циклодекстрина. Хотя пациенты педиатрического профиля с ИК составили небольшую часть популяции среди пациентов, у которых были проведены исследования вориконазола, была показана его эффективность у иммунокомпрометированных детей, при этом показатель эффективности составил в среднем 50%. Среди 58 детей, пролеченных вориконазолом, у 23 были отмечены нежелательные явления, незначительные по интенсивности, но у 3 из них терапию вориконазолом пришлось приостановить. Для вориконазола характерно развитие специфических нежелательных явлений со стороны органа зрения, в основе патогенеза которых лежат плохо изученные изменения на уровне сетчатки. В настоящее время у детей младше 12 лет вориконазол не разрешен для применения [52–54].

Позаконазол, являющийся азолом второго поколения, получил одобрение Управления по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration – FDA) в 2006 г. Он является высоко липофильным соединением, которое по струк-

туре близко к итраконазолу. В настоящее время выпускается в виде таблеток и суспензии для перорального применения, при этом для последней характерны более высокие показатели абсорбции, при этом она может быть улучшена при его совместном приеме с пищей. Хорошо распределяется в периферических тканях. Большая часть принятой дозы позаконазола выводится в неизменном виде через желудочно-кишечный тракт, минимальное количество – с мочой. Концентрации позаконазола в плазме и период его полувыведения одинаковы с таковыми у взрослых и детей старшего и подросткового возраста. К настоящему времени имеется ограниченное количество данных относительно эффективности и безопасности применения позаконазола у пациентов педиатрического профиля с ИК. В одном из открытых исследований позаконазол применялся у 12 детей в возрасте от 8 до 17 лет с инвазивными грибковыми инфекциями. У двоих из этих пациентов были грибковые инфекции, рефрактерные к другим антимикотикам. По завершению терапии у одного пациента было отмечено полное разрешение симптоматики. Нежелательные явления были представлены рвотой (2 пациента), развитием почечной недостаточности (2 пациента) и повышением активности печеночных ферментов (2 пациента) [55–57].

Проблема резистентности *Candida* spp. к азолам. Проблема резистентности грибов рода *Candida* к азоловым антимикотикам актуальна в основном для «ранних» представителей класса азолов. Это связано с их избыточным применением, как для профилактики, так и для этиотропной терапии. При этом очень часто эти препараты применялись и применяются либо без реальных на то показаний, либо в низких дозах, либо с неправильной продолжительностью терапии. Это касается, прежде всего, пациентов, которым требуются повторные курсы антимикотиков, т.е. пациентов с онкологическими заболеваниями и ВИЧ-инфекцией. Следует помнить о том, что *C. krusei* является природноустойчивой к флуконазолу, а среди *C. glabrata* до 50–70% всех штаммов могут быть резистентными к данному препарату. Однако в случае с *C. glabrata* следует иметь в виду возможность дозозависимой чувствительности, которая проявляется в активности препарата при назначении более высоких доз, но что на практике, как правило, редко находит применение. Новые азолы, т.е. вориконазол и позаконазол, высокоактивны *in vitro* в отношении грибов рода *Candida*, включая резистентные к флуконазолу штаммы. Однако надо отметить появление случаев перекрестной резистентности к «ранним» азолам и представи-

телям второго поколения. В отношении ворико-назола необходимо подчеркнуть, что, несмотря на уже 5-летнее его применение в России, роста резистентности грибов рода *Candida* к нему отмечено не было. Следует, однако, помнить о его вариабельной активности в отношении *C. glabrata* [58, 59].

Эхинокандины

Появление в 2001 г. первого препарата из группы эхинокандинов – каспофунгина было действительно прорывом в антимикотической терапии, что связано, прежде всего, с уникальным механизмом его действия – ингибированием активности 1,3- β -D-глюкансинтетазы. Каспофунгин прочно занял свои позиции в качестве препарата выбора у взрослых при большинстве клинических форм ИК, включая пациентов с нейтропенией, полиорганной недостаточностью и тяжелым нарушением функции почек, а летом 2008 г. получил официальное одобрение FDA для применения у детей в возрасте ≥ 3 месяцев (уточним, что, несмотря на разрешение FDA, в России в инструкции по применению пока нет официальных показаний к его применению у детей в возрасте ≥ 3 мес.).

Учитывая особый механизм действия, эхинокандины оказывают фунгицидное действие на грибы рода *Candida*, включая штаммы, резистентные к другим антимикотикам. Однако минимальные подавляющие концентрации как каспофунгина, так и других эхинокандинов имеют тенденции к повышению в отношении *C. parapsilosis* и *C. guilliermondii*, при этом не влияя на его эффективность *in vivo*. Проблема вторичной резистентности для эхинокандинов пока не актуальна [60–62].

Каспофунгин. Каспофунгин выводится из организма преимущественно через печень. Он может применяться только парентерально, так как биодоступность при пероральном приеме превышает 1%. Высокие концентрации каспофунгина отмечаются в плазме крови, ткани легких, печени, селезенке, кишечнике. Концентрации в моче, спинномозговой жидкости и стекловидном теле очень низкие. На 97% связывается с альбуминами плазмы. Не удаляется при гемодиализе, в связи с чем не следует повышать дозу препарата у этой категории пациентов. Период полувыведения составляет 9–13 ч, что позволяет применять его 1 раз в сутки. Выводится в виде активного вещества и метаболитов через желудочно-кишечный тракт (35%) и почки (41%) [63].

Особенности ФК каспофунгина у детей. Безопасность и плазменная фармакокинетика каспофунгина исследовались в открытом клиническом исследовании I–II фазы, где он применялся с профилак-

тической целью у 39 пациентов педиатрического профиля (дети в возрасте 2–17 лет) с онкологическими заболеваниями, у которых имела место лихорадка на фоне нейтропении. Средняя продолжительность терапии каспофунгином для всех пациентов составила 8,2 дня (медиана 5,5 дня, разброс 2–28 дней). Пациенты первой когорты ($n=9$) получали каспофунгин в дозе 1 мг/кг 1 раз в сутки. В сравнении с взрослыми, получавшими стандартную дозу 50 мг, каспофунгин продемонстрировал более быстрое выведение из организма с меньшими средними значениями максимальной сывороточной концентрации (C_{max}) и площади под фармакинетической кривой (ПФК), а остаточные концентрации (C_{min}) были ниже 1 мкг/мл, что соответствует целевой остаточной концентрации у взрослых пациентов [64]. На основании данных исследований доза, равная 50 мг·м², была исследована на последующей когорте из 18 пациентов (10 детей в возрасте 2–11 лет и 8 подростков в возрасте 12–17 лет). В подгруппе детей в возрасте 2–11 лет каспофунгин продемонстрировал более быстрое выведение, чем у взрослых пациентов; средние показатели C_{max} были значительно выше, а значения ПФК несколько выше таковых у взрослых, в то время как остаточные концентрации были одинаковыми или незначительно превышали таковые у взрослых. У подростков в возрасте 12–17 лет клиренс каспофунгина был одинаковым, а все концентрационные показатели (C_{max} , ПФК и C_{min}) были умеренно повышены в сравнении со значениями у взрослых пациентов. Серьезных нежелательных явлений на фоне терапии каспофунгином отмечено не было. Таким образом, среди детей разных возрастных групп фармакокинетические параметры каспофунгина у подростков являются наиболее приближенными к значениям у взрослых [64].

Ряд клинических исследований каспофунгина обусловили его место в терапии ИК у детей. Недавно завершено многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, в котором были оценены эффективность, безопасность и переносимость терапии каспофунгином и липосомальным АмВ у 82 пациентов педиатрического профиля с персистирующей лихорадкой на фоне нейтропении. Серьезные нежелательные явления были отмечены у 2% пациентов, получавших каспофунгин, и у 12% пациентов на терапии липосомальным АмВ. Эффективность терапии была сравнима между группами [65].

В крупном многоцентровом ретроспективном исследовании А.Н. Groll и соавт. оценили применение каспофунгина у 64 детей с тяжелой иммуносупрессией, из которых у 48 детей были онко-

гематологические заболевания, у 9 – нарушение функции костного мозга, у 3 – солидные опухоли и у 2 пациентов – гематологические нарушения, не связанные с онкологией, а также врожденные нарушения иммунитета. Ни у одного из пациентов каспофунгин не был досрочно отменен по причине нежелательных явлений. Полный и частичный ответ на терапию был отмечен у 12 из 17 пациентов с доказанной инфекцией, у 7 из 14 пациентов с вероятной инфекцией и у 13 из 15 пациентов с подозрением на инвазивную грибковую инфекцию. В конце периода терапии общий показатель выживаемости составит 75% [66].

Н. Jafri и соавт. показали, что применение каспофунгина сопровождается 88% (15/18) эффективностью при ИК у детей в возрасте от 3 до 17 лет [67, 68].

У новорожденных с рефрактерной кандидемией применение каспофунгина, по данным G. Natarajan и соавт., сопровождалось элиминацией возбудителя из крови у 11 из 13 пациентов с медианой длительности терапии, равной 3 дням (1–21 день). Терапия хорошо переносилась, при этом у одного пациента наблюдалось развитие тромбоза, у двух пациентов была отмечена гипокалиемия и у четырех пациентов было повышение уровня печеночных ферментов [2].

T.J. Walsh и соавт. провели оценку безопасности применения каспофунгина у детей с нейтропенией и обнаружили незначительное повышение показателя клиренса креатинина у 6 из 38 пациентов. Менее часто встречались такие нежелательные явления как лихорадка, диарея, сыпь, гипокалиемия и повышение уровня печеночных ферментов [64].

Зарегистрированными для каспофунгина показаниями являются (они одинаковы с показаниями для взрослых) [69]:

- эмпирическая терапия при подозрении на грибковые инфекции у лихорадящих пациентов на фоне нейтропении;

- терапия кандидемии и других инфекций, обусловленных грибами рода *Candida*: (интраабдоминальные абсцессы, перитонит и инфекции плевры);

- терапия кандидоза пищевода;

- терапия инвазивного аспергиллеза при неэффективности или непереносимости терапии другими антимикотиками (АмВ, липидные формы АмВ и/или итраконазол).

Микафунгин. Микафунгин обладает более длительным периодом полувыведения, равным 14,6 ч, создавая при этом пиковые концентрации равные 8,8 мкг/мл. Частично метаболизируется в печени, при этом >90% неизмененного препарата выводит-

ся с желчью. Менее 1% микафунгина выводится с мочой [70, 71]. Микафунгин продемонстрировал сравнимую с липосомальным АмВ эффективность при лечении ИК у взрослых в рандомизированном контролируемом исследовании. Для микафунгина было характерно меньшее число нежелательных явлений во время терапии, однако большее число случаев повышения активности ферментов печени, что не было расценено значимым исследователями. При сравнении микафунгина и флуконазола, примененных для профилактики микозов у взрослых после пересадки костного мозга, микафунгин продемонстрировал сравнимый с флуконазолом профиль переносимости [72, 73]. Микафунгин был оценен у 78 детей в возрасте от 2 до 17 лет. Наиболее часто отмечаемыми нежелательными явлениями у пациентов были диарея, рвота и головная боль. Отклонения в функции печени были отмечены только у двух пациентов [74]. Микафунгин сравнивался с липосомальным АмВ у 98 детей в возрасте от <1 месяца до 15 лет с ИК на фоне нейтропении или без нее. Исследование выявило сравнимую эффективность между группами терапии при лучшей переносимости микафунгина [75].

Несмотря на обнадеживающие результаты клинических исследований микафунгина, недавно появились данные о возможности развития гепатоцеллюлярных повреждений на фоне терапии микафунгином у крыс. Весной 2008 г. Европейское общество по оценке лекарственных средств (ЕМЕА) опубликовало отчет о данных явлениях. Выводом послужило заключение ЕМЕА о том, что «при принятии решения о применении микафунгина следует иметь в виду возможный риск повреждения печени или развития неопластических процессов». Было также отмечено, что частота встречаемости нежелательных явлений, в том числе и связанных с повреждением печени, примерно в 2 раза выше у детей в возрасте <1 года [76].

Анидулафунгин. Анидулафунгин имеет наиболее длительный период полувыведения, равный 25,9 ч. Его метаболизм осуществляется за счет спонтанного медленного распада, при этом <10% экскретируется в неизмененном виде с фекалиями, а в моче практически не обнаруживаются ни активный препарат, ни его метаболиты [77]. Анидулафунгин продемонстрировал сравнимую с флуконазолом эффективность при терапии ИК. У них был отмечен одинаковый профиль безопасности, однако для флуконазола наблюдается более частое повышение активности печеночных ферментов. Следует отметить, что применение анидулафунгина в данном исследовании было связано с развитием судорожного синдрома у одного паци-

ента [78]. Анидулафунгин применялся у 25 детей в возрасте от 2 до 17 лет с нейтропенией с хорошей переносимостью: только у одного пациента было отмечено появление судорожного синдрома, но который, по мнению исследователей, был связан с применением другого препарата [79].

Пиримидины

Флуцитозин. В настоящее время флуцитозин недоступен для применения в России. Антимикотик ингибирует синтез ДНК и РНК грибковой клетки. В отличие от АмВ он создает высокие концентрации в спинномозговой жидкости, клапанах сердца, стекловидном теле. Является одним из наиболее плохо переносимых антимикотиков. Однако самая часто наблюдаемая нежелательная лекарственная реакция, а именно подавление функции костного мозга, у детей отмечается реже, чем у взрослых пациентов. Флуцитозин высокоактивен в отношении всех видов грибов рода *Candida*, но не применяется для монотерапии, в связи с высоким риском быстрого развития вторичной резистентности. Комбинируется с АмВ или азолами и в основном применяется для терапии криптококкового менингита или для терапии рефрактерного ИК при отсутствии возможности назначения других препаратов [36, 80].

Профилактическое применение антимикотиков

Профилактика грибковых инфекций является необходимой процедурой у некоторых категорий пациентов с онкологическими заболеваниями и отдельных пациентов без нейтропении, например с повторными перфорациями кишечника, после трансплантации печени или поджелудочной железы. В настоящее время в условиях ОРИТ профилактика инвазивных микозов представляется особенно актуальной. Колонизация грибами рода *Candida*, сахарный диабет, солидные опухоли, присутствие центрального сосудистого катетера в течение >3 дней, применение антибиотиков, интубация и механическая вентиляция легких являются основными факторами риска развития ИК. При наличии трех и более из вышеперечисленных факторов риска необходимо профилактическое назначение антимикотиков [81, 82].

У взрослых пациентов в ОРИТ применение азолов, в частности флуконазола, сопровождалось более низкой вероятностью развития кандидемии и более низким риском атрибутивной и совокупной смертности. В хирургических ОРИТ профилактическое применение флуконазола у взрослых приводило к снижению частоты развития кандидозных инфекций, однако не оказывало влияния на показа-

тели выживаемости. При этом была отмечена хорошая переносимость терапии и отсутствие колонизации азолорезистентными штаммами *Candida* spp. [83, 84].

Что касается применения антимикотиков в педиатрической практике, то данных значительно меньше. Однако принимая во внимание результаты исследований у взрослых и опыт применения флуконазола в педиатрических ОРИТ, флуконазол может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного препарата для профилактического применения у детей, включая новорожденных [85, 86]. Необходимы долгосрочные наблюдательные эпидемиологические исследования для того чтобы определить каким именно группам пациентов педиатрического профиля профилактика требуется прежде всего, а также длительность, дозы и роль вторичной резистентности штаммов *Candida* spp. при выборе препарата.

Заключение

Инвазивный кандидоз – значительная проблема во всем мире для соответствующих категорий пациентов педиатрического профиля, в том числе находящихся в ОРИТ. При этом новорожденные составляют наиболее уязвимую группу пациентов. Увеличение числа пациентов с иммуносупрессией и применение современных инвазивных методов лечения частично объясняют высокую частоту встречаемости ИК. Широкое применение с профилактической целью флуконазола привело к смене профиля возбудителей от *C. albicans* к не-*albicans* видам, при этом у пациентов с онкологическими заболеваниями они уже стали преобладающими видами. Это обуславливает поиск новых подходов к выбору терапии, учитывая проблему вторичной резистентности *Candida* spp. к азолам.

К настоящему времени произошло несколько кардинальных событий в терапии ИК у детей. Несмотря на то что для отдельных препаратов недостаточно данных клинических исследований для принятия однозначного решения в отношении их применения у детей, некоторые общие рекомендации вполне могут быть сделаны. Прежде всего, каспофунгин и липосомальный АмВ должны рассматриваться в качестве препаратов первой линии для терапии ИК у детей. В качестве препарата выбора может выступать флуконазол у стабильных пациентов без нейтропении, у которых азолы не применялись ранее с терапевтической или профилактической целью. Применение вориконазола следует ограничить пациентами старше 12 лет без нейтропении, соблюдая осторожность в отношении возможной перекрестной резистент-

ности *Candida* spp. с другими препаратами. После выделения и видовой идентификации возбудителя необходима коррекция терапии. При отсутствии возможности проведения идентификации патогена и определения его чувствительности следует руководствоваться региональными или национальными данными. Следует помнить, что правильная постановка диагноза и раннее начало

терапии являются залогом эффективности проводимого лечения.

С появлением официальных показаний в России класс эхинокандинов, и прежде всего его первый представитель, получивший разрешение FDA на применение в педиатрической практике – каспофунгин, станет адекватным и обоснованным выбором терапии ИК у детей различных возрастных групп.

Литература

- Groll A.H., Lehrnbecher T. New antifungal drugs and the pediatric cancer patient: current status of clinical development. *Klin Paediatr* 2005; 217:158-68.
- Natarajan G., Lulic-Botica M., Rongkavilit C., et al. Experience with caspofungin in the treatment of persistent fungemia in neonates. *J Perinatol* 2005; 25:770-7.
- Steinbach W.J. Pediatric aspergillosis: disease and treatment differences in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:358-64.
- Roilides E., Farmaki E., Evdoridou J., et al. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:745-50.
- Boucher H.W., Groll A.H., Chiou C.C., Walsh T.J. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs* 2004; 64:1997-2020.
- Odio C.M., Araya R., Pinto L.E., et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:1093-7.
- Groll A.H., Piscitelli T.J., Walsh T.J. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. *Adv Pharmacol* 1998; 44:343-500.
- Chiu N.C., Chung Y.F., Huang F.Y. Pediatric nosocomial fungal infections. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997; 28:191-5.
- Stamos J.K., Rowley A.H. Candidemia in a pediatric population. *Clin Infect Dis* 1995; 20:571-5.
- Abelson J.A., Moore T., Bruckner D., et al. Frequency of fungemia in hospitalized pediatric inpatients over 11 years at a tertiary care institution. *Pediatrics* 2005; 116:61-7.
- Zaoutis T.E., 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.
- Raymond J., Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:260-3.
- Larsen R.A., Powderly W., Kauffman C.A., et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37:634-43.
- Singhi S.C., Reddy T.C., Chakrabarti A. Candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:369-74.
- Mokaddas E.M., Ramadan S.A., Aboel Maaty S.H., Sanyal S.C. Candidemia in pediatric surgery patients. *J Chemother* 2000; 12:332-8.
- Rodriguez-Nunez A. Incidence and mortality of proven invasive *Candida* infections in pediatric intensive care patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:477-8.
- Almirante B., Rodriguez 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.
- Lehrnbecher T., Varwig D., Kaiser J., et al. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 2004; 18:72-7.
- Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P., et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-51.
- Singhi S., Rao D.S., Chakrabarti A. *Candida* colonization and candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:91-5.
- MacDonald L., Baker C., Chenoweth C. Risk factors for candidemia in a children's hospital. *Clin Infect Dis* 1998; 26:642-5.
- Gladdy R.A., Richardson S.E., Davies H.D., Superina R.A. *Candida* infection in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl Surg* 1999; 5:16-24.
- Soub H., Estinoso W. Hospital-acquired candidaemia: experience from a developing country. *J Hosp Infect* 1997; 35:141-7.
- Montane B.S., Mazza I., Abitbol C., et al. Fungal peritonitis in pediatric patients. *Adv Perit Dial* 1998; 14:251-4.
- Pappas P.G., Rex J.H., Lee J., et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37:634-43.
- Ridola V., Chachaty E., Raimondo G., et al. *Candida* infections in children treated with conventional chemotherapy for solid tumors (transplant recipients excluded): the Institut Gustave Roussy Pediatrics Department experience. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42:332-7.
- Krcmery V., Laho L., Huttova M., et al. Aetiology, antifungal susceptibility, risk factors and outcome in 201 fungaemic

- children: data from a 12-year prospective national study from Slovakia. *J Med Microbiol* 2002; 51:110-6.
28. Celebi S., Hacimustafaoglu M., Ozdemir O., Ozkaya G. Nosocomial candidaemia in children: results of a 9-year study. *Mycoses* 2008; 51:248-57.
 29. Wisplinghoff H., Seifert H., Tallent S.M., et al. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:686-91.
 30. Pfaller M.A., Diekema D.J., Jones R.N., et al. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol* 2002; 40:852-6.
 31. Krcmery V., Barnes A.J. Nonalbicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002; 50:243-60.
 32. Waggoner-Fountain L.A., Walker M.W., Hollis R.J., et al. Vertical and horizontal transmission of unique *Candida* species to premature newborns. *Clin Infect Dis* 1996; 22:803-8.
 33. Mullen C.A., Abd El-Baki H., Samir H., et al. Nonalbicans *Candida* is the most common cause of candidemia in pediatric cancer patients. *Support Care Cancer* 2003; 11:321-5.
 34. Trofa D., Gácsér A., Nosanchuk J.D. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21:606-25.
 35. Eggimann P., Pittet D. [Candidiasis among non-neutropenic patients: from colonization to infection]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001; 20:382-8.
 36. Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D., et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38:161-89.
 37. Sobel J.D., Kauffman C.A., McKinsey D., et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 30:19-24.
 38. Chakrabarti A., Reddy T.C., Singhi S. Does candiduria predict candidaemia? *Indian J Med Res* 1997; 106:513-6.
 39. Azoulay E., Cohen Y., Zahar J.R., et al. Practices in non-neutropenic ICU patients with *Candida*-positive airway specimens. *Intensive Care Med* 2004; 30:1384-9.
 40. Mermel L.A., Farr B.M., Sherertz R.J., et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *J Intraven Nurs* 2001; 24:180-205.
 41. Nucci M., Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2002; 34:591-9.
 42. Almirante B., Rodríguez D. Antifungal agents in neonates: issues and recommendations. *Paediatr Drugs* 2007; 9:311-21.
 43. Tollemar J., Klingspor L., Ringden O. Liposomal amphotericin B (Am-Bisome) for fungal infections in immunocompromised adults and children. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(Suppl 2):68-79.
 44. Sandler E.S., Mustafa M.M., Tkaczewski I., et al. Use of amphotericin B colloidal dispersion in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22:242-6.
 45. Knoppert D.C., Salama H.E., Lee D.S. Eradication of severe neonatal systemic candidiasis with amphotericin B lipid complex. *Ann Pharmacother* 2001; 35:1032-6.
 46. Chen T.C., Chen Y.H., Tsai J.J., et al. Epidemiologic analysis and antifungal susceptibility of *Candida* blood isolates in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38:200-10.
 47. Zaoutis T.E., Foraker E., McGowan K.L., et al. Antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric patients: a survey of 4 children's hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52:295-8.
 48. Schwarze R., Penk A., Pittrow L. Treatment of candidal infections with fluconazole in neonates and infants. *Eur J Med Res* 2000; 5:203-8.
 49. Mondal R.K., Singhi S.C., Chakrabarti A., et al. Randomized comparison between fluconazole and itraconazole for the treatment of candidemia in a pediatric intensive care unit: a preliminary study. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:561-5.
 50. Girmenia C., Venditti M., Martino P. Fluconazole in combination with flucytosine in the treatment of fluconazole-resistant *Candida* infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46:227-31.
 51. de Repentigny L., Ratelle J., Leclerc J.M., et al. Repeated-dose pharmacokinetics of an oral solution of itraconazole in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:404-8.
 52. Antachopoulos C., Walsh T.J. New agents for invasive mycoses in children. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17:78-87.
 53. Jeu L., Piacenti F.J., Lyakhovetskiy A.G., Fung H.B. Voriconazole. *Clin Ther* 2003; 25:1321-81.
 54. Walsh T.J., Karlsson M.O., Driscoll T., et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2166-72.
 55. Keating G.M. Posaconazole. *Drugs* 2005; 65:1553-67.
 56. Gubbins P.O., Krishna G., Sansone-Parsons A., et al. Pharmacokinetics and safety of oral posaconazole in neutropenic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:1993-9.
 57. Krishna G., Sansone-Parsons A., Martinho M., et al. Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:812-8.
 58. Pfaller M.A., Messer S.A., Boyken L., et al. Cross-resistance between fluconazole and ravuconazole and the use of fluconazole as a surrogate marker to predict susceptibility and resistance to ravuconazole among 12,796 clinical isolates of *Candida* spp. *J Clin Microbiol* 2004; 42:3137-41.
 59. Muller F.M., Weig M., Peter J., Walsh T.J. Azole cross-resistance to ketoconazole, fluconazole, itraconazole and voriconazole in clinical *Candida albicans* isolates from HIV-infected children with oropharyngeal candidosis. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:338-40.
 60. Rybowicz J., Gurk-Turner C. Caspofungin: the first agent available in the echinocandin class of antifungals. *BUMC Proceedings* 2002; 15:97-9.
 61. Ostrosky-Zeichner L., Rex J.H., Pappas P.G., et al.

- Antifungal susceptibility survey of 2:000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3149-54.
62. Pfaller M.A., Diekema D.J., Gibbs D.L., et al. Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*: a global assessment from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol* 2008; 46:842-9.
 63. Hope W.W., Shoham S., Walsh T.J. The pharmacology and clinical use of caspofungin. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2007; 3:263-74.
 64. Walsh T.J., Adamson P.C., Seibel N.L., et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4536-45.
 65. Maertens J., Madero L., Reilly A., et al. A randomized, doubleblind, multicenter trial of caspofungin (CAS) versus (vs) liposomal amphotericin B (LAMB) for empirical antifungal therapy (EAfRx) of pediatric patients (pts) with persistent fever & neutropenia (PFN). 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL: American Society for Microbiology, Washington, DC, USA, 2007 (abstract M-621).
 66. Groll A.H., Attarbaschi A., Schuster F.R., et al. Treatment with caspofungin in immunocompromised paediatric patients: a multicentre survey. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:527-35.
 67. Jafri H., Zaoutis T.E., Keller N., et al. Prospective, multicenter study of caspofungin (CAS) for the treatment (Rx) of documented fungal infection in pediatric patients (Ped Pts). 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA: American Society for Microbiology, Washington, DC, USA, 2006 (abstract G-873a).
 68. Zaoutis T.E., Jafri H., Huang L., et al. Prospective, multicenter study of caspofungin for treatment of documented fungal infections in pediatric patients. 45th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America; 2007 Oct 4-7, San Diego (CA), 78.
 69. Available from: www.cancidas.com
 70. Hebert M.F., Smith H.E., Marbury T.C., et al. Pharmacokinetics of micafungin in healthy volunteers, volunteers with moderate liver disease, and volunteers with renal dysfunction. *J Clin Pharmacol* 2005; 45:1145-52.
 71. Stone J.A., Xu X., Winchell G.A., et al. Disposition of caspofungin: role of distribution in determining pharmacokinetics in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:815-23.
 72. Kuse E.R., Chetchotisakd P., da Cunha C.A., et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidiasis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369:1519-27.
 73. van Burik J.A., Ratanatharathorn V., Stepan D.E., et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1407-16.
 74. Seibel N.L., Schwartz C., Arrieta A., et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3317-24.
 75. Queiroz-Telles F., Berezin E., Leverger G., et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:820-6.
 76. European Medicine Agency. Assessment report for mycamine [online]. Available from URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mycamine/H-734-en6.pdf> [Accessed 2008 July 30].
 77. Dowell J.A., 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.
 78. Reboli A.C., Rotstein C., Pappas P.G., et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356:2472-82.
 79. Benjamin Jr. D.K., Driscoll T., Seibel N.L., et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:632-8.
 80. Vermes A., Guchelaar H.J., Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:171-9.
 81. Rex J.H., Sobel J.D. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1191-200.
 82. Vardakas K.Z., Samonis G., Michalopoulos A., et al. Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Crit Care Med* 2006; 34:1216-24.
 83. Shorr A.F., Chung K., Jackson W.L., et al. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 33:1928-35.
 84. Playford E.G., Webster A.C., Sorrell T.C., Craig J.C. Antifungal agents for preventing fungal infections in nonneutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:628-38.
 85. Manzoni P., Arisio R., Mostert M., et al. Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6-year, retrospective cohort study. *Pediatrics* 2006; 117:e22-e32.
 86. Kersun L.S., Reilly A.F., Ingram M.E., et al. Antifungal susceptibility against yeasts isolated from pediatric oncology patients. *Med Mycol* 2008; 46:337-43.