

Современные антифунгальные препараты в терапии нозокомиальных грибковых инфекций у онкологических больных

С. Д. МИТРОХИН, А. А. СОКОЛОВ

Городская клиническая онкологическая больница № 62, Москва

Modern Antifungals in Therapy of Nosocomial Mycosis in Oncologic Patients

S. D. MITROKHIN, A. A. SOKOLOV

Municipal Clinical Oncologic Hospital No. 62, Moscow

Проведено исследование по определению рационального позиционирования вориконазола в онкологическом стационаре и разработаны критерии его применения в алгоритмах терапии и профилактики нозокомиальных грибковых инфекций. В клиническое исследование было взято 50 больных с онкологической патологией, составивших две группы риска по развитию инвазивного кандидоза, одна из которых получала терапию флуконазолом (Дифлюкан), другая — вориконазолом (Вифенд). Определен спектр грибковой госпитальной флоры и изучена чувствительность 310 штаммов клинически значимых оппортунистических грибов. К амфотерицину В, флуконазолу и вориконазолу были чувствительны все штаммы *Candida albicans* и *C. tropicalis*, к итраконазолу — 79 и 50% штаммов соответственно. Среди штаммов *C. krusei* 67% были чувствительны к амфотерицину В, 50% — к флуконазолу, 100% — к вориконазолу и ни одного — к итраконазолу. По клинической эффективности вориконазол превосходил флуконазол и был сопоставим с амфотерицином В, превосходя его по значительно меньшему количеству побочных эффектов и по стоимости курса лечения грибковой инфекции. По мнению авторов, вориконазол должен рассматриваться как препарат первого ряда для антифунгальной терапии онкологических больных.

Ключевые слова: грибковые инфекции, онкологические больные, антифунгальные препараты, вориконазол.

Rational position of voriconazole in the treatment of oncologic inpatients was shown and the criteria of its use in the algorithms of the therapy and prophylaxis of nosocomial fungal infections were developed. The clinical trial enrolled 50 patients with oncologic pathologies. The patients were divided into two groups of possible invasive candidiasis risk. The patients of one group were treated with fluconazole (Diflucan) and those of the other group were treated with voriconazole (Vifend). The spectrum of the hospital fungal flora was determined and susceptibility of 310 clinically important opportunistic fungi was investigated. All the isolates of *Candida albicans* and *C. tropicalis* were susceptible to amphotericin B, fluconazole and voriconazole and 79 and 50% of the isolates were susceptible to itraconazole respectively. As for the *C. krusei* isolates, 67% was susceptible to amphotericin B, 50% was susceptible to fluconazole, 100% was susceptible to voriconazole and none of the strains was susceptible to itraconazole. By the clinical efficacy voriconazole was superior to fluconazole and comparable with amphotericin B, while superior to it by the number of the side effects and by the cost of the treatment course. It was concluded that voriconazole should be considered as the main agent in the antifungal therapy of oncologic patients.

Key words: fungal infections, oncologic patients, antifungals, voriconazole.

Введение

Нозокомиальные инфекции в последние годы привлекают к себе пристальное внимание врачей, что обусловлено их значительным ростом на фоне совершенствования технологии выхаживания, удлинения сроков пребывания больного в стационаре, применения современных терапевтических средств, изменения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Наиболее изученными с точки зрения эпидемиологии, клинических проявлений и особенностей терапии являются нозокомиальные инфекции, вызванные бактериальной флорой. Вместе с тем

повсеместно отмечается рост заболеваний, вызываемых клинически значимыми грибами, прежде всего *Candida* spp.

В США частота нозокомиальных инфекций, вызванных этими патогенами, увеличилась с 2% в 1980 г. до 5% в 1986—1989 гг. [1, 2]. В последующие годы этиологическая значимость грибов резко возросла, и в настоящее время грибы рода *Candida* занимают 4-е место среди микроорганизмов, выделяемых у больных в отделениях интенсивной терапии и больных хирургического профиля [1, 3].

Развитию нозокомиальных грибковых инфекций способствуют определенные факторы риска. Одни из них вызывают иммуносупрессию, другие способствуют развитию инфекционного процесса, а часть — действуют в комплексе. Им-

© С. Д. Митрохин, А. А. Соколов, 2011

Адрес для корреспонденции: 143423, Московская обл., Красногорский р-н, п/о Степановское. Городская клиническая онкологическая больница № 62

муносупрессия возникает на фоне применения глюкокортикоидных препаратов, химиотерапии, недостаточного питания, при наличии нейтропении, злокачественных опухолей и т.п. Развитию инфекционного процесса способствуют обширные ожоги, постоянные катетеры, наличие интубационной трубки и т.д. Большое значение имеет широкое и порой неоправданное использование антибиотиков широкого спектра действия, особенно на фоне кандидоносительства, что приводит к пролиферации грибов в желудочно-кишечном тракте [1, 2, 4].

Таким образом, к группе риска по развитию нозокомиальных грибковых инфекций следует отнести пациентов палат интенсивной терапии, онкогематологических, онкологических и ожоговых больных, а также больных после трансплантации органов и полостных операций [2, 3].

Этиопатогенез инвазивной грибковой инфекции. Инфицирование при нозокомиальных грибковых инфекциях происходит двумя путями: экзогенно и эндогенно. Экзогенный путь реализуется при массивной контаминации больного в условиях стационара.

Данные литературы [1, 2] указывают на интенсивную циркуляцию *Candida* spp. в стационарах, что выражается в высокой частоте носительства грибов среди персонала (до 45%), новорождённых детей (до 30%), а также в обследовании объектов окружающей среды (до 4%).

При определённых условиях (например, при массивной неадекватной антибиотикотерапии) возможна активация и эндогенной флоры, поскольку кандидоносительство является фактором риска для развития системной кандидозной инфекции. Транслокация грибов в системную циркуляцию из зева и желудочно-кишечного тракта является важным звеном в развитии микотической инфекции [2].

В упрощённом виде патогенез инвазивного кандидоза представляется следующим образом [1]:

- адгезия грибов и их колонизация на поверхности кожи и слизистых;
- инвазия в поверхностные слои покровных тканей с поражением сосудистой стенки;
- гематогенное (и лимфогенное?) распространение грибов (генерализация инфекционного процесса).

Клиническая картина и определение кандидозной инфекции. Клиническая характеристика кандидоза определяется глубиной поражения, локализацией и распространённостью инфекционного процесса [1].

По глубине поражения выделяют:

- поверхностный кандидоз с поражением слизистой оболочки полости рта, глотки, пищевода, толстой кишки, влагалища;

- поверхностный инвазивный кандидоз с распространением инфекции за пределы базальной мембраны, но без поражения паренхимы органов;

- глубокий кандидоз — поражение паренхимы внутренних органов и нервной системы.

При системном, генерализованном кандидозе поражение может захватывать один или несколько органов и систем.

Кандидемия — однократное выявление *Candida* spp. при посеве крови больного с повышением температуры тела выше 38°C или другими признаками системной воспалительной реакции [5].

Острый диссеминированный кандидоз — это кандидемия в сочетании с выявлением *Candida* spp. при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей (включая подкожную клетчатку) или выявление *Candida* spp. при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей двух и более локализаций [5].

Диагностика грибковой инфекции. Своевременный диагноз системного кандидоза представляет значительные трудности, поскольку клиническая симптоматика неспецифична.

Клинические и лабораторные признаки инвазивного кандидоза [1]:

- гипертермия, сохраняющаяся несмотря на применение адекватной антибактериальной терапии;

- гистологические признаки грибковой инфекции (микроскопия биосубстрата: соскоб слизистой оболочки, кожи, раневое отделяемое, мокрота, биоптат; определение активновегетирующих клеток и псевдомицелия);

- выделение грибов рода *Candida* из крови и других стерильных анатомических зон;

- многофокусная колонизация *Candida* (в различных анатомических зонах) у больных, имеющих факторы риска;

- выявление при томографическом или ультразвуковом обследовании образований, подозрительных в отношении грибкового поражения (лёгкие, печень, селезёнка);

- выявление грибкового эндофтальмита (экссудативное изменение сетчатки глаза желтого цвета);

- положительные серологические реакции.

Выявление кандидемии считается наиболее значимым диагностическим маркером инвазивного кандидоза и служит абсолютным показателем к проведению антифунгальной терапии [1, 5, 6]. Следует иметь в виду, что системный кандидоз может не сопровождаться кандидемией. Наиболее важным признаком диссеминированного кандидоза является грибковый эндофтальмит [1, 5]. Поэтому офтальмологическое обследование считается весьма значимым в комплексе диагностики и мониторинга больных имеющих факторы риска диссеминированной кандидозной инфек-

ции. Следует помнить, что кандидозный эндофталмит не является начальным признаком генерализации грибковой инфекции. Даже у больных с кандидемией поражение сетчатой оболочки выявляют лишь в 9—15% случаев [1].

Показано, что в 62% случаев острого диссеминированного кандидоза у больных развивается острый кандидозный миокардит с электрокардиографическими признаками ишемии миокарда и супервентрикулярной тахикардией [1].

Кандидозная пневмония редко носит первичный характер; как правило, инфицирование лёгких является результатом инвазивного диссеминированного кандидоза. При этом отсутствуют какие-либо специфические клинико-рентгенологические признаки и только трансбронхиальная биопсия и гистологическое исследование позволяют установить окончательный диагноз грибковой пневмонии [1]. Некоторые авторы считают, что даже при отсутствии гистологических данных выделение грибов из трахеобронхиального дерева при наличии клинико-инструментальных признаков воспаления лёгких и отсутствии положительного ответа на адекватную антибиотикотерапию является основанием для предположительного диагноза кандидозной пневмонии и показанием для эмпирической антифунгальной терапии, особенно у больных, имеющих факторы риска развития инвазивного кандидоза [1, 2].

Следует еще раз подчеркнуть, что диагностика грибковой инфекции, особенно у хирургических больных, представляет сложную задачу и базируется на сочетании неспецифических клинических признаков и данных микробиологического, гистологического, рентгенологического и серологического обследований.

В соответствии с требованиями протоколов оценки эффективности фунгицидных препаратов, критериями диагноза кандидозной инфекции у хирургических больных являются [1]:

- колонизация *Candida* — выделение *Candida* spp. из любого биологического материала (кроме гемокультуры) при отсутствии любых симптомов или признаков инфекционного процесса;
- кандидемия — положительная гемокультура с выделением *Candida* spp. В одном и более случаях;
- кандидозная уроинфекция — выделение более 10^5 колоний *Candida* spp. из 1 мл мочи или данные микроскопического исследования биоптата тканей мочевыводящих органов;
- интраабдоминальный кандидоз, включающий в себя:
 - интраабдоминальный кандидозный абсцесс, который диагностируют в случае выделения из гнойно-воспалительного очага *Candida* spp.;

- кандидозный перитонит, который подтверждается выделением грибов рода *Candida* из перитониального экссудата при лапоротомии или из дренажей брюшной полости.

В случаях смешанного бактериального и кандидозного перитонита *Candida* spp. рассматриваются как патоген только при одновременном выделении грибов из крови и перитониального экссудата или при повторном их выделении.

Хотелось бы еще раз остановиться на факторах риска развития системного кандидоза у хирургических больных, к которым без сомнения можно отнести и большую часть больных с онкологической патологией.

Особое значение для возникновения патологической колонизации *Candida* spp. и развития системного кандидоза у больных хирургического профиля имеет 4 группы факторов:

- тяжесть основного заболевания;
- применение антибиотиков широкого спектра действия;
- факторы, связанные с многокомпонентным инвазивным мониторингом и методами интенсивного лечения;
- факторы, обусловленные характером хирургического (онкологического) заболевания и оперативного вмешательства.

Выделение групп больных с высоким риском возникновения системного кандидоза позволяет не только обеспечить более высокий и целенаправленный уровень клинико-лабораторного мониторинга, но и своевременно начать «упреждающую» антифунгальную терапию (профилактику). Кроме того, выделение факторов риска системного кандидоза позволяет рационально относиться к применению фунгицидных препаратов и устранить порочную практику их назначения каждому больному, получающему антибиотики (по принципу «горсть нистатина на ампулу пенициллина») [1].

Профилактика и лечение кандидозной инфекции. Арсенал антимикотических препаратов, используемых в лечении инвазивных микозов, невелик: это — амфотерицин В, флуконазол, итраконазол, флюцитозин, липосомальный амфотерицин В. Наиболее широко в антимикотической терапии используют два препарата — амфотерицин В и флуконазол [1—8].

Ограниченное число антимикотических препаратов, которые к тому же зачастую назначаются по неоправданно завышенным показаниям и бесконтрольно, привело к тому, что в настоящее время растет частота штаммов грибов, резистентных к системным антимикотическим препаратам, в том числе и к амфотерицину В [6, 7].

В этих условиях появление в клинической практике новых антимикотических препаратов, активных в отношении большинства госпиталь-

ных штаммов клинически значимых грибов, представляет огромный интерес для клиницистов. Одним из таких препаратов является вориконазол, относящийся к новым противогрибковым препаратам из группы триазолов, с широким спектром действия [9]. Вориконазол высокоэффективен в лечении инвазивного аспергиллёза, превзойдя по эффективности амфотерицин В [10], и стал международным золотым стандартом терапии инвазивного аспергиллёза [11, 12].

В декабре 2004 г. вориконазол получил одобрение FDA для применения при кандидемии у пациентов без нейтропении, а также при диссеминированных кандидозных инфекциях кожи, абдоминальной полости, жёлчного пузыря, почек и раневой инфекции, вызванных грибами рода *Candida* [13].

Цель настоящего исследования — определение рационального позиционирования вориконазола в онкологическом стационаре и разработка критериев его применения в алгоритмах терапии и профилактики нозокомиальной инфекции, действующих в нашей больнице.

Материал и методы

Данная работа проводилась в течение 2008—2009 гг. и состояла из двух частей — микробиологической и клинической.

Микробиологические исследования позволили нам определить спектр грибковой госпитальной флоры в каждом из клинических отделений больницы и изучить её чувствительность ко всему арсеналу антимикотических препаратов, за исключением флюцитозина. В исследование включались штаммы клинически значимых грибов.

Посев клинического материала проводился по общепринятой международной схеме [14]. Идентификацию выделенных дрожжевых грибов осуществляли с использованием тест-системы «Ауксоколор» фирмы БИО-РАД Лаборатори (США). Исследование чувствительности проводили с использованием тест-системы «Фунгитест» той же фирмы.

В качестве контроля использовался тест-штамм *Candida albicans* ATCC 10231. Всего было исследовано 310 штаммов оппортунистических грибов

Клиническая часть проведённого исследования заключалась в отборе пациентов с клинико-лабораторными признаками патологической колонизации *Candida* spp. и высоким риском развития генерализованного инвазивного кандидоза.

Всего в исследование было взято 50 больных с онкологической патологией головы, шеи, пищевода и нижних дыхательных путей, которые составили группы риска по развитию инвазивного кандидоза. Из них было сформировано две группы: опытная и сравнения. В группе сравнения, в случае доказанной грибковой инфекции, проводилась стандартная антифунгальная терапия [2] флуконазолом (Дифлюкан). В опытной группе при аналогичной ситуации антифунгальная терапия проводилась вориконазолом (Вифенд).

У всех больных до и после окончания курса антифунгальной терапии проводилось микробиологическое исследование различного клинического материала: мокроты, бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), плевральной жидкости, слизистой трахеи, ротоглотки, мазков из раны, трахеостомической трубки. Необходимое микробиологическое исследование образцов крови у этих пациентов, к нашему сожалению, осталось за пределами рутинного лабораторного анализа.

Эффективность антифунгальной терапии оценивали по стандартным критериям в соответствии с международными требованиями [15]. Положительной клинической эффективностью мы считали случаи выздоровления и улучшения; другие критерии свидетельствовали о неэффективности терапии. Положительной микробиологической эффективностью считались случаи элиминации и предполагаемой элиминации; другие микробиологические критерии свидетельствовали о неэффективности терапии.

Результаты и обсуждение

Результаты проведённого нами микробиологического мониторинга представлены в табл. 1—3.

В табл. 1 представлены источники выделения госпитальных штаммов грибов от больных с нозокомиальной микотической инфекцией.

Как видно из данных табл. 1, основным клиническим материалом, из которого выделялись

Таблица 1. Источники выделения клинически значимых грибов у больных с нозокомиальной инфекцией

Биологический материал	Количество образцов	
	абс.	%
Мокрота/БАЛ	132	43
Мазок со слизистой ротоглотки	89	29
Раневое отделяемое	74	24
Моча	9	3
Отделяемое влагалища	6	1
Всего	310	100

Таблица 2. Видовой состав грибов рода *Candida*, выделенных от онкологических больных с нозокомиальной инфекцией

Биологический материал	Количество штаммов	
	абс.	%
<i>Candida albicans</i>	146	47
<i>Candida tropicalis</i>	71	23
<i>Candida krusei</i>	53	17
<i>Candida glabrata</i>	28	9
<i>Candida kefyr</i>	6	2
<i>Candida sake</i>	6	2
Всего	310	100

Таблица 3. Чувствительность (в %) к антимикотикам грибковых патогенов

Антимикотики	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida krusei</i>
	S, %	S, %	S, %
Амфотерицин В	100	100	67
Флуконазол	100	100	50
Итраконазол	79	50	0
Вориконазол	100	100	100

Таблица 4. Статистические параметры обследуемых пациентов

Основное заболевание	Пол		Средний возраст, лет <i>M±m</i>	Количество	Форма микотической инфекции
	муж.	жен.			
Онкопатология головы и шеи	9	7	61±6	16	Кандидоз полости рта и глотки
Онкопатология пищевода	10	7	56±7	17	Кандидоз пищевода
Онкопатология нижних дыхательных путей	9	8	67±7	17	Кандидозная пневмония

Таблица 5. Режим дозирования и способ введения антимикотического препарата

Препарат	Способ введения	Дозировка	Курс лечения
Вориконазол (Вифенд)	Приём внутрь	200 мг каждые 12 ч	10 дней
Флуконазол (Дифлюкан)	Приём внутрь	400 мг каждые 24 ч	10 дней

Таблица 6. Клиническая и микробиологическая эффективность антифунгальных препаратов

Препарат	Клиническая эффективность, %	Микробиологический эффект, %
Вориконазол (Вифенд)	100	88
Флуконазол (Дифлюкан)	72	68

оппортунистические грибы, являлись отделяемое респираторного тракта (при пневмонии) и раневое отделяемое (при инфекции области хирургического вмешательства).

При микробиологическом исследовании из них было выделено 310 культур грибов рода *Candida*. В монокультуре грибы рода *Candida* были выделены в 145 случаях, в ассоциациях с бактериями в 165 случаях.

Видовой состав выделенных грибов рода *Candida* представлен в таблице 2.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, среди грибов рода *Candida* преобладали штаммы *Candida albicans* (47%); среди штаммов грибов *Candida non-albicans* — преобладали виды *C.tropicalis* и *C.krusei*, удельный вес которых в этой группе составлял 43 и 32% соответственно.

В табл. 3 представлены результаты мониторинга чувствительности выделенных грибковых патогенов к следующим антимикотикам: амфотерицину В, флуконазолу, итраконазолу и вориконазолу.

К амфотерицину В, флуконазолу и вориконазолу все штаммы грибов *C.albicans* были чувствительны, а вот к итраконазолу — только 79%. Выделенные от больных штаммы грибов вида *C.tropicalis* обладали 100% чувствительностью к амфотерицину В, флуконазолу и вориконазолу, а к итраконазолу таковых оказалось лишь 50%. Среди штаммов *C.krusei* 33% оказались устойчивыми к амфотерицину В, 50% — к флуконазолу, и все штаммы продемонстрировали свою устойчи-

вость к итраконазолу, при 100% чувствительности к вориконазолу.

Таким образом, лишь один препарат из изученных нами системных антимикотиков, а именно, вориконазол продемонстрировал 100% эффективность в отношении всех видов грибов рода *Candida*.

Проведя лабораторные исследования (*in vitro*) по устойчивости ведущей грибковой флоры к вориконазолу, мы приступили к изучению его эффективности *in vivo*.

Как уже говорилось выше, нами было обследовано и проведено лечение 50 больных с признаками грибковой нозокомиальной инфекции (табл. 4).

Все 50 больных предварительно были пролечены антибиотиками согласно действующим в больнице алгоритмам рациональной антимикробной химиотерапии нозокомиальной инфекции.

При отсутствии клинической эффективности стандартной антибактериальной терапии проводилось микробиологическое исследование и при выделении из 2 и более биосубстратов грибов рода *Candida* 25 больным опытной группы был назначен вориконазол (Вифенд, Pfizer), а 25 больным группы сравнения лечение нозокомиальной грибковой инфекции проводили флуконазолом (Дифлюкан, Pfizer). Дозы и способ введения указанных выше лекарственных препаратов указаны в табл. 5.

Результаты проведённого нами клинического мониторинга представлены в табл. 6.

Как видно из приведённых данных, клинический эффект от терапии препаратом Вифенд наблюдали у всех 25 больных, а микробиологический (элиминация возбудителя) — у 22 пациентов из опытной группы. Клинический эффект от терапии препаратом Дифлюкан наблюдали у 18 больных, а микробиологический — у 17 больных из группы сравнения.

Безопасность препарата Вифенд. Основным нежелательным лекарственным явлением у пациентов, получавших вориконазол, являлась тошнота (2 из 25 больных). Других нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, дыхательных путей и кожи мы не наблюдали.

Заключение

Проведённое нами исследование показало хорошую клиническую и микробиологическую эффективность нового антифунгального препарата из группы азолов — вориконазола в отношении штаммов дрожжевых грибов — этиологического агента нозокомиальной инфекции в онкологической клинике.

Как в проведённом нами исследовании, так и по данным литературы [8] было показано, что по клинической эффективности Вифенд превосхо-

дит Дифлюкан и сопоставим с Амфотерицином В, положительно отличаясь от него значительно меньшим количеством побочных эффектов и стоимостью курса лечения грибковой инфекции, что также имеет немаловажное значение при разработке оптимальной фармакоэкономической политики терапии грибковых госпитальных инфекций в онкологическом стационаре.

Проведённый микробиологический мониторинг показал, что в нашей клинике не было обнаружено госпитальных штаммов грибов рода *Candida*, устойчивых к вориконазолу. В то же время среди циркулирующих в стационаре штаммов *C.krusei* 33% оказались устойчивыми к амфотерицину В, 50% — к флуконазолу и все штаммы демонстрировали свою устойчивость к итраконазолу.

Что же касается вопроса рационального использования этого препарата в алгоритмах антимикробной терапии и профилактики нозокомиальной инфекции, то здесь важно соблюсти принцип «минимальной достаточности».

С этих позиций вориконазол должен рассматриваться как препарат первого ряда для антифунгальной терапии больных с новообразованиями, находящихся в блоке интенсивной терапии (БИТ), у которых имеется доказанная патологическая грибковая колонизация (инвазивный кандидоз).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Гельфанд Е. Б. Кандидозная инфекция в хирургии и интенсивной терапии. Инфекц антимикроб тер 2000; 2: 1: 24—30.
2. Клясова Г. А. Микотические инфекции: клиника, диагностика, лечение. Там же 2000; 2: 6: 184—189.
3. Heslet L., Mosgaard F., Tvede M. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine / J.-L. Vincent (Ed.). Berlin, 2001; 162—174.
4. Дмитриева Н. В., Петухова И. Н., Иванова Л. Ф. и др. Грибковые инфекции у больных с солидными опухолями и гемобластомами. Инфекц антимикроб тер 2001; 3: 3: 92—94.
5. Климко Н. Н. Диагностика и лечение кандидемии и острого диссеминированного кандидоза. Там же 2002; 4: 1: 14—18.
6. Rex J. H., Walsh T. J., Sobet J. D. Clinical Infectious Diseases. 2000; 30: 662—678.
7. Багирова Н. С., Дмитриева Н. В. Дрожжевые грибы: идентификация и резистентность к противогрибковым препаратам в онкогематологическом стационаре. Инфекц антимикроб тер 2001; 3: 6: 178—182.
8. Климко Н. Н. Инвазивные микозы: новые возможности лечения. Там же 2004; 6: 2: 71—76.
9. Pearson M. M., Rogers D., Cleary J. D., Chapman S. W. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. Ann Pharmacother 2003; 37: 420—432.
10. Herbrecht R., Denning D. W., Patterson T. F. et al. Voriconazole vs. Amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis, NEJM 2002; 347: 408—415.
11. Walsh T. J., Anaissie E. J., Denning D. W. et al. IDSA guideline: treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46: 327—360.
12. ECIL-2 antifungal therapy guidelines, 2007, <http://www.eortc.be/services/unit/idg/documents/06.Antifungaltherapy.pdf>.
13. Pfizer's Antifungal Medicine VFEND® Receives FDA approval for treatment of serious bloodstream infections caused by *Candida* in non-neutropenic patients.
14. Vandepitte J., Engbaek K., Piot P., Heuck C. С. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии / Пер. с англ. Женева. ВОЗ, 1994: 43-51, 117—118.
15. Европейское руководство по клинической оценке противомикробных средств. Под ред. Т. R. Beam, D. N. Gilbert, С. М. Kunin. Пер. с англ. Смоленск, 1996; 15—40.