



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2020 г. агентства «Роспечать»:

82125 – для индивидуальных подписчиков;

82126 – для организаций.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacsmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2020.

Содержание

Болезни и возбудители

- Колбин А.С.
164 Лечение COVID-19 антималярийными средствами с клинико-фармакологических позиций
Кулабухов В.В., Шабанов А.К., Андреева И.В., Стецюк О.У., Андреев В.А.
175 Биомаркеры инфекции в оптимизации антибактериальной терапии: оправданные ожидания
Попов Д.А.
189 Нерешенные вопросы антибиотикотерапии инфекций, вызванных золотистыми стафилококками

Антимикробные препараты

- Веселов А.В.
197 Современное место эхинокандинов в терапии и профилактике инвазивных микозов: краткий обзор
Бонцевич Р.А., Адонина А.В., Гаврилова А.А., Батищева Г.А., Черенкова О.В., Гончарова Н.Ю., Биккинина Г.М., Барышева В.О., Кетова Г.Г., Бочанова Е.Н., Даулетбеков Н.Д., Тилекеева У.М.
212 Оценка уровня знаний студентов старших курсов медицинских вузов по вопросам рационального применения антимикробных препаратов в клинической практике: результаты проекта «KANT»

Опыт работы

- Гордеева С.А., Золотарёв А.Ю., Мовсисян М.Г., Розинко А.В.
221 Опыт практического применения микробиологического анализатора BactoSCREEN в работе лаборатории клинической микробиологии
Самойлова А.А., Краева Л.А., Лихачев И.В., Рогачева Е.В., Вербов В.Н., Михайлов Н.В., Зуева Е.В.
231 Апробация отечественного набора «МПК-МИКРО», предназначенного для определения антибиотикоустойчивости микроорганизмов методом серийных микроразведений
Иванцов В.А., Богданович И.П., Лашковский В.В., Аносов В.С.
237 Клинические и микробиологические характеристики перипротезной инфекции тазобедренного и коленного суставов
Зырянов С.К., Ченкуров М.С., Ивжиц М.А., Батечко Ю.А., Иванова Е.Б., Якунина М.А.
242 Исследование структуры сопутствующих заболеваний и этиологии внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста

Современное место эхинокандинов в терапии и профилактике инвазивных микозов: краткий обзор

Веселов А.В.

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Александр Валерьевич Веселов
Эл. почта: alex.veselov@antibiotic.ru

Ключевые слова: эхинокандины, антимикотики, *Candida*, кандидоз, аспергиллез, инвазивные грибковые инфекции.

Конфликт интересов: статья подготовлена Веселовым Александром Валерьевичем при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

Инвазивные грибковые инфекции продолжают демонстрировать неуклонный рост в различных популяциях пациентов, сопровождаясь высокими показателями как заболеваемости, так и атрибутивной летальности. Для терапии инвазивных микозов в настоящее время доступно небольшое число препаратов, к которым относятся полиены, азолы, эхинокандины, аллиламины и флуцитозин. Среди указанных групп эхинокандины – анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин – представляют собой ключевой класс противогрибковых препаратов, прежде всего для терапии самой распространенной формы системных грибковых инфекций – инвазивного кандидоза. Обладая уникальным механизмом действия, обуславливающим фунгицидную активность в отношении дрожжевых патогенов, предсказуемым профилем фармакокинетики, а также хорошей переносимостью, эхинокандины прочно заняли лидирующие позиции в терапии инфекций, вызванных грибами рода *Candida*. Помимо этого, они используются в терапии рефрактерных случаев инвазивного аспергиллеза и для профилактики инвазивных микозов в отдельных популяциях пациентов. В данном обзоре приведены основные клинико-фармакологические характеристики эхинокандинов, а также представлено их позиционирование в текущих версиях практических рекомендаций.

Review

The current place of echinocandins in the treatment and prophylaxis of invasive fungal infections

Veselov A.V.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

Alexander V. Veselov
E-mail: alex.veselov@antibiotic.ru

Key words: echinocandins, antifungals, *Candida*, candidiasis, aspergillosis, invasive fungal infections.

Conflicts of interest: the article was prepared by Alexander V. Veselov with financial support from Pfizer. The opinion expressed in the article is that of the author and may not reflect the opinions of Pfizer.

Invasive fungal infections continue to show steady growth among various patient populations, accompanied by high rates of both morbidity and attributive mortality. For the treatment of invasive mycoses, a few number of drugs are currently available, which include polyenes, azoles, echinocandins, allylamines and flucytosine. Among these groups, echinocandins – anidulafungin, caspofungin and mycafungin – represent a key class of antifungal drugs, primarily for the treatment of the most common form of systemic fungal infections – Invasive candidiasis. Possessing a unique mechanism of action that determines fungicidal activity against yeast pathogens, a predictable pharmacokinetics profile, and good safety profile, echinocandins have firmly taken the lead in the treatment of infections caused by *Candida* species. In addition, they are used in the treatment of refractory cases of invasive aspergillosis and for the prevention of invasive mycoses in selected patient populations. In this brief review, the main clinical and pharmacological characteristics of echinocandins and their positioning within the current versions of practical recommendations will be presented.

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) ежегодно становятся причиной примерно 1,5 млн случаев смерти, при этом 90% эпизодов ИГИ связаны с грибами четырех родов: *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* и *Pneumocystis*. Рост числа случаев ИГИ имеет четкую взаимосвязь с расширением популяций пациентов, имеющих факторы риска развития инвазивных микозов: госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), гемобластозы, трансплантация внутренних органов (ТВО), ВИЧ-инфекция и связанная с ними иммуносупрессивная терапия [1]. Эпидемиологические исследования в ряде стран показали, что грибы рода *Candida* нахо-

дятся на четвертом месте среди всех возбудителей нозокомиальных инфекций кровотока, а частота инвазивного кандидоза (ИК) составляет от 6 до 13 случаев на 100 тыс. населения [2]. В России данный показатель равен 8,29 случаев на 100 тыс. населения [3]. Инвазивный аспергиллез (ИА) все чаще выходит за рамки классических факторов риска его возникновения (тяжелая нейтропения), при этом пациенты в ОРИТ являются той популяцией, в которой частота ИА значимо возросла за последние несколько лет [4]. В настоящее время существует 5 классов антимикотиков (АМ) для системного применения: полиены, азолы, эхинокандины (ЭК), алли-

ламины и фторпиримидины (флуцитозин). ЭК – анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин – представляют собой ключевой класс противогрибковых препаратов. Обладая уникальным механизмом действия (блокада синтеза 1,3- β -D-глюкана), обуславливающим фунгицидную активность в отношении дрожжевых патогенов, предсказуемым профилем фармакокинетики, а также хорошей переносимостью, ЭК прочно заняли лидирующие позиции в терапии инфекций, вызванных грибами рода *Candida*. Помимо этого, они используются в терапии отдельных клинических форм ИА, в частности при его рефрактерном течении или непереносимости препаратов первой линии, а также применяются для профилактики ИГИ в отдельных популяциях пациентов [5]. В данном обзоре описываются основные клинико-фармакологические характеристики ЭК и их позиционирование в текущих версиях практических рекомендаций.

Характеристика класса

ЭК являются вторичными метаболитами, которые содержат ядро, состоящее из циклического гексапептида и липидных остатков, ответственных за их противогрибковую активность (Рисунок 1). В 1970-х гг. было выделено два соединения с подобной активностью – эхинокандин В и акулеацин А. Эхинокандин В был первым и основным представителем данного класса АМ, который также включал эхинокандины С и D. Он был получен путем ферментации грибов *Aspergillus nidulans* и *Aspergillus rugulosus* в 1974 г. примерно в одно и то же время компаниями Ciba-Geigy (подразделение Sandoz) и Eli-Lilly [6]. Цилофунгин (Lilly Research Laboratories, Eli Lilly & Company) – синтетическая версия эхинокандина В – первый препарат для применения у человека, однако он был снят со II фазы клинических исследований в связи с плохой переносимостью [7]. По сути, первым производным эхинокандина В, которое в дальнейшем оказалось пригодным для клинического использования, стал анидулафунгин, открытый в 1970 г. В свою очередь предшественники каспофунгина (пневмокандин В0 диацетат) и микафунгина (гексапептид FR901370) были получены в 1989 г. и 1990 г. соответственно [8].

Каспофунгин является производным пневмокандина В0 диацетата (модифицированный за счет добавления цепи N-ацилированной жирной кислоты в качестве бокового остатка). Класс пневмокандинов, в частности его основной представитель – пневмокандин В0, был получен путем ферментации грибов *Zalerion arboricola* и *Glaea lozoyensis* компанией Merck в 1985 г. [6]. Управление США по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) одобрило каспофунгин в январе 2001 г., и в настоящее время он рассматривается в качестве препарата выбора для терапии инфекций, вызванных грибами рода *Candida*, включая кандидемию, кандидоз пищевода, перитонит, интраабдоминальные абсцессы и др. [9]. Кроме того, в перечень его показаний входит эмпирическая терапия нейтропической лихорадки, а также лечение рефрактерных форм ИА, не отвечающих на терапию препаратами первой линии. В июле 2008 г. каспофунгин был одобрен для применения у детей в возрасте старше 3 месяцев.

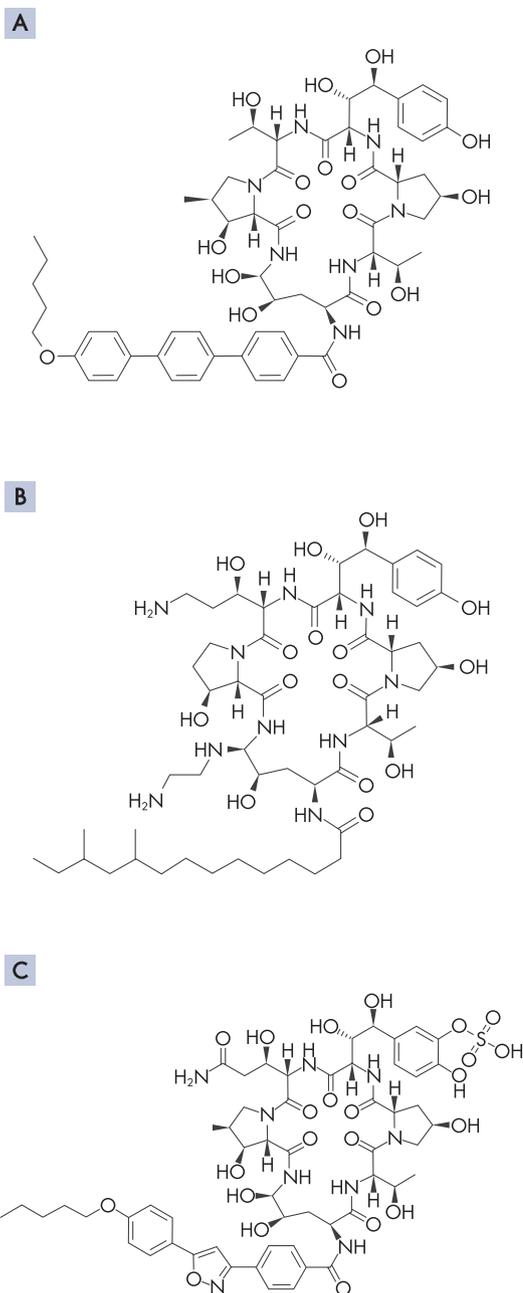


Рисунок 1. Сравнительная структура эхинокандинов (А – анидулафунгин, В – каспофунгин, С – микафунгин)

Микафунгин был получен компанией Fujisawa (в настоящее время Astellas Pharma) в 1989 г. Он также является аналогом пневмокандина В0, представляя собой полусинтетический ЭК, полученный путем модификации (добавление N-ацилированной боковой цепи) натуральных исходных компонентов (гексапептидов), выделенных при ферментации гриба *Coleophoma empetri* F-11899 [6]. Микафунгин получил одобрение FDA в марте 2005 г. и в настоящее время, как и другие ЭК, рассматривается в качестве препарата выбора для терапии ИК. В отличие от других ЭК у него есть такое показание к применению, как профилактика ИК у паци-

ентов с нейтропенией (гемобластозы, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [ТГСК]), а также он разрешен для применения у новорожденных [10].

Анидулафунгин – производное эхинокандина В, который является продуктом ферментации *Aspergillus nidulans*. Изначально он был получен компанией Eli Lilly, прошел доклиническую и клиническую разработку в компании Viceron, далее права на его продвижение на рынке были переданы компании Pfizer [6]. Анидулафунгин получил одобрение FDA в феврале 2006 г. для терапии кандидоза пищевода и кандидемии/ИК [8]. На основании данных двух исследований (о которых будет сказано более подробно в соответствующем разделе), в которых были продемонстрированы эффективность и безопасность анидулафунгина у детей различных возрастных групп, совсем недавно анидулафунгин получил разрешение на применение у детей с 1 месяца жизни.

Механизм действия

Стенка грибковой клетки состоит из полисахаридов, в т.ч. β -(1,3)-D-глюкана, β -(1,4)-D-глюкана, β -(1,6)-D-глюкана, хитина, маннана, галактоманнана, α -глюканов и раз-

личных гликопротеинов. Данные компоненты отсутствуют в клетках млекопитающих, поэтому представляют собой практически идеальную мишень для воздействия противогрибковых препаратов. Молекулярной мишенью действия ЭК является фермент УДФ-глюкозо-(1,3)-D-глюкан- β -(3)-D-гликозилтрансфераза (или β -(1,3)-D-глюкан синтетаза), который отвечает за синтез β -(1,3)-D-глюкана – важного компонента клеточной стенки большинства грибов, который вместе с хитином обеспечивает ее целостность [11, 12].

Активность *in vitro*

ЭК обладают фунгицидной активностью в отношении как *Candida albicans*, так и не-*albicans* видов, включая такие клинически значимые патогены, как *C. glabrata* и *C. krusei*, обладающие сниженной чувствительностью или природной устойчивостью к азолам, а также *C. lusitanae*, которая демонстрирует природную резистентность к амфотерицину В (Таблица 1). Важно отметить активность ЭК в отношении *Candida* spp., входящих в состав биопленок [5, 8]. ЭК также рекомендованы для терапии инфекций, вызванных таким проблемным возбудителем,

Таблица 1. Сравнительный спектр активности АМ [17]

	АмВ	ФЛУ	ИТР	ВОР	ПОЗ	ИЗА	КАС	МИК	АНД	5ФЦ
<i>Candida</i> spp.										
<i>C. albicans</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>C. glabrata</i>	++	-	+	++	++	++	+	+	+	++
<i>C. parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	++	++	+	++	++
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>C. krusei</i>	++	-	+	++	++	++	++	++	++	++
<i>C. lusitanae</i>	-	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>Cryptococcus</i> spp.										
<i>C. neoformans</i>	++	++	++	++	++	++	-	-	-	++
<i>C. gattii</i>	++	++	++	++	++	++	-	-	-	++
<i>Aspergillus</i> spp.										
<i>A. fumigatus</i>	++	-	++	++	++	++	+	+	+	-
<i>A. flavus</i>	+	-	++	++	++	++	+	+	+	-
<i>A. terreus</i>	-	-	++	++	++	++	+	+	+	-
<i>A. niger</i>	++	-	+	+	++	++	+	+	+	-
Mucorales										
<i>Rhizopus</i> spp.	++	-	-	-	++	++	-	-	-	-
<i>Mucor</i> spp.	++	-	-	-	++	++	-	-	-	-
<i>Lichtheimia</i> spp.	++	-	-	-	++	++	-	-	-	-
<i>Fusarium</i> spp.	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-
<i>Scedosporium</i> spp.	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	+	++	++	++	++	-	-	-	-
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	+	++	++	++	++	-	-	-	-
<i>Coccidioides immitis</i>	++	++	++	++	++	++	-	-	-	-

5ФЦ – 5-фторцитозин; АНД – анидулафунгин; АмВ – амфотерицин В; ВОР – вориконазол; ИЗА – изавуконазол; ИТР – итраконазол; КАС – каспофунгин; МИК – микафунгин; ПОЗ – позаконазол; ФЛУ – флуконазол; «-» – нет активности; «+» – умеренная активность; «++» – высокая активность.

как *S. auris*, однако есть данные, указывающие на более низкую активность каспофунгина [13, 14].

Результаты многоцентровых исследований по определению чувствительности, а также изучение лежащих в основе механизмов резистентности привели к изменению Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) текущих пограничных значений для ЭК в феврале 2020 г. [15]. В обновленных рекомендациях EUCAST появилось понятие «зона технической неопределенности» (ЗТН), под которым понимается значение минимальной подавляющей концентрации (МПК), категоризация которого вызывает сомнения при интерпретации. В частности, это касается определения чувствительности *C. albicans* к микафунгину: показатель МПК = 0,03 мг/л был включен в ЗТН, для него был сделан комментарий о том, что если штамм чувствителен к анидулафунгину, то этот штамм необходимо регистрировать как чувствительный к микафунгину и добавить следующее примечание: «Штаммы, чувствительные к анидулафунгину с МПК микафунгина 0,03 мг/л, не имеют мутаций генов *fks*, обуславливающих устойчивость к эхинокандинам». При отсутствии чувствительности к анидулафунгину штамм необходимо регистрировать как резистентный и отправить в референтную лабораторию для секвенирования генов *fks* и подтверждения значений МПК. Необходимо напомнить, что, как и прежде, нет критериев интерпретации для каспофунгина в связи с высокой межлабораторной вариабельностью регистрируемых показателей МПК [16].

В отношении грибов рода *Aspergillus* ЭК обладают фунгистатической активностью, приводя к нарушению структуры концевых участков гиф, что в свою очередь препятствует инвазии возбудителя в ткани. Определение МПК в отношении *Aspergillus* spp. представляет сложную задачу, поэтому для ЭК было предложено определение минимальной эффективной концентрации (МЭК) – т.е. минимальной концентрации, приводящей к изменению морфологии мицелия [8, 18]. Существуют данные, указывающие на несколько более высокую активность анидулафунгина в отношении *Aspergillus* spp. в сравнении с каспофунгином и микафунгином [18].

ЭК в виде монотерапии неэффективны для лечения инфекций, вызванных *Mucorales*, *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. и *Trichosporon* spp., в связи со сниженным содержанием β -(1,3)-D-глюкана и превалированием β -(1,6)-D-глюкана в клеточной стенке этих грибов [11]. *Cryptococcus neoformans* также не проявляет высокой чувствительности к ЭК *in vitro*, поскольку его клеточная стенка состоит в основном из α -(1,3)- или α -(1,6)-D-глюкана. ЭК обладают вариабельной активностью против диморфных грибов, что зависит от формы роста: они активны в отношении мицелиальной формы *Histoplasma* spp., но менее активны против дрожжевой формы [11]. Также исследования показали низкое содержание β -(1,3)-D-глюкана в дрожжевой форме *Blastomyces* spp. [19]. В отношении *Coccidioides* spp. микафунгин и анидулафунгин демонстрируют более высокую активность *in vitro* в сравнении с каспофунгином [20]. Исследования *in vitro* обнаружили вариабельную активность ЭК против грибов рода *Alternaria* и *Acremonium strictum*, поэтому применение ЭК в отношении данных патогенов не рекомендовано [21].

Резистентность к эхинокандинам

Появление штаммов, резистентных к ЭК, впервые было описано в 2005 г., когда было обнаружено, что мутации в генах *fks* приводят к снижению чувствительности или появлению устойчивости к каспофунгину у штаммов *C. albicans* (*fks1*) и *C. glabrata* (*fks2*) [22]. Возникновение резистентности зависит как от вида *Candida* spp., так и от клинического профиля пациента [23], тем не менее по данным, например, исследования Castanheira M. и соавт., уровень резистентности среди штаммов *C. albicans*, как правило, не превышает 3% [24]. Однако в случае с *C. glabrata* данные показатели варьируют, и в ряде центров отмечена тенденция к росту числа изолятов со сниженной чувствительностью или устойчивостью к ЭК. Так, например, в исследовании Alexander B. и соавт. было показано увеличение количества таких штаммов с 4,9% до 12,3% в период с 2001 по 2010 г. [25], и подобные данные продолжают появляться в разных странах [26]. Тем не менее в России, по данным исследования, проведенного в НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск), ЭК показали высокую активность в отношении клинических штаммов *C. glabrata*, чувствительность которых определялась с помощью методики Sensititre™ YeastOne™ (панель YO10) в соответствии с рекомендациями производителя, а интерпретация результатов проводилась на основании критериев Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) (M27A3). Всего было протестировано 59 штаммов *C. glabrata*, 44% из которых были выделены из крови. Среди клинически значимых состояний/факторов риска и сопутствующих заболеваний наличие центрального венозного катетера, солидные опухоли и абдоминальное хирургическое вмешательство имели место у 20 (33,9%), 19 (32,2%) и 14 (23,7%) пациентов соответственно. Большинство значений МПК ЭК были в пределах от 0,015 до 0,03 мг/л. Не было обнаружено ни одного штамма со сниженной чувствительностью или устойчивостью к какому-либо из ЭК (Рисунки 2–4) [27].

Инфекции, вызванные *S. auris*, в настоящее время представляют серьезную проблему прежде всего в связи с множественной лекарственной устойчивостью штаммов *S. auris* [28]. Во многих странах данный вид стал частой причиной нозокомиальных инфекций [29, 30] с очень высокими показателями летальности [31]. По данным большинства исследований, показатели МПК₉₀ флуконазола превышают 32 мг/л и составляют \geq 2 мг/л для амфотерицина В [32]. В исследовании Chowdhary A. и соавт. из 350 изолятов 90% оказались резистентными к флуконазолу, 8% – к амфотерицину В и только 2% – к ЭК [33].

Основным фактором, ответственным за формирование резистентности к ЭК среди штаммов *Candida* spp., с высокой вероятностью является длительная терапия или повторное применение ЭК у пациента. Несколько исследований показали, что применение ЭК в невысоких дозах с целью профилактики сопровождается появлением устойчивых к ЭК штаммов *C. glabrata* и *C. albicans* [34, 35]. В большом количестве работ была подтверждена взаимосвязь между возникновением мутаций в “hot spots”-участках генов *fks* и применением

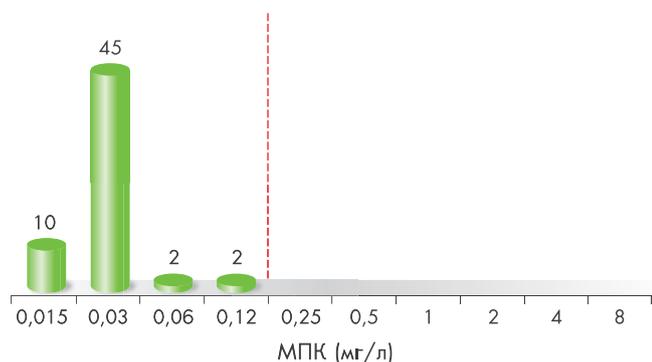


Рисунок 2. Распределение значений МПК анидулафунгина для протестированных штаммов (n = 59)

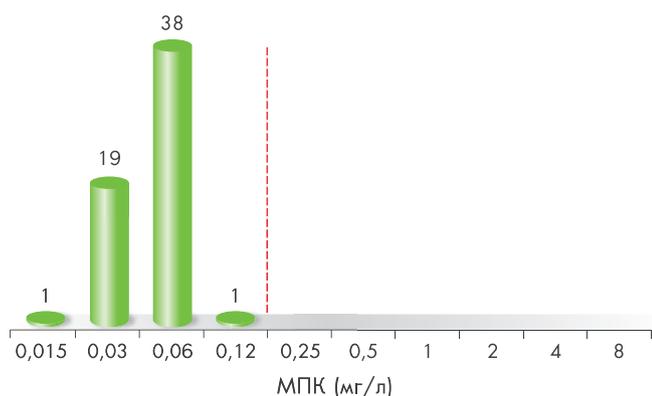


Рисунок 3. Распределение значений МПК каспофунгина для протестированных штаммов (n = 59)

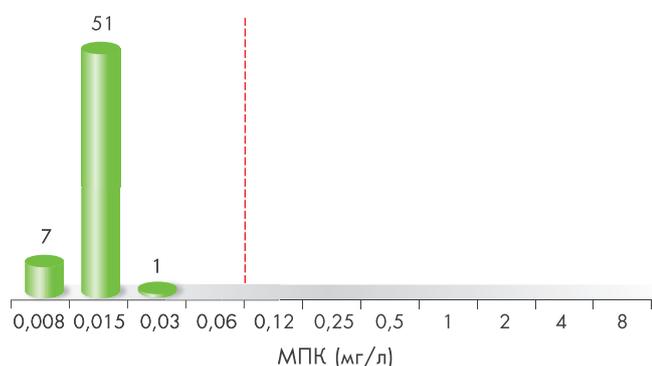


Рисунок 4. Распределение значений МПК микафунгина для протестированных штаммов (n = 59)

ЭК [36, 37]. Доказано, что возникновение точечных мутаций в специфических участках генов *fks*, кодирующих каталитическую субъединицу глюкан синтетазы, приводит к снижению чувствительности или формированию резистентности к ЭК. Таких генов существует три: *fks1*, *fks2* и *fks3*. Shields R. и соавт. показали, что наличие мутаций в гене *fks1* у всех видов *Candida* и в гене *fks2* у *C. glabrata* связано со снижением чувствительности к ЭК и является причиной клинической неэффективности терапии препаратами этого класса [37]. Мутации, ответственные за формирование устой-

чивости, как уже было сказано, происходят в двух высококонсервативных участках генов, называемых "hot spot"-участками. Наиболее часто аминокислотные замены возникают в позициях 641/649 и 1345/1365 в белках *fks1*. Мутации в позициях Ser645 и Phe641 составляют примерно 80% всех мутаций у штаммов *C. albicans* [38, 39]. У изолятов *C. glabrata* мутации возникают примерно в 2 раза чаще в позициях Ser629 и Ser663 в гене *fks1*, а также в Phe659, обуславливая мутации в гене *fks2*. Необходимо отметить целый ряд миссенс-мутаций, которые четко ассоциированы с устойчивостью штаммов *C. glabrata* [25, 39]. Мутационные изменения в "hot spot"-участках сопровождаются повышением значений МПК в 10-100 раз от исходных. В свою очередь мутации, приводящие к гиперэкспрессии *cdr1*, *cdr2* and *mdr1* (кодируют трансмембранные транспортные системы у азолорезистентных штаммов *Candida* spp.), играют существенно меньшую роль в формировании устойчивости к ЭК [40].

Другим потенциальным механизмом резистентности к ЭК является так называемый стрессовый клеточный ответ, который направлен на поддержание целостности клеточной стенки, необходимой для жизнедеятельности, в ответ на применение АМ [41]. Процессы биосинтеза и восстановления клеточной стенки хорошо изучены. Они регулируются как жизненным клеточным циклом, так и воздействием стрессовых факторов [42]. Одним из таких факторов является снижение синтеза β -(1,3)-D-глюкана, в ответ на которое активируются адаптационные механизмы, направленные на защиту клетки от окружающего стрессового воздействия. Это приводит к увеличению синтеза хитина, что может обуславливать характерный именно для ЭК эффект «парадоксального роста», который проявляется возобновлением роста клеток при увеличении концентрации/дозы препарата [43]. Возможно, подобный механизм стабилизирует клетку в присутствии ЭК и позволяет ей минимизировать влияние АМ за счет формирования мутаций в "hot spot"-участках генов *fks* [5].

Фармакокинетика и фармакодинамика

ЭК обладают большой молекулярной массой, что обуславливает проблемы абсорбции препаратов при приеме внутрь, поэтому все три ЭК представлены только лекарственной формой для внутривенного введения. Более 90% дозы препарата после однократного введения распределяется в тканях в пределах 48 ч. В течение первых 30 ч. небольшой процент введенной дозы выводится в виде метаболитов или подвергается биотрансформации [12]. Для ЭК характерно переменное проникновение в ткани, длительное время сохранения высоких концентраций препарата в них, однако все три ЭК не способны создавать при использовании стандартных режимов дозирования достаточные для клинического эффекта концентрации в глазном яблоке, головном мозге, спинномозговой жидкости и простате [44], что связано с их большой молекулярной массой и высоким процентом связывания с белками плазмы [45].

Каспофунгин метаболизируется за счет гидролиза и N-ацетилирования [46], а также частично подвергается

спонтанной химической деградации, что приводит к образованию неактивных компонентов с открытым кольцом [47].

Анидулафунгин распределяется в тканях в течение короткого периода времени, при этом его концентрации в печени, селезенке, легких и почках примерно в 10 раз превышают концентрацию в плазме. Период полувыведения анидулафунгина варьирует в зависимости от ряда факторов и может достигать 2 суток. Выведение анидулафунгина из организма происходит за счет спонтанной деградации в просвете кишечника. Учитывая отсутствие печеночного метаболизма, у анидулафунгина нет известных лекарственных взаимодействий, и он может применяться у пациентов с любой степенью печеночной недостаточности [48].

Распределение в тканях микафунгина происходит в течение короткого периода времени (несколько минут), наиболее высокие концентрации препарата отмечаются в легких и почках. Концентрация микафунгина в плазме уменьшается экспоненциально с течением времени. Период полувыведения составляет от 13 до 20 ч. Микафунгин подвергается двухэтапному метаболизму с помощью арилсульфатаз и затем катехол-О-метилтрансферазы [49, 50]. Как и анидулафунгин, микафунгин может применяться у пациентов с печеночной недостаточностью.

Следует отметить, что все ЭК могут использоваться без коррекции дозы при почечной недостаточности. Есть данные, которые указывают на индивидуальную вариабельность показателей фармакокинетики ЭК (в частности, это описано для анидулафунгина у пациентов в ОРИТ: более низкие показатели системного воздействия – C_{max} , ПФК₀₋₂₄) [51], клиническое значение которой остается не до конца ясным. Основные фармакокинетические показатели ЭК представлены в Таблице 2. Следует обратить внимание на более продолжительный период полувыведения анидулафунгина – это может обуславливать его преимущество за счет более длительного постантифунгального эффекта; а также на особенности его метаболизма, связанные со спонтанной деградацией в просвете кишечника, что не требует участия печеночных ферментов. Именно поэтому анидулафунгин явля-

ется одним из немногих системных АМ, не имеющих клинически значимых лекарственных взаимодействий.

Нежелательные явления

Все ЭК обладают хорошим профилем безопасности и переносимости, сравнимым с профилем флуконазола, и более безопасны в сравнении с полиенами. Нежелательные явления (НЯ), приводящие к отмене терапии ЭК, встречаются значимо реже, чем при использовании АМ других групп [11, 49]. При внутривенном введении ЭК могут развиваться отеки, сыпь, тромбофлебит, чувство жара, гипотензия и лихорадка. Частота этих НЯ варьирует. В частности, лихорадка может отмечаться примерно у 30% пациентов, получающих каспофунгин, при этом встречается относительно редко (около 1%) при использовании микафунгина. Одной из стратегий снижения частоты НЯ может быть более медленная скорость инфузии препарата. НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота и диарея, являются наиболее частыми и возникают примерно у 7–10% пациентов [11, 49]. Анемия, лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения составляют менее 10% от всех НЯ. Повышение активности печеночных ферментов (аминотрансфераз и щелочной фосфатазы) можно отнести к наиболее часто регистрируемым лабораторным отклонениям на фоне терапии ЭК. Все ЭК обладают эмбриотоксичностью, поэтому их нельзя применять во время беременности [11, 49].

Клинические исследования

Каспофунгин

В многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном исследовании, проведенном Villanueva A. и соавт. [53], оценивалась эффективность и безопасность терапии кандидоза пищевода каспофунгином в сравнении с амфотерицином В. Было обнаружено, что применение каспофунгина в дозах 50 мг/сут и 70 мг/сут сопровождалось клинической эффективностью 74% и 89% соответственно в сравнении с амфотерицином В (0,5 мг/кг/сут), эффективность которого составила 63%.

Таблица 2. Основные показатели фармакокинетики эхинокандинов [52]

Показатель	Каспофунгин	Микафунгин	Анидулафунгин
C_{max} (мг/л)	8 ₍₅₀₎ –15 ₍₇₀₎	4,4 ₍₅₀₎ –22 ₍₁₀₀₎	4,2 ₍₅₀₎ –7,2 ₍₁₀₀₎
$T_{1/2}$ (ч)	8–11	13–20	30–50
ПФК (мг × ч/л)	87,9–114,8	111,3	44,4–53
Объем распределения (л/кг)	0,3–2,0	0,3	0,6
Клиренс (мл/ч/кг)	≈ 10	≈ 12	15
Неизменная фракция в моче (%)	1,4	0,7	< 1
Метаболизм	Трансформация (гидролиз) в печени: метаболиты M0, M1, M2 (выведение с мочой)	Метаболизм в печени до неактивной катехол- (M1) и метокси-формы M1 (M2) и гидроксилирование до M5 (выведение с калом)	Спонтанная деградация в плазме, гидролиз и N-ацетилирование (выведение с калом)

C_{max} – максимальная концентрация в плазме; $T_{1/2}$ – период полувыведения; ПФК – площадь под фармакокинетической кривой.

Тем же автором было проведено другое рандомизированное, двойное слепое исследование у пациентов с кандидозом пищевода на фоне ВИЧ-инфекции, в котором сравнивалась терапия каспофунгином (50 мг/сут) и флуконазолом (200 мг/сут) [54]. Эффективность составила 81% в группе каспофунгина и 85% в группе флуконазола с отсутствием лекарственных взаимодействий у пациентов, получавших терапию каспофунгином. Авторы отметили более высокую частоту рецидивов в группе каспофунгина, однако это не имело статистически значимого различия с флуконазолом. Клиническая эффективность каспофунгина при кандидозе пищевода у пациентов с ВИЧ-инфекцией позже была подтверждена в многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном исследовании, проведенном Arathoon E. и соавт. [55].

Эффективность терапии каспофунгином была сравнима с таковой амфотерицина В при лечении ИК и ИА с редкими сообщениями о случаях нефротоксичности и гепатотоксичности в группе каспофунгина [56, 57]. В клиническом отчете Aouf M. и соавт. [58] авторы отметили хороший уровень ответа на терапию с более благоприятным профилем безопасности каспофунгина в сравнении с липосомальным амфотерицином В при лечении ИА у пациентов с нейтропенией. Каспофунгин также показал клиническую эффективность при ИК, вызванном не-*albicans* видами *Candida*: *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* и *C. lusitaniae*, продемонстрировав благоприятный профиль безопасности и отсутствие случаев прекращения терапии из-за развития НЯ [59].

В исследовании Maertens J. и соавт. терапия каспофунгином сопровождалась высокой эффективностью и хорошей переносимостью у пациентов с ИА, вызванным *A. fumigatus*, на фоне гемобластозов, нейтропении, аллопной ТГСК, ВИЧ-инфекции и ТВО [60].

Клиническая эффективность каспофунгина была также оценена в детской популяции. В многоцентровое, ретроспективное исследование, проведенное Groll A. и соавт. [61], было включено 64 иммунокомпрометированных пациента детского возраста. Случаев прекращения терапии из-за развития НЯ зарегистрировано не было; в целом НЯ по степени тяжести были легкими или среднетяжелыми и отмечались у 53,1% пациентов. Выживаемость на момент завершения терапии и через 3 мес. после завершения лечения составила 75% и 70% соответственно. В клиническом исследовании Mattiuzzi G. и соавт. [62] оценивалась возможность профилактики ИГИ каспофунгином в сравнении с внутривенным итраконазолом у пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ). В это открытое, рандомизированное исследование было включено 200 пациентов, из которых примерно 51% и 52% завершили участие в исследовании в группе итраконазола и каспофунгина соответственно. Снижение частоты ИГИ было более выраженным в группе каспофунгина (58%) в сравнении с итраконазолом (42%). В свою очередь каспофунгин и липосомальный амфотерицин В продемонстрировали сопоставимые показатели эффективности при профилактике ИГИ у детей, которым проводилась аллопная ТГСК [63].

Микафунгин

Клиническая эффективность и безопасность микафунгина была оценена в целом ряде исследований как у взрослых, так и у детей. В одном из самых первых многоцентровых, открытых исследований, проведенных Kohno S. и соавт. [64], оценивалась эффективность и переносимость терапии микафунгином у пациентов с ИГИ, при этом совокупный клинический ответ был отмечен у 60%, 67%, 55%, 100% и 71% пациентов с ИА легких, хроническим некротизирующим аспергиллезом легких, аспергилломой, кандидемией и кандидозом пищевода соответственно. В этом исследовании была подтверждена высокая активность микафунгина в отношении *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger*, *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei*. С целью оценки микафунгина в терапии впервые диагностированной или рефрактерной кандидемии было проведено многоцентровое, открытое, несравнительное исследование у новорожденных, детей более старшего возраста и взрослых пациентов, общее число которых составило 126. Совокупный показатель эффективности терапии составил 83,3%, а в отношении таких возбудителей, как *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*, этот показатель был равен 85,1%, 93,8%, 86,4% и 83,3% соответственно. Каких-либо НЯ, связанных с терапией микафунгином, не наблюдалось [65].

Kuse E.-R. и соавт. провели многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование, в котором сравнивался микафунгин и липосомальный амфотерицин В в качестве первой линии терапии кандидемии и ИК. Эффективность терапии была отмечена у 181 (89,6%) пациента в группе микафунгина и 170 (89,5%) пациентов, получавших липосомальный амфотерицин В, при этом показатели не зависели от вида *Candida* и первичной локализации инфекции, а также от статуса нейтропении, центра по шкале APACHE II и удаления или сохранения центрального катетера. Количество НЯ было ниже в группе микафунгина [66].

Эффективность терапии микафунгином при кандидозе пищевода у пациентов с ВИЧ-инфекцией была оценена в рандомизированном, двойном слепом исследовании в параллельных группах, в которое было включено 245 пациентов в возрасте ≥ 18 лет. Микафунгин (100 и 150 мг/сут) показал сравнимую эффективность со стандартной терапией флуконазолом (200 мг/сут) [67]. Andes D. и соавт. [68] провели сравнение исходов терапии кандидоза пищевода в двух независимых многоцентровых, двойных слепых, рандомизированных исследованиях, где использовались разные режимы дозирования – 150 мг/сут ежедневно или 300 мг/сут через день. Не было обнаружено значимых различий в частоте клинического ответа (78,8% и 87,1% соответственно) и частоте рецидивов (12,2% и 5,6% соответственно), что указывает на возможность применения альтернативной схемы дозирования микафунгина.

Для оценки использования микафунгина с целью профилактики ИГИ было проведено сравнительное исследование микафунгина и флуконазола у пациентов с нейтропенией и ТГСК [69]. В это многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное исследование III фазы было включено 882 пациента разных возрастных групп.

Эффективность в группе микафунгина была выше таковой в группе флуконазола – 80% и 73,5% соответственно (95% ДИ 0,9–12%; $p = 0,03$). В многоцентровом, открытом, рандомизированном исследовании III фазы Huang X. и соавт. [70] сравнили эффективность и безопасность микафунгина (50 мг/сут) и итраконазола (5 мг/кг/сут) в качестве профилактики ИГИ у 287 пациентов с нейтропенией на фоне ТГСК. Эффективность в группе микафунгина составила 94,6%, что соответствовало заранее определенному критерию «не меньшей эффективности» при сравнении с итраконазолом. В группе микафунгина участие в исследовании завершило больше пациентов, чем в группе итраконазола – 82,9% и 67,3% соответственно. При оценке безопасности микафунгина у детей разных возрастных групп НЯ были отмечены в целом у 93,2% пациентов, однако только у 4,7% имели место серьезные НЯ, связанные с терапией микафунгином [71]; это подтверждается рядом других работ, включая исследования у доношенных и недоношенных новорожденных [72].

Анидулафунгин

В двух клинических исследованиях, проведенных Krause D. и соавт. в 2004 г., оценивалась эффективность анидулафунгина при инфекциях, вызванных грибами рода *Candida*. Первое рандомизированное, двойное слепое исследование [73] сравнивало внутривенную терапию анидулафунгином и пероральную терапию флуконазолом у пациентов с кандидозом пищевода. Совокупная частота ответа на терапию составила 97,2% в группе анидулафунгина и 98,8% в группе флуконазола, что соответствовало заранее определенному критерию «не меньшей эффективности». Во втором исследовании [74] безопасность и эффективность терапии анидулафунгином оценивались при различных режимах дозирования (50, 75 и 100 мг) у пациентов с инвазивными инфекциями, вызванными *Candida* spp. Совокупная частота ответа на терапию на момент ее завершения составила 84%, 90% и 89% в группах 50, 75 и 100 мг соответственно, при этом на визите последующего наблюдения эти цифры были равны 72%, 85% и 83%. Дозозависимого эффекта в отношении частоты НЯ отмечено не было.

Reboli A. и соавт. [75] провели многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное исследование с целью сравнения внутривенной терапии анидулафунгином и флуконазолом у 245 пациентов с ИК. Эффективность составила 75,6% и 60,2% в группах анидулафунгина и флуконазола соответственно. Была отмечена одинаковая частота и профиль НЯ, а также число случаев смерти (анидулафунгин – 23%, флуконазол – 31%). Эффективность профилактического применения анидулафунгина оценивалась в сравнении с флуконазолом в рандомизированном, двойном слепом исследовании у реципиентов трансплантата печени, у которых был высокий риск развития ИГИ [76]. Различий в частоте ИГИ, отторжения трансплантата, выживаемости без ИГИ и показателей летальности между группами терапии выявлено не было. Однако в группе анидулафунгина регистрировалась меньшая частота инфекций, вызванных *Aspergillus* spp.

В 2012 г. Ruhnke M. и соавт. [77] провели многоцен-

тровое, проспективное исследование для оценки эффективности и безопасности анидулафунгина у пациентов с кандидемией и ИК в ОРИТ. Эффективность составила 69,5%, 70,7%, 60,2% и 50,5% на момент завершения терапии, периода внутривенной терапии и через 2 и 6 недель после завершения терапии соответственно. НЯ, связанные с терапией анидулафунгином, были отмечены у 15,3% пациентов, при этом серьезные НЯ составили только 1,9%.

Оценка безопасности и фармакокинетики анидулафунгина была проведена в популяции детей с нейтропенией (возраст от 2 до 17 лет) в рамках многоцентрового когортного исследования [78]. Пациенты получали две дозы анидулафунгина – 0,75 и 1,5 мг/кг/сут, которые характеризовались хорошей переносимостью и отсутствием серьезных НЯ, за исключением двух случаев, которые разрешились при снижении скорости инфузии анидулафунгина. Фармакокинетический профиль обеих доз у детей был аналогичен таковому у взрослых пациентов при введении 50 или 100 мг/сут.

Исключительно важными с практической точки зрения являются 2 исследования, проведенные Roilides E. и соавт. В первое исследование было включено 19 пациентов в возрасте от 1 месяца до < 2 лет с ИК ($n = 16$) или с высоким риском его развития ($n = 3$), которые получали анидулафунгин в течение 5–35 дней в дозе 3 мг/кг в 1-й день и далее 1,5 мг/кг с последующим возможным переходом на терапию флуконазолом. Наиболее частые НЯ, связанные с лечением, были легкими или средне-тяжелыми, при этом случаев смерти, связанных с терапией анидулафунгином, не наблюдалось. В конце периода внутривенной терапии совокупный ответ составил 68,8%. Показатели фармакокинетики были аналогичны таковым у взрослых пациентов [79].

Во второе многоцентровое, проспективное, открытое, несравнительное исследование были включены пациенты с кандидемией и ИК в возрасте от 2 до < 18 лет, которые получали анидулафунгин в течение 10–35 дней в дозе 3 мг/кг в 1-й день и далее 1,5 мг/кг. В общей сложности 49 пациентов ($n = 19$, от 2 до < 5 лет; $n = 30$, от 5 до < 18 лет) получили как минимум 1 дозу анидулафунгина (медиана 11 дней; диапазон 1–35 дней) и были включены в оценку безопасности. Среди 48 пациентов с выделенными возбудителями *C. albicans* составила 37,5%, *C. parapsilosis* – 25%, *C. tropicalis* – 14,6% и *C. lusitaniae* – 10,4%. У всех пациентов было отмечено ≥ 1 НЯ, связанного с терапией анидулафунгином, и наиболее частыми из них были диарея (22,4%), рвота (24,5%) и лихорадка (18,4%). У 5 пациентов терапия была досрочно прекращена из-за развития НЯ, 4 из которых были расценены как связанные с анидулафунгином. Летальность от всех причин составила 8,2% (4/49) к концу периода внутривенной терапии и 14,3% (7/49) – через 6 недель в периоде последующего наблюдения. Ни один из 7 случаев смерти во время исследования не был расценен как связанный с терапией анидулафунгином. Совокупная частота ответа в конце периода внутривенной терапии составила 70,8% [80].

Следует упомянуть проведенное в России многоцентровое, проспективное исследование «ЭРА» [81], целью которого была оценка эффективности анидулафунгина

в качестве эмпирической терапии ИК. В исследование были включены 92 взрослых пациента с ИК, которые были разделены на две сравнимые по демографическим показателям группы. В 1-й группе ($n = 52$; медиана возраста $50,5 \pm 13,9$; мужчины – 62%) имел место подтвержденный диагноз ИК после начала эмпирической терапии; во 2-й группе ($n = 40$; медиана возраста $47,15 \pm 18,01$; мужчины – 65%) анидулафунгин назначался после микробиологического подтверждения диагноза ИК. Группы статистически не различались по факторам риска, этиологии ИК, частоте поражения различных органов и систем, а также по показателям APACHE II и SOFA на момент начала терапии. Общая выживаемость на 30-е сутки после лабораторного подтверждения ИК была статистически значимо выше в группе эмпирической терапии (66% vs 58%; $p = 0,044$). Кроме этого, эмпирическое назначение анидулафунгина сопровождалось значительным снижением продолжительности пребывания в ОРИТ ($13,5 \pm 19,7$ сут vs 21 ± 15 сут) и общей длительности лечения (22 ± 18 сут vs 29 ± 21 сут).

Эхинокандины в практических рекомендациях

ЭК как препараты выбора или второго ряда, а также в качестве «терапии спасения» или для профилактики, включены в целый ряд текущих версий практических рекомендаций. Ниже тезисно приведены некоторые из них.

Рекомендации Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) по диагностике и терапии инфекций, вызванных грибами рода Candida (2016 г.) [82].

Кандидемия у пациентов без нейтропении – сильная рекомендация, высокое качество доказательности данных.

- Кандидемия у пациентов с нейтропенией – сильная рекомендация, умеренное качество доказательности данных.
- Хронический диссеминированный кандидоз – сильная рекомендация, низкое качество доказательности данных.
- Эмпирическая терапия ИК у пациентов без нейтропении в ОРИТ – сильная рекомендация, умеренное качество доказательности данных.
- Профилактика ИК у пациентов в ОРИТ (альтернативная терапия) – слабая рекомендация, низкое качество доказательности данных.
- ИК у новорожденных, включая поражение ЦНС (нет возможности применения амфотерицина В или флуконазола), – слабая рекомендация, низкое качество доказательности данных.
- Итраабдоминальный кандидоз (аналогично терапии кандидемии или эмпирической терапии у пациентов без нейтропении) – сильная рекомендация, умеренное качество доказательности данных.
- Кандидозный эндокардит (ЭК в высоких дозах) – сильная рекомендация, низкое качество доказательности данных.
- Кандидозный остеомиелит – сильная рекомендация, низкое качество доказательности данных.
- Кандидозный септический артрит – сильная реко-

мендация, низкое качество доказательности данных.

- Орофарингеальный кандидоз (рефрактерное течение) – слабая рекомендация, умеренное качество доказательности данных.
- Кандидоз пищевода (рефрактерное течение, невозможность перорального приема препаратов) – сильная рекомендация, высокое качество доказательности данных.

Европейские (ESCMID-ECMM-ERS) рекомендации по диагностике и терапии инфекций, вызванных грибами рода Aspergillus (2017 г.) [83].

Терапия при подтвержденной резистентности к азолам

- МПК вориконазола 2 мг/мл – вориконазол + ЭК (A-III).
- МПК вориконазола > 2 мг/мл – вориконазол + анидулафунгин (B-III), позаконазол + каспофунгин (C-III), каспофунгин или микафунгин (C-III).

Первичная профилактика

- Гемобластозы (например, ОМЛ с длительной и глубокой нейтропенией) – микафунгин (C-II).
- Аллогенная ТГСК (до восстановления числа нейтрофилов) – микафунгин (C-I).
- Аллогенная ТГСК (среднетяжелая или тяжелая РТПХ и/или интенсивная иммуносупрессивная терапия) – микафунгин (C-III).

Этиотропная терапия

- Легкие (терапия первой линии) – вориконазол + анидулафунгин (C-I), каспофунгин (C-II), микафунгин (C-III).
- Центральная нервная система – ЭК (D-III).
- Синусы – ЭК (C-III).

Эмпирическая терапия

- Каспофунгин (A-I), микафунгин (B-II).

Негематологические пациенты

Терапия ИА

- ТВО – вориконазол + каспофунгин (B-II).
- ТВО (вориконазол противопоказан) – каспофунгин (B-III).

Профилактика ИА

- Трансплантация сердца – ЭК (A-II).
- Трансплантация печени – ЭК (A-I).

Дети

Профилактика в группе высокого риска (аллогенная ТГСК до приживления трансплантата; аллогенная ТГСК после приживления трансплантата; РТПХ и активная иммуносупрессивная терапия; ОМЛ de novo или рецидив; синдромы нарушения функции костного мозга с длительной и глубокой нейтропенией)

- Микафунгин (B-II/III).

Вторичная профилактика

- Каспофунгин (B-II).

Терапия

- Каспофунгин (C-II).

Рефрактерное течение

- Каспофунгин (B-II), микафунгин (C-II).

Рекомендации Европейской конференции по инфекциям при лейкозах (ECIL 6) по терапии инвазивного кандидоза, аспергиллеза и мукормикоза у пациентов с лейкозами и ТГСК (2017 г.) [84].

Первая линия терапии кандидемии после идентификации возбудителя

- *C. albicans* – ЭК (A-I/A-II).
- *C. glabrata* – ЭК (A-I/A-II).
- *C. krusei* – ЭК (A-II/A-III).
- *C. parapsilosis* – ЭК (B-II/B-III).

Первая линия терапии ИА

- Каспофунгин (С-II).
- Вориконазол + анидулафунгин (С-I).

«Терапия спасения» при ИА

- Каспофунгин (B-II).

«Терапия спасения» и поддерживающая терапия при мукормикозе

- Липидная форма амфотерицина В + каспофунгин (B-III).

Европейские рекомендации по первичной профилактике ИГИ у взрослых пациентов с гемобластозами: обновленные рекомендации Европейской конференции по инфекциям при лейкозах (2018 г.) [85].

Пациенты с ОМЛ/МДС, получающие интенсивную химиотерапию с целью индукции ремиссии

- ЭК (С-II).

Аллогенная ТГСКДо приживления трансплантата

- Микафунгин В-I (низкий риск мицелиальных микозов) или С-I (высокий риск мицелиальных микозов).

После приживления трансплантата

- Микафунгин (С-II).

Рекомендации по терапии ИГИ у пациентов с онкологическими заболеваниями Рабочей группы по инфекционным заболеваниям (AGIHO) Немецкого общества по гематологии и онкологии (DGHO) (2020 г.) [86].

ИА (первая линия)

- Вориконазол + анидулафунгин (B-I).
- Каспофунгин (С-II).
- Микафунгин (С-II).
- Анидулафунгин (D-III).
- ИК (первая линия)

Пациенты с гранулоцитопенией

- Каспофунгин, микафунгин (A-I).

Все пациенты с онкологическими заболеваниями (без гранулоцитопении)

- ЭК (A-I).

Необходимость сохранения катетера

- ЭК (A-III).

Хронический диссеминированный кандидоз

- ЭК (B-III).

ИК (вторая линия, «терапия спасения»)

- ЭК (С-III).

Криптококковый менингоэнцефалит (первая линия)

- ЭК (D-III).

МукормикозПервая линия

- Липосомальный амфотерицин В + каспофунгин (С-III).

Вторая линия, «терапия спасения»

- Каспофунгин + липосомальный амфотерицин В (С-III).

Заключение

Принимая во внимание огромный пострегистрационный опыт использования, в настоящее время ЭК входят в большинство практических рекомендаций по терапии и профилактике ИГИ. ЭК представляют собой уникальный класс АМ, что обусловлено механизмом действия, отличным от всех существующих противогрибковых препаратов, предсказуемым фармакокинетическим профилем с небольшим количеством клинически значимых лекарственных взаимодействий. При этом у анидулафунгина отсутствуют известные лекарственные взаимодействия, причиной чего являются особенности его метаболизма. ЭК обладают хорошей переносимостью: в частности, в исследовании «ЭРА» [81] НЯ при лечении анидулафунгином были отмечены всего у 0,5–1% пациентов. Учитывая отсутствие на российском рынке генериков анидулафунгина, особенности его фармакокинетики и переносимость, а также возможность применения у детей с 1-месячного возраста, в настоящее время этот препарат, очевидно, является наиболее оптимальным из класса ЭК.

Ключевой особенностью ЭК является низкий риск развития вторичной резистентности как среди грибов рода *Candida*, так и среди *Aspergillus* spp. Тем не менее следует помнить о возможности развития приобретенной устойчивости у пациентов с длительной терапией ЭК в анамнезе, и прежде всего внимание должно быть направлено на такого возбудителя, как *C. glabrata*. В большинстве стран мира, как и в России, в настоящее время нет проблем с устойчивостью *Candida* spp. к препаратам этого класса. Однако следует иметь в виду, что бесконтрольное применение не только ЭК, но и азоловых АМ, может способствовать формированию популяций штаммов с гипермутабельным фенотипом, приводя в последующем к снижению чувствительности или резистентности к ЭК. Мультидисциплинарный подход при решении вопроса о применении ЭК, а также локальные программы мониторинга возбудителей ИГИ и профили их чувствительности позволят снизить частоту необоснованных назначений ЭК и сохранить этот класс АМ, который исключительно необходим большинству пациентов с ИГИ [87, 88].

Литература

- Brown G.D., Denning D.W., Gow N.A., Levitz S.M., Netea M.G., White T.C. Hidden killers: human fungal infections. *Sci Transl Med.* 2012;4:165rv13. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004404
- Sanguinetti M., Posteraro B., Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: Mechanisms and clinical impact. *Mycoses.* 2015;58:2-13. DOI: 10.1111/myc.12330
- Klimko N., Kozlova Y., Khostelidi S., Shadrivova O., Borzova Y., Burygina E., et al. The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses.* 2015;58(Suppl. 5):58-62. DOI: 10.1111/myc.12388
- Bassetti M., Bouza E. Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(Suppl. 1):i39-i47. DOI: 10.1093/jac/dkx032
- Perlin D.S. Mechanisms of echinocandin antifungal drug resistance. *Ann NY Acad Sci.* 2015;1354:1-11. DOI: 10.1111/nyas.12831
- Stan C.D., Tuchiuş C., Stan C.I. Echinocandins – new antifungal agents. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2014;118(2):528-536. PMID: 25076727
- Odds F.C., Brown A.J., Gow N.A. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends Microbiol.* 2003;11:272-279. DOI: 10.1016/s0966-842x(03)00117-3
- Aguilar-Zapata D., Petraitiene R., Petraitis V. Echinocandins: the expanding antifungal armamentarium. *Clin Infect Dis.* 2015;61:S604-S611. DOI: 10.1093/cid/civ814
- Balkovec J.M., Hughes D.L., Masurekar P.S., Sable C.A., Schwartz R.E., Singh S.B. Discovery and development of first in class antifungal caspofungin (CANCIDAS®) – A case study. *Nat Prod Rep.* 2014;31:15-34. DOI: 10.1039/c3np70070d
- U.S. FDA Approves Supplemental New Drug Application (sNDA) for Expanded Indication of MYCAMINE® (micafungin for injection) for the Treatment of Invasive Candidiasis in Pediatric Patients Less Than 4 Months of Age; Astellas Pharma US, Inc.: Tokyo, Japan. Available at: www.astellas.com/us/news/4761 (Accessed June 14, 2020).
- Cappelletty D., Eiselstein-McKittrick K. The echinocandins. *Pharmacotherapy.* 2007;27:369-388. DOI: 10.1592/phco.27.3.369
- Sucher A.J., Chahine E.B., Balcer H.E. Echinocandins: the newest class of antifungals. *Ann Pharmacother.* 2009;43:1647-1657. DOI: 10.1345/aph.1M237
- Chowdhary A., Sharma C., Meis J.F. *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog.* 2017;13:e1006290. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006290
- Chowdhary A., Voss A., Meis J.F. Multidrug-resistant *Candida auris*: 'new kid on the block' in hospital-associated infections? *J Hosp Infect.* 2016;94:209-212. DOI: 10.1016/j.jhin.2016.08.004
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Clinical Breakpoints for Antifungals. Available at: www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals/ (Accessed June 13, 2020).
- Espinel-Ingroff A., Arendrup M.C., Pfaller M.A., Bonfietti L.X., Bustamante B., Canton E., et al. Interlaboratory variability of Caspofungin MICs for *Candida* spp. Using CLSI and EUCAST methods: should the clinical laboratory be testing this agent? *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):5836-5842. DOI: 10.1128/AAC.01519-13
- Nivoix Y., Ledoux M.P., Herbrecht R. Antifungal therapy: new and evolving therapies. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41(1):158-174. DOI: 10.1055/s-0039-3400291
- Walker L.A., Gow N.A., Munro C.A. Fungal echinocandin resistance. *Fungal Genet Biol.* 2010;47:117-126. DOI: 10.1016/j.fgb.2009.09.00
- McBride J.A., Gauthier G.M., Klein B.S. Clinical manifestations and treatment of blastomycosis. *Clin Chest Med.* 2017;38:435-449. DOI: 10.1016/j.ccm.2017.04.006
- Thompson G.R. 3rd, Barker B.M., Wiederhold N.P. Large-scale evaluation of in vitro amphotericin B, triazole, and echinocandin activity against *Coccidioides* species from U.S. institutions. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e02634-16. DOI: 10.1128/AAC.02634-16
- Kahn J.N., Hsu M.J., Racine F., Giacobbe R., Motyl M. Caspofungin susceptibility in *Aspergillus* and non-*Aspergillus* molds: inhibition of glucan synthase and reduction of beta-D-1,3 glucan levels in culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(6):2214-2216. DOI: 10.1128/AAC.01610-05
- Park S., Kelly R., Kahn J.N., Robles J., Hsu M.-J., Register E., et al. Specific substitutions in the echinocandin target fks1p account for reduced susceptibility of rare laboratory and clinical *Candida* sp. isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3264-3273. DOI: 10.1128/AAC.49.8.3264-3273.2005
- Grossman N.T., Chiller T.M., Lockhart S.R. Epidemiology of echinocandin resistance in *Candida*. *Curr Fungal Infect Rep.* 2014;8:243-248. DOI: 10.1007/s12281-014-0209-7
- Castanheira M., Woosley L.N., Diekema D.J., Messer S.A., Jones R.N., Pfaller M.A. Low prevalence of fks1 hot spot 1 mutations in a worldwide collection of *Candida* strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2655-2659. DOI: 10.1128/AAC.01711-09
- Alexander B.D., Johnson M.D., Pfeiffer C.D., Jiménez-Ortigosa C., Catania J., Booker R., et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of fks mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1724-1732. DOI: 10.1093/cid/cit136
- Coste A.T., Kritikos A., Li J., Khanna N., Goldenberger D., Garzoni C., et al. Emerging echinocandin-resistant *Candida albicans* and *glabrata* in Switzerland. *Infection.* 2020. Online ahead of print. DOI: 10.1007/s15010-020-01475-8
- Veselov A.V., Vasilyeva N.V., Bogomolova T.S., Raush E.R., Kutsevalova O.Yu., Nizhegorodtseva I.A., et al. Susceptibility testing of *Candida glabrata* clinical strains to echinocandins using Sensititre™ YeastOne™ system. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2018;20(1):49-54. Russian. (Вeselov A.V., Васильева Н.В., Богомолова Т.С., Рауш Е.Р., Кутсёвалова О.Ю., Нижегородцева И.А. и соавт. Определение чувствительности клинических штаммов *Candida glabrata* к эхинокандинам с помощью системы Sensititre™ YeastOne™. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2018;20(1):49-54.) DOI: 10.36488/смач.2018.1.49-54
- Centers for Disease Control and Prevention. Infection Prevention and Control for *Candida auris*. Available at: www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control.html (Accessed July 9, 2020).
- Schelenz S., Hagen F., Rhodes J.L., Abdolrasouli A., Chowdhary A., Hall A., et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2016;5:35. DOI: 10.1186/s13756-016-0132-5
- Calvo B., Melo A.S., Perozo-Mena A., Hernandez M., Francisco E.C., Hagen F., et al. First report of *Candida auris* in America: clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect.* 2016;73:369-374. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.07.008
- Sears D., Schwartz B.S. *Candida auris*: an emerging multidrug-resistant pathogen. *Int J Infect Dis.* 2017;63:95-98. DOI: 10.1016/j.ijid.2017.08.017

32. Al Maani A., Paul H., Al-Rashdi A., Al Wahaibi A., Al-Jardani A., Al Abri A.M., et al. Ongoing challenges with healthcare-associated *Candida auris* outbreaks in Oman. *J Fungi (Basel)*. 2019;5:101. DOI: 10.3390/jof5040101
33. Chowdhary A., Prakash A., Sharma C., Kordalewska M., Kumar A., Sarma S., et al. A multicentre study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009-17) in India: role of the ERG11 and FKS1 genes in azole and echinocandin resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:891-899. DOI: 10.1093/jac/dkx480
34. Ruggero M.A., Topal J.E. Development of echinocandin-resistant *Candida albicans* candidemia following brief prophylactic exposure to micafungin therapy. *Transpl Infect Dis*. 2014;16:469-472. DOI: 10.1111/tid.12230
35. Bizerra F.C., Jimenez-Ortigosa C., Souza A.C., Breda G.L., Queiroz-Telles F., Perlin D.S., et al. Breakthrough candidemia due to multidrug-resistant *Candida glabrata* during prophylaxis with a low dose of micafungin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:2438-2440. DOI: 10.1128/AAC.02189-13
36. Fekkar A., Dannaoui E., Meyer I., Imbert S., Brossas J.Y., Uzunov M., et al. Emergence of echinocandin-resistant *Candida* spp. in a hospital setting: A consequence of 10 years of increasing use of antifungal therapy? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:1489-1496. DOI: 10.1007/s10096-014-2096-9
37. Shields R.K., Nguyen M.H., Clancy C.J. Clinical perspectives on echinocandin resistance among *Candida* species. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28:514-522. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000215
38. Perlin D.S. Echinocandin resistance, susceptibility testing and prophylaxis: implications for patient management. *Drugs*. 2014;74:1573-1585. DOI: 10.1007/s40265-014-0286-5
39. Shields R.K., Nguyen M.H., Press E.G., Cumbie R., Driscoll E., Pasculle A.W., et al. Rate of FKS mutations among consecutive *Candida* isolates causing bloodstream infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:7465-7470. DOI: 10.1128/AAC.01973-15
40. Niimi K., Maki K., Ikeda F., Holmes A.R., Lamping E., Niimi M., et al. Overexpression of *Candida albicans* CDR1, CDR2, or MDR1 does not produce significant changes in echinocandin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1148-1155. DOI: 10.1128/AAC.50.4.1148-1155.2006
41. Perlin D.S. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat*. 2007;10:121-130. DOI: 10.1016/j.drug.2007.04.002
42. Lesage G., Bussey H. Cell wall assembly in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2006;70:317-343. DOI: 10.1128/MMBR.00038-05
43. Cowen L.E., Steinbach W.J. Stress, drugs, and evolution: the role of cellular signaling in fungal drug resistance. *Eukaryot Cell*. 2008;7:747-764. DOI: 10.1128/EC.00041-08
44. Felton T., Troke P.F., Hope W. Tissue penetration of antifungal agents. *Clin Microbiol Rev*. 2014;1:68-88. DOI: 10.1128/CMR.00046-13
45. Eschenauer G., Depestel D., Carveret P., et al. Comparison of echinocandin antifungals. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;1:71-97. DOI: 10.2147/tcrm.2007.3.1.71
46. Perlin D.S. Current perspectives on echinocandin class drugs. *Future Microbiol*. 2011;6:441-457. DOI: 10.2217/fmb.11.19
47. Kartsonis N.A., Nielsen J., Douglas C.M. Caspofungin: The first in a new class of antifungal agents. *Drug Resist Updat*. 2003;6:197-218. DOI: 10.1016/s1368-7646(03)00064-5
48. Vazquez J.A. Anidulafungin: a new echinocandin with a novel profile. *Clin Ther*. 2005;27(6):657-673. DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.06.010
49. Patil A., Majumdar S. Echinocandins in antifungal pharmacotherapy. *J Pharm Pharmacol*. 2017;69(12):1635-1660. DOI: 10.1111/jphp.12780
50. Wiederhold N.P., Lewis J.S. The echinocandin micafungin: a review of the pharmacology, spectrum of activity, clinical efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:1155-1166. DOI: 10.1517/14656566.8.8.1155
51. Kapralos I., Mainas E., Apostolopoulou O., Siopi M., Neroutsos E., Apostolidi S., et al. Population pharmacokinetics of anidulafungin in ICU patients assessing inter- and intra-subject variability. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;10.1111/bcp.14457. DOI: 10.1111/bcp.14457
52. Chen S., Slavin M., Sorrell T. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs*. 2011;71(1):11-41. DOI: 10.2165/11585270-000000000-00000
53. Villanueva A., Arathoon E., Gotuzzo E., Berman R., DiNubile M., Sable C. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis*. 2001;9:1529-1535. DOI: 10.1086/323401
54. Villanueva A., Gotuzzo E., Arathoon E., Noriega L.M., Kartsonis N., Lupinacci R., et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med*. 2002;4:294-299. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01191-9
55. Arathoon E., Gotuzzo E., Noriega L.M., Berman R., DiNubile M., Sable C. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;2:451-457. DOI: 10.1128/aac.46.2.451-457.2002
56. Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C., Colombo A.L., Thompson-Moya L., Smietana J., et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002;347(25):2020-2029. DOI: 10.1056/NEJMoa021585
57. Maertens J., Raad I., Petrikos G., Boogaerts M., Selleslag D., Petersen F.B., et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;11:1563-1571. DOI: 10.1086/423381
58. Aoun M. Clinical efficacy of caspofungin in the treatment of invasive aspergillosis. *Med Mycol*. 2006;1:S363-S366. DOI: 10.1080/13693780600860961
59. Colombo A., Ngai A.L., Bourque M., Bradshaw S., Strohmaier K., Taylor A., et al. Caspofungin use in patients with invasive candidiasis caused by common non-*albicans* *Candida* species: review of the caspofungin database. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;5:1864-1871. DOI: 10.1128/AAC.00911-09
60. Maertens J., Egerer G., Shin W.S., Reichert D., Stek M., Chandwani S., et al. Caspofungin use in daily clinical practice for treatment of invasive aspergillosis: results of a prospective observational registry. *BMC Infect Dis*. 2010;1:182. DOI: 10.1186/1471-2334-10-182
61. Groll A., Attarbaschi A., Schuster F.R., Herzog N., Grigull L., Dworzak M.N., et al. Treatment with caspofungin in immunocompromised paediatric patients: a multicentre survey. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:527-535. DOI: 10.1093/jac/dkl009
62. Mattiuzzi G., Alvarado G., Giles F.J., Ostrosky-Zeichner L., Cortes J., O'Brien S., et al. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;1:143-147. DOI: 10.1128/AAC.50.1.143-147.2006
63. Doring M., Hartmann U., Erbacher A., Lang P., Handgretinger R., Müller I. Caspofungin as antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *BMC Infect Dis*. 2012;12:151. DOI: 10.1186/1471-2334-12-151

64. Kohno S., Masaoka T., Yamaguchi H., Mori T., Urabe A., Ito A., et al. A multicenter, open label clinical study of micafungin (FK463) in the treatment of deep-seated mycosis in Japan. *Scand J Infect Dis.* 2004;5:372-379. DOI: 10.1080/00365540410020406
65. Ostrosky-Zeichner L., Kontoyiannis D., Raffalli J., Mullane K.M., Vazquez J., Anaissie E.J., et al. International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;10:654-661. DOI: 10.1007/s10096-005-0024-8
66. Kuse E.-R., Chetchotisakd P., da Cunha C., Ruhnke M., Barrios C., Raghunadharao D., et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007;369(9572):1519-1527. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60605-9
67. De Wet N., Llanos-Cuentas A., Suleiman J., Baraldi E., Krantz E., Della Negra M., et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis.* 2004;6:842-849. DOI: 10.1086/423377
68. Andes D., Reynolds D.K., Van Wart S.A., Lepak A.J., Kovanda L., Bhavnani S.M. Clinical pharmacodynamic index identification for micafungin in esophageal candidiasis: dosing strategy optimization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;11:5714-5716. DOI: 10.1128/AAC.01057-13
69. Van Burik J., Ratanatharathorn V., Stepan D., Miller C.B., Lipton J.H., Vesole D.H., et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2004;10:1407-1416. DOI: 10.1086/422312
70. Huang X., Chen H., Han M., Zou P., Wu D., Lai Y., et al. Multicenter, randomized, open-label study comparing the efficacy and safety of micafungin versus itraconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;10:1509-1516. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.03.014
71. Arrieta A., Maddison P., Groll A.H. Safety of micafungin in pediatric clinical trials. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;6:e97-e102. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182127eaf
72. Manzoni P, Wu C, Tweddle L, Roilides E. Micafungin in premature and non-premature infants: a systematic review of 9 clinical trials. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(11):e291-8. DOI: 10.1097/INF.0000000000000434
73. Krause D., Simjee A.E., van Rensburg C., Viljoen J., Walsh T.J., Goldstein B.P., et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2004;6:770-775. DOI: 10.1086/423378
74. Krause D., Reinhardt J., Vazquez J.A., Reboli A., Goldstein B.P., Wible M., et al. Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;6:2021-2024. DOI: 10.1128/AAC.48.6.2021-2024.2004
75. Reboli A., Rotstein C., Pappas P.G., Chapman S.W., Kett D.H., Kumar D., et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007;24:2472-2482. DOI: 10.1056/NEJMoa066906
76. Winston D., Limaye A.P., Pelletier S., Safdar N., Morris M.I., Meneses K., et al. Randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2014;12:2758-2764. DOI: 10.1111/ajt.12963
77. Ruhnke M., Paiva J.A., Meersseman W., Pacht J., Grigoras I., Sganga G., et al. Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;7:680-687. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03784.x
78. Benjamin D.K. Jr, Driscoll T., Seibel N.L., Gonzalez C.E., Roden M., Kilaru R., et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;2:632-638. DOI: 10.1128/AAC.50.2.632-638.2006
79. Roilides E., Carlesse F., Tawadrous M., Leister-Tebbe H., Conte U., Raber S., et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of anidulafungin in patients 1 month to <2 years of age with invasive candidiasis, including candidemia. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:305-309. DOI: 10.1097/INF.0000000000002568
80. Roilides E., Carlesse F., Leister-Tebbe H., Conte U., Yan J.L., Liu P., et al. A prospective, open-label study to assess the safety, tolerability and efficacy of anidulafungin in the treatment of invasive candidiasis in children 2 to <18 years of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38:275-279. DOI: 10.1097/INF.0000000000002237
81. Klimko N.N., Rubinchik V.Ye., Sobol M.M., Larionova V.B., Tyrenko V.V., Talipova L.I., et al. Multicenter observational study of anidulafungin using – ERA (Eraxis in Russia). *Problemy medicinskoj mikologii.* 2018;20(3):21-25. Russian. (Климко Н.Н., Рубинчик В.Е., Соболев М.М., Ларионова В.Б., Тиренко В.В., Талипова Л.И. и соавт. Результаты проспективного многоцентрового исследования применения анидулафунгина – ЭРА (Эраксис в Российской Федерации). *Проблемы медицинской микологии.* 2018;20(3):21-25.)
82. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., Clancy C.J., Marr K.A., Ostrosky-Zeichner L., et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50. DOI: 10.1093/cid/civ933
83. Ullmann A., Aguado J.M., Arian-Akdagli S., Denning D.W., Groll A.H., Lagrou K., et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(Suppl. 1):e1-e38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002
84. Tissot F., Agrawal S., Pagano L., Petrikos G., Groll A.H., Skiada A., et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* 2017;102(3):433-444. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900
85. Maertens J.A., Girmenia C., Brüggemann R.J., Duarte R.F., Kibbler C., Ljungman P., et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(12):3221-3230. DOI: 10.1093/jac/dky286
86. Ruhnke M., Cornely O., Schmidt-Hieber M., Alakel N., Boell B., Buchheidt D., et al. Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients-revised 2019 recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Mycoses.* 2020;63(7):653-682. DOI: 10.1111/myc.13082
87. Capoor M.R., Subudhi C.P., Collier A., Bal A.M. Antifungal stewardship with an emphasis on candidaemia. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;19:262-268. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.05.030
88. Ioannidis K., Papachristos A., Skarlatinis I., Kiospe F., Sotiriou S., Papadogeorgaki E., et al. Do we need to adopt antifungal stewardship programmes? *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(1):14-18. DOI: 10.1136/ejhp-2017-001467