

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

Г.В. ИЛЮКЕВИЧ

**КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАЦИИ.
ЧАСТЬ III. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

Минск БелМАПО
2014

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

Г.В. ИЛЮКЕВИЧ

**КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАЦИИ.
ЧАСТЬ III. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2014

УДК 616.992.282–085.282(075.9)

ББК 55.17_я73

И 49

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 3 от 06 июня 2014 г.

Автор:

зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии профессор д.м.н. *Г.В. Илюкевич*

Рецензенты:

кафедра анестезиологии и реаниматологии БГМУ

заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии РНПЦ трансплантации органов и тканей к.м.н., доцент А.М. Дзядзько.

Илюкевич Г.В.

И 49

Кандидозная инфекция у пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации. Часть III. Противогрибковые лекарственные средства: учеб-метод. пособие /Г.В. Илюкевич. – Минск: БелМАПО, 2014. - 26 с.

ISBN 978-985-499-792-6

В пособии для врачей освещены вопросы, касающиеся грибковой инфекции - актуальной проблемой современной медицины. Описаны факторы риска развития грибковой инфекции и основные направления клинико-лабораторной диагностики кандидоза у пациентов ОИТР. Приведены данные по методам и критериям диагностики кандидозных поражений отдельных органов и систем с описанием вероятных возбудителей. Подробно описаны критерии клинико-лабораторных исследований для ранней постановки диагноза кандидозной инфекции у пациентов в отделениях интенсивной терапии и реанимации.

Пособие предназначено для врачей анестезиологов-реаниматологов, хирургов, терапевтов, инфекционистов, врачей лабораторной диагностики и студентов медицинских вузов.

УДК 616.992.282–085.282(075.9)

ББК 55.17_я73

ISBN 978-985-499-792-6

ISBN 978-985-499-789-6

© Илюкевич Г.В., 2014

© Оформление БелМАПО, 2014

В настоящее время в арсенале клинициста имеется достаточно обширный класс разнообразных противогрибковых лекарственных средств (антимикотиков) как природного происхождения, так и полученных путем химического синтеза, что позволяет сделать выбор адекватной терапии у конкретного пациента в зависимости от клинических проявлений, наличия тех или иных факторов риска, эпидемиологических данных и результатов лабораторных исследований, а также клинической фармакологии лекарственных средств. В зависимости от химической структуры их разделяют на группы, отличающиеся по спектру активности, фармакокинетике и клиническому применению (рис.1).

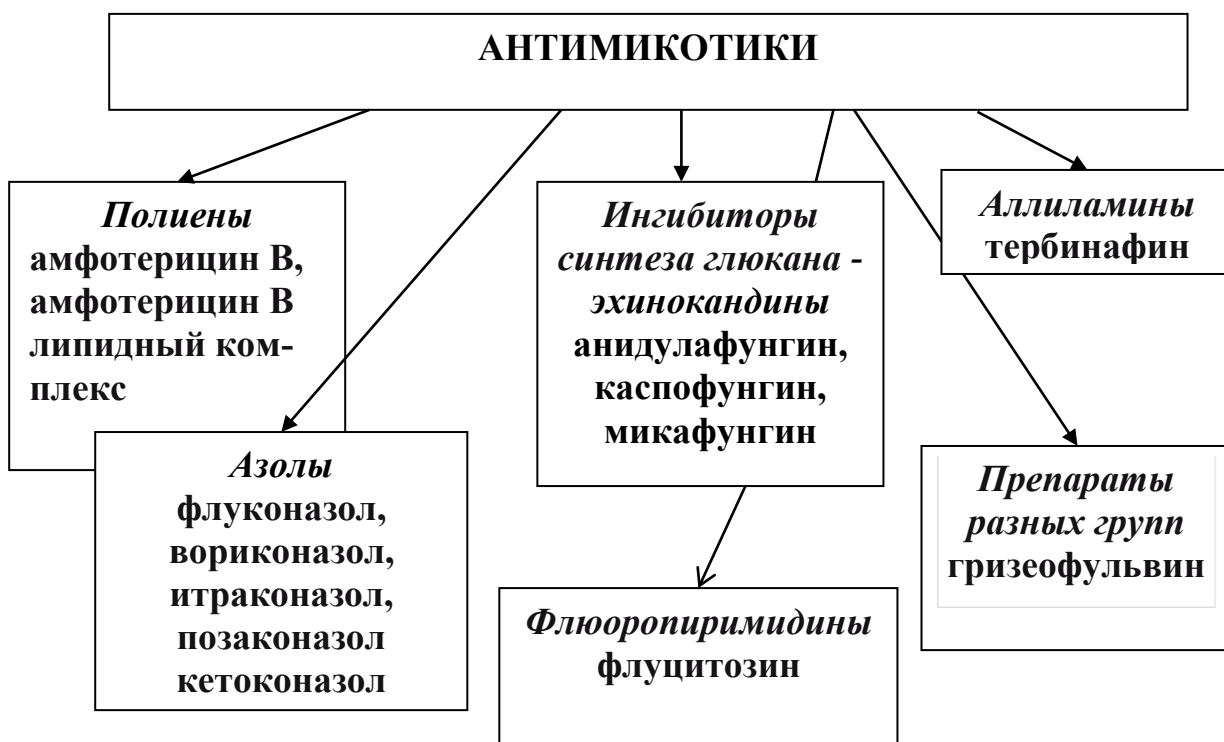


Рисунок 1 - Классификация противогрибковых препаратов для системного применения

Антимикотики группы азолы.

Противогрибковые лекарственные средства производные азола (содержат 3 атома азота внутри основного кольца) представлены в клинике флуконазолом, вориконазолом, итраконазолом, позаконазолом, кетоконазолом.

Данные средства воздействуют на 14- α - диметилазу – фермент, который участвует в превращении ланостерола в эргостерол в цитоплазматической мембране грибковой клетки, что приводит к нарушению роста и гибели последних [1]. Возможно также взаимодействие лекарственных средств данной группы с цитохромом P450 в организме пациента, что приводит к снижению концентрации антимикотиков в результате их усиленного метаболизма. Данный феномен следует учитывать при использовании производных азолов у иммуносупрессированных пациентов и особенно перенесших трансплантацию органов или ВИЧ-инфицированных, а также при одновременном назначении циклоспорина, бензодиазепинов, статинов и др. [2]. Применение препаратов противопоказано при беременности.

Триазоловые антимикотики активны в отношении большинства основных возбудителей микозов, в том числе вызванных *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* и *C. Neoformans*. Не активны против зигомицет (кроме позаконазола) и некоторых других редких возбудителей. При длительном использовании, как правило, у иммуносупрессированных пациентов возможно развитие приобретенной (вторичной) резистентности.

Флуконазол (Дифлюкан, Pfizer) появился в начале 90-х годов прошлого столетия, однако до сих пор остается одним из наиболее часто применяемых антимикотиков в ОИТР [3]. Антимикотик отличается низкой липофильностью, хорошим профилем переносимости, низкой стоимостью и доказанной эффективностью при терапии как поверхностных, так и инвазивных микозов [4]. Хорошо проникает через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), создает высокую концентрацию в СМЖ и моче. При почечной недостаточности (клиренс креатинина < 50 мл/мин) требуется снижение дозы на 50%. У пациентов, находящихся на гемодиализе, необходимо введение дозы флуконазола после каждого сеанса [5]. Флуконазол применяется внутрь и внутривенно, способ применения существенно не влияет на фармакокинетику лекарственного средства, а биодоступность (90%) не зависит от приема пищи и pH желудочного содержимого.

Активен в отношении *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*, дерматомицетов. *C. krusei* и большинство штаммов *C. glabrata* резистентны к флуконазолу [6]. Хотя теоретически при увеличении дозы флуконазола до 12 мг/кг в сутки возможно преодоление резистентности *C. glabrata*, на практике это происходит редко, поэтому при выделении последней предпочтительней использование других антимикотиков. В последние годы, согласно результатам многоцентрового исследования, отмечается рост резистентности возбудителей кандидоза к флуконазолу, составляющей около 24% штаммов *Candida spp.*, выделенных от пациентов ОИТР [7].

Показания к назначению – поверхностный и инвазивный кандидоз, эмпирическая противогрибковая терапия и первичная противогрибковая профилактика.

Противопоказания к назначению флуконазола – гиперчувствительность к лекарственному средству. Побочные эффекты – кожная сыпь, зуд, тошнота, рвота, повышение уровня печеночных ферментов, головная боль, встречаются редко. Межлекарственное взаимодействие выражено значительно слабее, чем у других азолов, так как он является менее активным ингибитором Р450.

Форма ЛС и Режим дозирования* (здесь и далее дозы, схемы и способы введения приводятся согласно **Российским Национальным рекомендациям «Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии»**). Капсулы 0,05г, 0,1г, 0,15г.; порошок для суспензии для приема внутрь 10мг/мл и 40 мг/мл во флаконах по 50 мл; раствор для инфузий по 2мг/мл во флаконах по 50 мл.

Внутрь, взрослые: **0,1-1,2 г/сут** в 1 прием

Внутрь, дети: **6-12 мг/кг/сут** в 1 прием (при инвазивном кандидозе).

Внутривенно, взрослые: **0,2-1,2 г/сут** в 1 введение, при инвазивном кандидозе – нагрузочная доза **800 мг (12 мг/кг)** в 1-е сутки, затем **400 мг (6мг/кг)** в сутки в 1 введение.

Внутривенно, дети: при кандидозе кожи и слизистых **1-3 мг/кг/сут** в 1

введение; при инвазивном кандидозе **6-12 мг/кг/сут** в 1 введение.

Внутривенно, новорожденные: 1-2-я неделя – **6-12 мг/кг/сут** 1 раз в 3 суток, 3-4-я неделя – **6-12 мг/кг/сут** 1 раз в 2 суток, затем ежедневно.

Внутривенно вводится путем медленной инфузии со скоростью не более 10 мл/мин.

Вориконазол (Вифенд, Pfizer) – новое триазоловое (второе поколение) противогрибковое лекарственное средство. Является средством первой линии для лечения инвазивного аспергиллеза [8], однако в последние годы появились данные, указывающие на перспективность его использования в терапии инвазивного микоза [7, 9]. Как все азолы, имеет риск потенциальных лекарственных взаимодействий, следует осторожно назначать в случае гиперчувствительности к другим азолам. Хорошо проникает через ГЭБ, создает высокую концентрацию в СМЖ и тканях ЦНС. При почечной недостаточности (клиренс креатинина < 50 мл/мин) вориконазол следует применять с осторожностью. Это, прежде всего, касается внутривенной формы из-за содержания в ней нефротоксического циклодекстрина, при необходимости переход на пероральную форму. У пациентов, находящихся на гемодиализе, необходимости в коррекции дозы вориконазола после каждого сеанса нет. Вориконазол применяется внутрь (натошак) и внутривенно, способ применения существенно не влияет на фармакокинетику лекарственного средства, биодоступность (при приеме внутрь) составляет 96%.

Активен в отношении аспергилл и большинства штаммов *Candida spp.*, включая *C. krusei* и штаммы *C. glabrata*, резистентные к флуконазолу и другим антимикотикам.

Показания к назначению – инвазивный аспергиллез, тяжелые инвазивные микозы, вызванные *Candida spp.* (включая *C. krusei*), кандидемия у пациентов без нейтропении, тяжелые грибковые инфекции, вызванные *Scedosporium spp.* и *Fusarium spp.*, противогрибковая терапия при непереносимости или рефрактерности к другим антимикотикам, профилактика «прорывных» грибковых инфекций у лихорадящих пациентов группы высокого

риска (реципиенты аллогенного костного мозга, с рецидивом лейкоза), эмпирическая противогрибковая терапия, первичная и вторичная противогрибковая профилактика [10].

Противопоказания к назначению вориконазола – гиперчувствительность к лекарственному средству. Не рекомендуется при тяжелой печеночной недостаточности, если только ожидаемый эффект от лечения не превышает риск нежелательного воздействия на печень. Не следует назначать беременным женщинам, если польза терапии не превосходит потенциальный риск для плода. После начала терапии вскармливание грудью должно быть прекращено. Побочные эффекты – периферические отеки, кожная сыпь, тошнота, рвота, повышение уровня печеночных ферментов. Тяжелые нарушения функции печени и печеночная недостаточность развиваются редко [11]. Примерно у 1/3 пациентов возникают нарушения зрения (затуманивание, изменение визуального восприятия, нарушение цветовосприятия, светобоязнь), однако это состояние обратимо и уменьшается после отмены препарата [12]. Рекомендуется пациентам избегать инсоляции из-за риска развития реакций фотосенсибилизации.

Форма ЛС и Режим дозирования. Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,05 г и 0,2 г.; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 200 мг во флаконе.

Внутрь, взрослые: нагрузочная доза у пациента с массой тела < 40 – **0,2 г** 2 раза в сутки, при массе > 40 кг – **0,4 г** 2 раза в сутки, поддерживающая доза со 2-х суток у пациентов с массой тела < 40 кг – **0,1 г** 2 раза в сутки, при массе тела > 40 кг – **0,2 г** 2 раза в сутки. При отсутствии эффекта поддерживающая доза может быть увеличена соответственно до **0,15 г** и **0,3 г** 2 раза в сутки.

Внутрь, дети: **0,2 г** 2 раза в сутки.

Внутривенно, взрослые: нагрузочная доза **6 мг/кг** 2 раза в 1-е сутки, затем **4 мг/кг** 2 раза в сутки.

Внутривенно, дети: **7 мг/кг** 2 раза в сутки.

Итраконазол - триазоловый антимикотик с широким спектром актив-

ности в отношении ряда мицелиальных патогенов и грибов рода *Candida spp.* Однако, отсутствие зарегистрированных внутривенных форм лекарственного средства, переменная биодоступность, а также целый ряд потенциальных лекарственных взаимодействий ограничивает его применение в ОИТР. Плохо проникает через ГЭБ, создает низкую концентрацию в СМЖ и моче. Применяется только внутрь. Биодоступность капсул около 55%, раствора – 65-90%.

Показания к назначению – альтернативное лекарственное средство при кандидозе пищевода и полости рта, при аспергиллезе, для лечения инвазивного микоза в ОИТР не используется. Применяется для первичной профилактики у гематологических пациентов с мониторингом его концентрации в сыворотке крови.

Противопоказания к назначению итраконазола – выраженная почечная недостаточность (не используется раствор для приема внутрь). Оказывает гепатотоксическое действие и отрицательный инотропный эффект (не применяется у пациентов с выраженной кардиальной патологией).

Форма ЛС и Режим дозирования. Капсулы 0,1 г; раствор для приема внутрь 10 мг/мл во флаконах по 150 мл.

Внутрь, взрослые: **0,1-0,6 г** каждые 12-24 часа в зависимости от вида инфекции.

Кетоконазол – триазоловый антимикотик «старшего поколения», утративший свое значение ввиду низкой эффективности, относительно высокой токсичности, нестабильной биодоступности, а также активного взаимодействия с другими лекарственными средствами. Не используется для профилактики и лечения инвазивных микозов в ОИТР.

Позаконазол (Ноксифил, MSD) – триазол второго поколения, являющийся мощным ингибитором биосинтеза эргостерола путем связывания с кофактором фермента ланостерол-14- α -деметилазы. Обладает дозозависимой фармакокинетикой с хорошей адсорбцией при приеме внутрь, имеет большой (486 л) объем распределения и создает высокие концентрации в периферических тканях. Биодоступность составляет 80% и увеличивается при приеме с

жирной пищей. В настоящее время является лекарственным средством для профилактики инвазивных микозов у пациентов групп высокого риска на фоне нейтропении. Профилактика инвазивного микоза с использованием позаконазола у пациентов с острым миелобластным лейкозом или миелодиспластическим синдромом сопровождалось меньшим количеством случаев их развития (0,05 vs 0,11 на 1 пациента) в сравнении с использованием для этой цели флуконазола или итраконазола, а также меньшей стоимостью терапии и большей продолжительностью жизни [13]. Однако исследования в пользу применения позаконазола в качестве терапии первой линии инвазивного кандидоза и кандидемии у пациентов ОИТР, пока нет [14, 15].

Показания к назначению - профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов с тяжелым иммунодефицитом, на фоне нейтропении, прежде всего у реципиентов трансплантата костного мозга, а также для лечения орофарингеального кандидоза, резистентного к флуконазолу и итраконазолу. Лечение у пациентов ОИТР рефрактерных к другим антимикотикам форм, при их плохой переносимости, при условии возможности приема пациентом препарата внутрь. В настоящее время позаконазол имеет наивысший уровень рекомендаций в отношении профилактики инвазивных грибковых инфекций у пациентов с нейтропенией на фоне острого миелолейкоза и миелодиспластического синдрома, у пациентов после трансплантации кроветворных стволовых клеток с тяжелой реакцией «трансплантат против хозяина», а также у пациентов данной категории для профилактики развития аспергиллеза [16, 17]. Позаконазол может рассматриваться как резервное средство у тяжелых иммуносупрессированных пациентов с рефрактерной инфекцией, вызванной *Aspergillus spp.* [18].

Противопоказания к назначению позаконазола – сопутствующие состояния пациентов, по поводу которых они получают алкалоиды спорыньи, терфенадин, пимозид, астемизол, хинидин, поскольку взаимодействие с ними может привести к повышению их концентрации в плазме и удлинению интервала QT [19]. Частые побочные эффекты – диарея, дискомфорт в брюш-

ной полости, нарушение печеночной функции и удлинение интервала QT. Адсорбция позаконазола требует адекватного содержания жиров в пище. Наличие печеночной или почечной недостаточности, проведение гемодиализа не требует коррекции дозы. При лечении позаконазолом рекомендуется проведение клинического мониторинга с анализом печеночных функциональных показателей в начале и в течение курса лечения, а также определение концентрации калия, магния и кальция с коррекцией их (при необходимости) еще до начала курса антимикотической терапии.

Форма ЛС и Режим дозирования. Суспензия для приема внутрь 40 мг/мл.

Внутрь, взрослые: **200 мг** 3 раза в сутки (профилактика инвазивного микоза); **400 мг** 2 раза в сутки (лечение инвазивного микоза).

Антимикотики класса эхинокандинов

Эхинокандины – самый новый класс антимикотиков, который в настоящее время представлен каспофунгином, микафунгином и анидулафунгином (2006 год). Они являются липопептидными противогрибковыми лекарственными средствами - производными модифицированных или природных компонентов *Glarea lozoyensis* (каспофунгин), *Coleophoma empetri* (микафунгин) и *Aspergillus nidulans* анидулафунгин.

Данная группа лекарственных средств воздействует на клеточную стенку гриба, разрушая ее за счет ингибирования комплекса 1,3-β-D- гликан-синтетазы. Данный фермент отвечает за синтез 1,3-β-D-глюкана - углевода, ответственного за поддержание целостности структуры грибковой клетки [20, 21].

Согласно рекомендациям Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) 2009 года [22] и Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID) 2011 года [23] по терапии кандидозных инфекций имеются четкие указания на применение эхинокандинов в качестве препаратов выбора при большинстве среднетяжелых или

тяжелых клинических форм инфекций, вызванных *Candida spp.*, а также у пациентов, получавших азоловые антимикотики ранее.

У класса эхинокандинов присутствует ряд положительных характеристик, таких как исключительно низкая токсичность, безопасность использования у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью, минимальное число межлекарственных взаимодействий, фунгицидное действие в отношении подавляющего большинства штаммов *Candida spp.*, отсутствие перекрестной резистентности с азоловыми и полиенавыми антимикотиками, что делает их особенно привлекательными для использования у пациентов ОИТР [24, 25]

Каспофунгин (Кансидас, MSD) – первый представитель (зарегистрирован в 2001 году) нового класса противогрибковых лекарственных средств. В отличие от азоловых антимикотиков, каспофунгин не ингибирует и не активирует ферменты системы цитохрома P450, однако нельзя исключить межлекарственное взаимодействие с циклоспорином, такролимусом, рифампицином и некоторыми противовирусными средствами для лечения ВИЧ. Единственный путь введения – внутривенный, при пероральном приеме биодоступность не более 1%. Длительный период полувыведения каспофунгина (9-13 часов) позволяет вводить его 1 раз в сутки. Выводится в виде активного вещества и метаболитов через желудочно-кишечный тракт (35%) и почки (41%) [26, 27]. Высокие концентрации каспофунгина определяются в плазме крови, легких, печени, селезенке и кишечнике, очень низкие в моче и СМЖ. Не удаляется при гемодиализе, что не требует повышения дозы у данной категории пациентов.

Обладает фунгицидной активностью в отношении *Candida spp.*, в том числе штаммов, резистентных к азолам (флуконазолу, итраконазолу) и амфотерицину В. Наибольшая активность отмечена против *C.albicans*, *C.tropicalis* и включая *C.glabrata*. Менее чувствительны *C.parapsilosis*, *C.krusei* и *C.lusitaniae*. Фунгистатически действует на *Aspergillus spp.*, не активен в отношении *Cryptococcus neoformans* [27].

Показания к назначению – эмпирическая терапия у пациентов с фебрильной нейтропенией (включая пациентов педиатрического профиля с 3 мес.) при подозрении на грибковую инфекцию; инвазивный кандидоз (в т.ч. кандидемия) у пациентов с нейтропенией и без нее, включая интраабдоминальные абсцессы, перитонит и инфекции плевры [28]. Наличие безопасности важно при использовании антимикотика у пациентов ОИТР, особенно с почечной недостаточностью. Каспофунгип показан при инвазивном аспергиллезе (у пациентов, рефрактерных к другой терапии или не переносящих ее), а также при эзофагеальном и орофарингеальном кандидозе. В рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследованиях показана более высокая эффективность в лечении инвазивного кандидоза и кандидоза пищевода каспофунгина по сравнению с амфотерицином В, при этом выявлено достоверно меньшее количество нефротоксических и инфузионных реакций при использовании каспофунгина [29, 30].

Противопоказания к назначению каспофунгина – повышенная чувствительность к любому из компонентов лекарственного средства. нежелательные явления развиваются редко и включают в основном повышение температуры тела (5,7%), тошноту (3,9%), раздражение в местах введения препарата (флебиты и др. 5,7-13,6%), а также повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы (2,9%), эозинофилия (3,2%) и гипокалиемия (2,9%) [27, 28]. Отмечена хорошая переносимость лекарственного средства и у детей [31]. В связи с выявленным в исследовании на животных эмбриотоксическим эффектом в виде нарушения оксификации костной ткани назначение каспофунгина при беременности оправдано лишь тогда, когда потенциальная польза от его применения превышает риск развития эмбриотоксического действия [32].

Форма ЛС и Режим дозирования. Лиофилизированная субстанция каспофунгина ацетата для приготовления раствора по 50 мг и 70 мг.

Внутривенно, взрослые: при инвазивном кандидозе, аспергиллезе, эмпирической терапии – нагрузочная доза **70 мг/сут** в 1 введение, в последую-

щие дни **50 мг/сут** в 1 введение; при кандидозе пищевода или полости рта – **50 мг/сут** в 1 введение в первый и последующие дни.

Внутривенно, дети: (3 мес. -12 лет) нагрузочная доза **70 мг/м²/сут** в 1 введение, в последующие дни **50 мг/м²/сут** (но не более **70 мг/сут**).

Микафунгин (Микамин, Астеллас) – представитель класса эхинокан-динов, зарегистрированный в 2005 году. Как и у других представителей дан-ного класса антимикотиков механизмом действия является ингибирование синтеза 1,3-β-D-глюкана, важного компонента клеточной стенки грибов с де-стабилизацией структуры последней и в конечном итоге – к лизису клетки [33]. Микафунгин быстро распределяется в тканях после внутривенного вве-дения и имеют высокую степень связывания с белками плазмы (>99%), пре-имущественно с альбумином [34]. Не отмечено лекарственного взаимодей-ствия между микамицином и другими лекарственными средствами с высокой степенью связывания с белками (варфарин, диазепам, аспирин и метотрек-сан) Не отмечено лекарственного взаимодействия между микамицином и другими лекарственными средствами с высокой степенью связывания с бел-ками (варфарин, диазепам, аспирин и метотрексан) [35]. Период полувыведе-ния ($T_{1/2}$) составляет 10-17 часов, метаболизм в печени, но без значимого уча-стия системы цитохрома P₄₅₀ [36]. Микробиологическая активность метабо-литов низкая и в целом не влияет на эффективность препарата [37]. Профиль плазменной фармакокинетики у детей аналогичен таковому у взрослых [38]. Микафунгин одобрен для применения у взрослых и детей (включая детей в возрасте < 12 месяцев и недоношенных новорожденных).

Спектр активности: различные виды *Candida spp.* в том числе, рези-стентные к флуконазолу, *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.krusei* и *C.lusitaniae*. Фунгистатически действует на *Aspergillus spp.* Ми-кафунгин не активен в отношении *Cryptococcus spp.*, *Pseudallescheria spp.*, *Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.*, *Zygomycetes spp.* [39].

Показания к назначению - лечение инвазивного у детей (в.ч. новорож-денных), подростков <16 лет и взрослых; профилактика кандидоза у пациен-

тов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток или у пациентов, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов < 500 /мкл [40]; лечение кандидоза пищевода у пациентов, которым требуется внутривенное применение противогрибковых препаратов (взрослые и подростки > 16 лет) [41].

Противопоказания к назначению микафунгина - гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов или их непереносимость (непереносимость галактозы, недостаточность лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция). Применение микафунгина может сопровождаться значительным ухудшением функции печени, в отдельных случаях возможно развитие более тяжелой дисфункции печени (гепатит или печеночная недостаточность с летальным исходом. У пациентов в возрасте до 2 лет увеличен риск гепатотоксичности. Тяжелые реакции гиперчувствительности, включая анафилактический шок, наблюдались редко. Побочные нежелательные реакции: лейкопения, нейтропения, анемия, гипокалиемия, гипوماгнемия, гипокальциемия, головная боль, флебит (особенно у ВИЧ-инфицированных пациентов с периферическими катетерами), тошнота, рвота, диарея, боль в животе, сыпь, гипертермия, озноб.

Микафунгин следует применять во время беременности только после тщательной оценки соотношения риск/польза. Данных о проникновении в грудное молоко нет, решение о продолжении или прекращении грудного вскармливания или о продолжении/прекращении лечения микафунгином следует принимать в каждом конкретном случае.

Форма ЛС и Режим дозирования. Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 и 100 мг.

Внутривенно, взрослые и подростки > 16 лет с массой тела > 40 кг:
100 мг/сут (лечение инвазивного кандидоза), **150 мг/сут** (лечение кандидоза пищевода), **50 мг/сут** (профилактика кандидоза).

Внутривенно, взрослые и подростки > 16 лет с массой тела, < 40 кг:
2 мг/кг/сут (лечение инвазивного кандидоза), **3 мг/кг/сут** (лечение кандидо-

за пищевода), **1 мг/кг/сут** (профилактика кандидоза).

Внутривенно, дети и подростки < 16 лет с массой тела > 40 кг:

100 мг/сут (лечение инвазивного кандидоза), **50 мг/сут** (профилактика).

Внутривенно, дети и подростки < 16 лет с массой тела < 40 кг:

2 мг/кг/сут (лечение инвазивного кандидоза), **1 мг/кг/сут** (профилактика кандидоза).

Анидулафунгин (Эраксис, Pfizer) – новейший представитель класса эхинокандинов, появившийся в клинической практике в 2006 году, одобренный FDA. По ряду фармакокинетических характеристик анидулафунгин отличается от эхинокандинов – каспофунгина и микафунгина (табл. 1) [42].

Таблица 1. – Фармакокинетические характеристики эхинокандинов

Показатель	Анидулафунгин (Эраксис)	Каспофунгин (Кансидас)	Микафунгин (Микамин)
Объём распределения	33	14	10
Связывание с белками, %	99	96,5	99,5
Метаболизм	Неферментативная дегградация	Печень	Печень
T _{1/2} , ч	26,5	10	11-17
Нагрузочная доза	Да	Да	Нет
Коррекция дозы при почечной недостаточности	Нет	Нет	Нет
Коррекция дозы при печеночной недостаточности	Нет	Да (среднетяжелая)	нет
Субстрат для изоферментов цитохрома P450	нет	Слабый	Слабый
Лекарственные взаимодействия	Нет	Есть	Есть

Анидулафунгин имеет низкую абсорбцию при приеме внутрь, в связи с чем используется только внутривенно. Имеет линейную дозозависимую фармакокинетику с объёмом распределения 30-50 л, значительно превыша-

ющим данный показатель у других эхинокандинов. Анидулафунгин имеет самый длинный период полувыведения (больше 24 часов) [43]. Метаболизируется путем медленной неферментативной деградации (каспофунгин и микафунгин метаболизируются в печени) до неактивных метаболитов, которые выводятся через ЖКТ, в основном с желчью. В связи с отсутствием метаболизма анидулафунгина при участии печеночных ферментов нет и клинически значимых лекарственных взаимодействий при совместном использовании с субстратами, индукторами и/или ингибиторами ферментов системы цитохрома P450 [44]. Отсутствуют изменения в фармакокинетике у пациентов с различной степенью почечной и печеночной недостаточности, не требуется коррекции дозы у пациентов, находящихся на гемодиализе [45, 46]. Применение анидулафунгина показано только у пациентов в возрасте старше 18 лет. В младших возрастных группах применяется только в тех ситуациях, когда потенциальная польза превышает возможность риска терапии.

Спектр активности. Как представитель эхинокандинов, анидулафунгин обладает высокой фунгицидной активностью в отношении грибов рода *Candida spp.*, включая резистентные к азолам штаммы. Показатели активности *in vitro* эхинокандинов в отношении штаммов *Candida spp.* представлены в табл. 2. (определение чувствительности проводилось на основании протокола CLSI M27-A2).

Таблица 2 – Активность эхинокандинов в отношении *Candida spp.* [47]

Патоген	МПК _{50/90} мг/л		
	Каспофунгин	Микафунгин	Анидулафунгин
<i>Candida albicans</i>	0,12/0,25	0,03/0,06	0,015/0,06
<i>C.glabrata</i>	0,25/0,25	0,03/0,06	0,06/0,12
<i>C.parapsilosis</i>	0,5/1,0	1,0/2,0	2,0/2,0
<i>C.tropicalis</i>	0,12/0,25	0,06/0,06	0,03/0,06
<i>C.krusei</i>	0,5/0,5	0,12/0,25	0,06/0,12
<i>C.lusitaniae</i>	0,5/0,5	0,12/0,25	0,5/0,5
<i>C.dubliniensis</i>	0,25/0,25	0,06/0,12	0,06/0,12

Спектр активности анидулафунгина включает подавляющее большинство штаммов *Candida spp.*, включая: *Candida albicans*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.krusei*, *C.tropicalis*, *C.dubliniensis*, *C.lusitaniae*, *C.quillermontii*. Активность не зависит от устойчивости к другим классам антигрибковых средств, и в частности, к флуконазолу. Анидулафунгин сохраняет высокую активность (в отличие от флуконазола) в отношении штаммов *Candida spp.*, образующих биопленку, в первую очередь *C.albicans*, *C.parapsilosis* и *C.tropicalis* [48]. Не активен (как и другие эхинокандины) в отношении *Cryptococcus neoformans* и возбудителей зигомикозов.

Показания к назначению - кандидемия и инвазивный кандидоз, а также орофарингиальный кандидоз и кандидоз пищевода у взрослых [49, 50, 51]. Учитывая эффективность, безопасность и переносимость анидулафунгин занимает достойное место при лечении кандидемии и инвазивного кандидоза у онкогематологических пациентов и пациентов ОИТР, поскольку, помимо положительных свойств эхинокандинов, он не вступает в лекарственное взаимодействие, показан для использования у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью.

Эффективность и безопасность использования анидулафунгина для лечения кандидемии и инвазивного кандидоза у пациентов ОИТР была доказана в открытом проспективном многоцентровом клиническом исследовании, результаты которого были опубликованы в 2012 году [52]. В исследование были включены самые тяжелые пациенты ОИТР: после абдоминальных операций, с солидными опухолями, с почечной и печеночной недостаточностью, после пересадки органов и с нейтропенией, в возрасте старше 65 лет. Пациенты получали внутривенно анидулафунгин в первые сутки 200 мг, в последующем по 100 мг в сутки с возможным переходом на флуконазол или вориконазол перорально. Совокупный клинический и микробиологический ответ в конце всей терапии был получен у 69,5% пациентов, в конце внутривенной терапии - у 70,7%, через 2 недели - у 60,2% и через 6 недель после терапии - у 50,5% пациентов. Наибольший клинический и микробиологический эффект

отмечен у пациентов с печеночной недостаточностью (72 и 84% соответственно), почечной недостаточностью (75,9 и 78,7%) и солидными опухолями (75,6 и 76,2%). Совокупная эффективность отмечена у 74,4% инфекций, вызванных *C.albicans* , у 68,2% при *C.glabrata*, 66,7 % при *C.parapsilosis*.

Эффективность анидулафунгина была подтверждена в исследовании, в которое были включены пациенты с орофарингиальным кандидозом и/или кандидозом пищевода в течение 1 месяца после 14-дневного лечения флуконазолом (200 мг/сут) или вориконазолом. Клиническая эффективность составила 94% при орофарингиальном кандидозе и 92% при кандидозе пищевода, эндоскопическая эффективность – 95% [53].

Противопоказания к назначению анидулафунгин – повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, редкая наследственная форма непереносимости фруктозы, Повышенная чувствительность к другим лекарственным средствам класса эхинокандинов. Анидулафунгин у беременных используется только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Из нежелательных лекарственных реакций возможны сыпь, крапивница, зуд, одышка, гипотензия, повышение печеночных трансаминаз, тромбоцитопения, гипокалиемия, тошнота, рвота, запор, повышение температуры тела [51, 54, 55]. В исследовании Reboli A.C. ни у одного из 86 пациентов с трансплантацией органов, получавших анидулафунгин с профилактической или терапевтической целью, не потребовалась отмена терапии анидулафунгином в связи с развитием каких-нибудь нежелательных реакций [51].

Форма ЛС и Режим дозирования. 100 мг лиофилизата во флаконе 30 мл.

Внутривенно, взрослые: в первые сутки ударная доза анидулафунгина **200 мг/сут**, скорость инфузии не должна превышать 1,1 мг/мин, минимальная продолжительность инфузии – 90 мин., в последующие дни по 100 мг/сут. (при кандидемии и инвазивном кандидозе). При кандидозе пищевода в первые сутки однократно **100 мг**, в последующие по **50 мг/сут**. Продолжи-

тельность лечения анидулафунгином зависит от клинического ответа и составляет, как минимум, 14 дней и не менее 7 дней после исчезновения симптомов инфекции [56].

Антимикотики класса полиенов

Простой амфотерицин В (АмВ) – полиеновый антимикотик, механизм действия которого заключается в связывании с эргостеролом цитоплазматической мембраны грибов, приводящим к нарушению ее проницаемости и последующей их гибели. Плохо проникает через ГЭБ, создает низкую концентрацию в СМЖ и моче. Возможно лекарственное взаимодействие.

Спектр активности: различные виды возбудителей микозов, в том числе *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *C.neoformans*. Чувствительность возбудителей зигомикозов снижена. К амфотерицину В резистентны *C.lusitaniae*, отдельные виды аспергилл, *Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.* и др. Возможна перекрестная резистентность *Candida spp.* к амфотерицину и азолам.

Показания к назначению простого амфотерицина В - как альтернативное средство (средство глубокого резерва) для лечения инвазивного кандидоза при отсутствии других антимикотиков и/или их непереносимости, а также для эмпирической антифунгальной терапии, а также антимикотик выбора для терапии криптококкового менингита. Несмотря на достаточно широкий спектр активности и низкий риск развития вторичной резистентности среди грибов рода *Candida spp.*, профиль безопасности не позволяет использовать данный препарат у пациентов ОИТР в связи с высоким риском развития нежелательных реакций.

Противопоказания к назначению амфотерицина В – выраженные нарушения функции почек и печени. Нежелательные реакции – лихорадка, озноб, нарушения сердечного ритма, гипотензия, респираторный дистресс-синдром, тубулярный ацидоз, почечная недостаточность [57, 58]. Для уменьшения температурной реакции и потрясающего озноба пациента предварительно назначаются антипиретики, антигистаминные, противорвотные. Для предотвращения гиперкалиемии и аритмии суточную дозу средства сле-

дует вводить в течение 2-6 часов [59]. Нельзя вводить одновременно с лейкоцитарной массой, так как может усиливаться легочная токсичность [60]. Риск нефротоксичности снижается при внутривенном введении адекватных объемов инфузионных сред [61].

Форма ЛС и Режим дозирования. Порошок для инфузий 0,05 г во флаконе.

Внутривенно, взрослые и дети: **0,3-1,5 мг/кг/сут** разводится в 5% растворе глюкозы и вводится со скоростью 0,2-0,4 мг/кг/ч.

Липосомальный АмВ и липидный комплекс АмВ – липидные формы АмВ не отличаются от обычного АмВ по спектру активности и имеют с ним сопоставимую эффективность. В меньшей степени приводят к нефротоксичности и инфузионным реакциям, хотя последние все же регистрируются достаточно часто (у 10-40% пациентов).

Показания к назначению липосомального амфотерицина В - в качестве средства второй линии или «терапии спасения» для лечения инвазивного кандидоза, вызванного штаммами грибов рода *Candida spp.*, у пациентов с почечной недостаточностью, при неэффективности стандартных средств, их нефротоксичности или наличии некупируемых выраженных инфузионных реакций.

Форма ЛС и Режим дозирования. Концентрат 5мг/мл во флаконе для приготовления инфузионного раствора.

Внутривенно, взрослые и дети: **3-5 мг/кг/сут.**

Антимикотики класса аллиламинов (тербинафин), флюоропиримидинов (флюцитозин) и гризеофульвин имеют ограниченное применение в ОИТР или не зарегистрированы в Республике Беларусь.

Литература

1. Nivoix Y., Ubeaud-Sequier G., Engel P. et al. Drug interactions of triazole antifungal agents in multimorbid patients and implications for patient care // *Curr Drug Metab.* – 2009, Vol.10. – P. 395-409.
2. Willems L., van der Greest R., de Beule K. Intraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics // *J Clin Pharm Ther.* – 2001, Vol. 26. – P. 159-169.
3. Meyer E., Schwab F., Gaztmeier R. et al. Antifungal use in intensive care units // *J Antimicrob Chemother.* – 2007, Vol. 60. – P. 619-624.
4. Phillips P., Shafran S., Garber G. et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients: Canadian Candidemia Study Group // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 1997, Vol. 16. – P. 337-345.
5. Toon S., Ross C.E., Gokal R., Rowland M. An assessment of the effects of impaired renal function and haemodialysis on the pharmacokinetics of fluconazole // *Br J Clin Pharmacol.* – 1990, Vol. 29. – P. 221-226.
6. Pfaller M., A., Diekema D. J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem // *Clin Microbiol Rev.* – 2007, Vol. 20. P. 133-163.
7. Pfaller M.A., Diekema D.J., Gibbs D.L. et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007 : 10.5- year analysis of susceptibilities of noncandidal yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing // *J Clin Microbiol.* – 2009, Vol. 47. – P. 117-123.
8. Walsh T. J., Denning D.W. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America // *Clin Infect Dis.* – 2008, Vol. 46. – P. 327-360.
9. Ostrosky-Zeichner L., Oude Lashof A.M., Kullberg B.J., Rex J.H. Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2003, Vol. 22. – P. 651-655.
10. Инструкция по медицинскому применению препарата «Вифенд». Согла-

совано МЗ РБ, приказ от 05.08.2010 г. №184.

11. Pascual A., Calandra T., Bolay S., Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes // Clin Infect Dis. – 2008, Vol. 46. – P. 201-211.
12. Schwartz S., Milatovic D., Thiel E. Successful treatment of cerebral aspergillosis with a novel triazole in a patient with acute leukemia // Br J Haematol. – 1997, Vol. 97. – P. 663-665.
13. O'Sullivan A., Pandya A., Papadopoulos G. et al. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among neutropenic patients in the United States // Value Health. – 2009, Jan 9.
14. Hof H. A new, broad-spectrum azole antifungal: posaconazole-mechanisms of action and resistance, spectrum of activity // Mycoses. – 2006, Vol. 49. – P.2-6.
15. Available at: <http://www.noxafil.com>.
16. National Comprehensive Cancer network. NCCN Practice Guidelines in Oncology: prevention and treatment of cancer-related infections. V.1.2008. Available at : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf.
17. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America // Clin Infect Dis. – 2008, Vol. 46. – P. 327-360.
18. Walsh T.J., Raad I., Patterson T.F. et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial // Clin Infect Dis. – 2007, Vol. 44. – P. 2-12.
19. Road I., I., Graybill J.R., Bustamante A.B et al/ safety of longterm oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections // Clin Infect Dis. – 2006, Vol. 42. – P. 1726-1734.
20. Eschenauer G., Depestel D.D., Carver P.L. Comparison of echinocandin antifungals // The Clic Risk Manag. – 2007, Vol. 3. – P. 71-97.

21. Liu J., Balasubramanian M. 1,3- β -glucan synthase: a useful target for antifungal drugs // *Curr Drug Targets Infect Disord.* – 2001, Vol. 1. – P. 159-169.
22. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D. et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America // *Clin Infect Dis.* – 2009, Vol. 48. P. 503-535.
23. ESCMID diagnostic and management guideline for Candida disease 2011. // Available at www.escmid.org.
24. Bennet J.E. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia // *N Engl J Med.* – 2006, Vol. 355. –P. 1154-1159.
25. Sobel J.D., Revankar S.G. Echinocandins: first choice of first-line therapy for invasive candidiasis? // *N Engl J Med.* – 2007, Vol. 356. – P. 2525-2526.
26. Denning D.W. Echinocandins: a new class of antifungal // *J Antimicrob Chemother.* – 2002, Vol. 49. – P. 889-891.
27. Rybowicz J., Gurk-Turner C. Caspofungin: the first agent available in the echinocandin class of antifungals // *BUMC Proceedings.* – 2002, Vol. 15. – P. 97-99.
28. Pacetti S.A., Gelone S.P. Caspofungin acetat for treatment of invasive fungal infections // *Ann Pharmacother.* – 2003, Vol. 37. - P. 90-98.
29. Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C. Et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis // *N Engl J Med.* – 2002, Vol. 347. – P. 2020-2029.
30. Villanueva A., Arathoon E.G., Gotuzzo E. et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candida esophagitis // *Clin Infect Dis.* – 2001, Vol . 33. – P.1529-1535.
31. Walsh T.J., Adamson P.C., Seibel N.L. Pharmacokinetics of caspofungin in pediatric patients. *Proceedings of 42th ICAAC*; 2002 Sep 27030; San Diego, USA. M-896.
32. Cancidas leaflet. Inc. Available from: <http://www.cancidas.com>.
33. Marchetti O, Cordonnier C., Calandra T. Empirical antifungal therapy in neutropaenic cancer patients with persistent fever // *Eur J Cancer.* – 2007, Vol. 5.

– P. 32-42.

34. MYCAMINE for injection. Summary of product characteristics/ Astellas Pharma Europe Ltd., September 2008.
35. Prentice A., G., Glasmacher A., Hobson R.P. et al. British Committee for Standards in haematology. Guidelines on the management of invasive fungal infection during therapy for haematological malignancy /British Society for haematology, 2008.
36. Pachon J., Cisneros J.M., Collado- Romacho A.R. et al. Treatment of invasive fungal infections. 2005. Andalusian infectious disease society // *Emerg Infect Microbiol Clin.* – 2006, Vol. 24. – P. 254-263.
37. Tabata K., Katashima M., Kawamura A. et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of micafungin in Japanese patients with deep-seated mycosis // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* – 2006, Vol. 31. – P. 123-128.
38. Freire A., Arrieta A., Undre N. Pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients with invasive candidiasis and candidemia. Annual Meeting of the Pediatric Academic Societies. Honolulu, Hawaii, 2-6 May 2008, Poster 277.
39. Dannaoui E., Lortholary O., Raoux D. et al. Comparative in vitro activities of caspofungin and micafungin, determined using the method of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, against yeast isolates obtained in France in 2005-2006 // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2008, Vol. 52. – P. 778-781.
40. 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, Vol. 39. – P. 1407-1416.
41. Joseph J. M., Jain R., Danziger L.H. Micafungin : a new echinocandin antifungal // *Pharmacother.* – 2007, Vol. 27. – P. 53-67.
42. Веселов А.В. Анидулафунгин: краткий клинико-фармакологический обзор // *Клин микробиол и антимикроб химиотер.* – 2012, Том 14, № 3. – С.1-12.

43. Thye D., Shepherd B., White R.J. et al. Anidulafungin: a phase 1 study to identify the maximum tolerated dose in healthy volunteers (poster36). Presented at: 41st interscience Conference on Antimicrobial Agents, December 2001, Chicago.
44. Damle B.D., Dowell J.A., Walsky R.L. et al. In vitro and in vivo studies to characterize the clearance mechanism and potential cytochrome P450 interactions of anidulafungin // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2009, Vol. 53. – P. 1149-1156.
45. Dowell J.A., Stogniew M., Krause D., Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment // *J Clin Pharm.* – 2007, Vol. 47. – P. 461-470.
46. Burkhardt O., Kaefer V., Burhenne H., Kielstein J.T. Extended daily dialysis does not affect the pharmacokinetics of anidulafungin // *Int J Antimicrob Agents.* – 2009, Vol. 34. –P. 282-283.
47. Messer S.A., Jones R.N., Moet G.J. et al. Potency of anidulafungin compared to nine other antifungal agents tested against *Candida spp.*, *Cryptococcus* and *Aspergillus spp.*: results from the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program // *J Clin Microbiol.* – 2010, Vol. 48. – P. 2984-2987.
48. Pongracz J., Kristof K. Species distribution, biofilm production, and antifungal susceptibility of *Candida* blood-stream isolates at a university hospital // *Clin Microbiol Infect.* – 2012, Vol. 18 (Suppl.3): 175. Abstract #P.838.
49. Krause D.S., Reinhardt J., Vazquez J.A. et al/ Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2004, Vol. 48. – P. 2021-2024.
50. Pfaller M.A., Diekema D.J., Boyken L. et al. Effectiveness of anidulafungin in eradicating *Candida* species in invasive candidiasis // *Antimicrob Agent Chemother.* – 2005, Vol. 49. – P. 4795-4797.
51. Reboli A.C., Rotsztein C., Pappas P.G. et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis // *N Engl J Med.* – 2007, Vol. 356. – P. 2472-2482.

52. Ruhnke M., Paiva J., Meersseman W. et al. Anidulafungin for the treatment of candidemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients // *Clin Microbiol Infect.* – 2012, Vol. 18. – P. 680-687.
53. Vazquez J.A., Schranz J.A., Clark K. et al. A phase 2, open-label study of the safety and efficacy of intravenous anidulafungin as a treatment for azole-refractory mucosal candidiasis // *J Acqui Immune Defic Syndr.* – 2008, Vol. 48. – P. 304-309.
54. Krause D., Simjee A.E., van Rensburg C. et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis // *Clin Infect Dis.* – 2004, Vol. 39. – P. 770-775.
55. Aguado J., Varo E., Usetti P. et al. Safety of anidulafungin in solid organ transplant recipients // *Liver Traspl.* – 2012, Vol. 18. - P. 680-685.
56. Eraxis (anidulafungin) for injection. Prescribing information. Pfizer, New York, NY; 2010.
57. Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance // *J Antimicrob Chemother.* – 2002, Vol. 49. – P. 7-10.
58. Kleinberg M. What is the current and future status of conventional amphotericin B? // *Int J Antimicrob Agents.* – 2006, Vol. 27. – P. 12-16.
59. Barcia J.P. Hyperkalemia associated with rapid infusion of conventional and lipid complex formulations of amphotericin B // *Pharmacother.* – 1998, Vol. 18. – P. 874-876.
60. Wright D.G., Robichaud K.J., Pizzo P.A., Deisseroth A.B. Lethal pulmonary reactions associated with the combined use of amphotericin B and leukocyte transfusions // *N Engl J Med.* – 1981, Vol. 304. – P. 1185-1189.
61. Mayer J., Doubek M., Doubek J et al. Reduced nephrotoxicity of conventional amphotericin B therapy after minimal nephroprotective measures: animal experiments and clinical study // *J Infect Dis.* – 2002, Vol. 186. – P. 379-388.

Учебное издание

Илюкевич Георгий Владимирович

КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И РЕАНИМАЦИИ.
ЧАСТЬ III. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Г.В. Илюкевич

Подписано в печать 13. 06. 2014. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,50. Уч.- изд. л. 1,14. Тираж 100 экз. Заказ 107.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.