

Систематический обзор профилактического и эмпирического использования противогрибковых препаратов у детей

А.С.Колбин¹, Н.П.Шабалов¹, Э.Г.Бойченко², О.И.Карпов³, Н.Н.Климко⁴

¹Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия;

²Детская городская больница №1, Санкт-Петербург;

³Институт фармакологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П.Павлова;

⁴Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

В обзоре проведен анализ имеющихся исследований по эффективности и безопасности применения антимикотиков у детей с профилактической и эмпирической целью. Выявлено, что к настоящему времени опубликовано 49 сообщений, посвященных различным аспектам использования антимикотиков у детей. При этом только 19 являются клиническими исследованиями по профилактике или эмпирической терапии инвазивного кандидоза у детей с различными проявлениями иммуносупрессии. Из них 7 представляют собой проспективные рандомизированные контролируемые исследования, 9 – проспективные описательные работы, в том числе – отдельных клинических случаев; 3 – ретроспективные описательные. Не обнаружено ни одного исследования у детей с Ia степенью надежности (в результате мета-анализа). Остается нерешенным вопрос о длительности использования системных антимикотиков с целью профилактики инвазивного кандидоза у детей с иммуносупрессией. Произведенный анализ показал, что эти препараты необходимо использовать длительно (не менее 2 нед) в периоды наиболее высокого риска развития инвазивного кандидоза.

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, профилактика, эмпирическая терапия, амфотерицин В, флуконазол, дети

A systematic review of preventive and empirical uses of antimycotic drugs in children

A.S.Kolbin¹, N.P.Shabalov¹, E.G.Boychenko², O.I.Karpov³, N.N.Klimko⁴

¹St.Petersburg State Pediatric Medical Academy;

²Municipal Children's Hospital No 1, St.Petersburg;

³Institute of Pharmacology of I.P.Pavlov St.Petersburg State Medical University;

⁴Medical Academy of Post-Graduate Education, St.Petersburg

The review analyses available research works on the efficacy and safety of using antimycotics in children for preventive and empirical purposes. It has been found that up to now 49 reports have been published dealing with various aspects of using antimycotics in children. Only 19 of them are clinical studies of preventive or empirical therapies of invasive candidiasis in children with various presentations of immunosuppression. Of them, 7 are prospective randomized controlled studies, 9 are prospective descriptive works including descriptions of specific clinical cases; 3 are retrospective-descriptive. No study with the Ia degree of validity (by way of meta-analysis) in children have been found. The problem of duration of the use of systemic antimycotics to prevent invasive candidiasis in immunosuppressed children remains unsolved. The authors' analysis shows that these drugs should be used for a long time (no less than 2 weeks) in periods of the highest risk of development of invasive candidiasis.

Key words: invasive candidiasis, prevention, empirical therapy, amphotericin B, fluconazole, children

Опportunистические инфекции, в том числе и грибковые, являются одним из наиболее частых осложнений у иммунокомпрометированных пациентов. При этом, по данным отечественных и зарубежных авторов, у детей с иммуносупрессией инвазивный кандидоз в 15–30% случаев является непосредственной причиной смерти [1–3]. В связи с

этим, применение системных антимикотических средств у этой категории больных становится весьма актуальным. Чаще всего противогрибковые препараты используются в качестве средств профилактики инвазивного кандидоза или для эмпирической противoinфекционной терапии [4, 5].

Однако данные об эффективности использования системных противогрибковых препаратов у детей крайне ограничены, а единичные публикации по результатам их применения не всегда соответствуют принципам доказательной медицины.

Целью настоящего исследования явился анализ имеющейся литературы по эффективности и безопасности применения антимикотиков у детей.

Для корреспонденции:

Алексей Сергеевич Колбин, кандидат медицинских наук, доцент кафедры аллергологии и клинической фармакологии ФПК и ПП Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии
Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
Телефон: (812) 135-4981

Статья поступила 01.10.2005 г., принята к печати 28.07.2005 г.

Методы

Систематическому анализу были подвергнуты работы, касающиеся применения системных антимикотиков у детей. При исследовании мы, в основном, опирались на базу данных "MEDLINE" (с 1966 по июль 2004). Кроме того, анализ литературы проводили на основе данных General Meetings of the American Society for Microbiology (с 1990 по 2001 гг.), European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (с 1995 по 2001 гг.), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (опубликованных к июлю 2004 г.), An International Consensus (1997; 2002 гг.), The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (1994, 1999, 2001, 2003, 2004) и обзоров литературы. При поиске информации использовались следующие ключевые слова: random; control; blind; clinical trial; placebo; fungal; candidiasis; pediatric; children; infant вместе с amphotericin; ambisome; fluconazole; itraconazole.

Критерии включения в мета-анализ. В анализ вошли все клинические исследования по эффективности первичной профилактики инвазивного кандидоза и эмпирической противогрибковой терапии у детей с иммуносупрессией.

Критерии исключения из мета-анализа. В анализ не включены исследования по использованию антимикотиков у детей при орофарингеальном и вульвовагинальном кандидозах, также как сообщения о лечении доказанных форм инвазивного кандидоза. Не учитывались данные об эффективности применения антимикотиков у новорожденных и недоношенных детей.

Анализируемые данные. Для последующего систематического анализа в базу данных заносились следующие параметры клинических исследований: их дизайн, количество наблюдаемых пациентов, примененные лекарственные средства и показания к их использованию, доза в расчете на

мг/кг/сут, длительность приема препаратов, критерии их эффективности, частота нежелательных побочных реакций, смертность. Для оценки надежности доказательств полученной информации нами использовались категории, предложенные M.Eccles et al. (1998): Ia – результаты мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований; Ib – результаты одного такого исследования; IIa – результаты одного нерандомизированного контролируемого исследования; III – результаты описательного исследования (сравнительного типа или отдельных клинических случаев); IV – результаты отчета комитета экспертов или мнение известных специалистов [6].

Статистическая обработка. При статистической обработке полученных данных мы использовали значение вероятности (P-value), отношение шансов (odds ratios/OR) и доверительный интервал.

Результаты

К июню 2003 г. было опубликовано 49 сообщений, посвященных различным аспектам использования антимикотиков у детей. При этом только 19 представлены как клинические исследования по профилактике или эмпирической терапии инвазивного кандидоза у детей с различными проявлениями иммуносупрессии, в том числе 7 из них были проспективными рандомизированными контролируемыми исследованиями; 9 – проспективными описательными (сравнительного типа или наблюдения отдельного клинического случая); 3 – ретроспективными описательными [7–25]. В анализ не было включено 15 исследований с направленной терапией доказанных и вероятных форм инвазивных микозов. Необходимо также отметить, что 8 сообщений представлено в виде обзорных статей по применению системных антимикотиков [26–33]. Семь публикаций посвящены фармакокинетическим исследованиям противогрибковых препаратов у детей [34–40].

Анализ рандомизированных клинических исследований. Как было сказано, за период с 1990 по 2000 гг. было проведено 7 рандомизированных контролируемых клинических исследований у детей с иммуносупрессией, из которых только одно было с группой плацебо.

Как видно из табл. 1 и 2, рандомизированные исследования у детей с иммуносупрессией в основном проводились в группе онкогематологических и, реже, онкологических пациентов с нейтропенией. Общее число пациентов составило 1013 детей. Из представленных 7 рандомизированных исследований, в 5 показанием к назначению антимикотиков явилась первичная профилактика инвазивного кандидоза и только в 2 – эмпирическая противогрибковая терапия. Ос-

Таблица 1. Рандомизированные исследования у детей с иммуносупрессией

Авторы	Год	Страна	Группы пациентов	Количество пациентов
Caselli D. et al. [7]	1990	Италия	с гемобластозом	40
Schaison G. et al. [8]	1990	Франция	с гемобластозом	46
Benhamou E. et al. [9]	1991	Германия	реципиенты костного мозга	125
Ninane J. et al. [10]	1994	Бельгия	с гемобластозом и солидными опухолями	502
Groll A.H. et al. [11]	1997	Германия	с гемобластозом	50
Prentice H.G. et al. [12]	1997	Великобритания	с гемобластозом	204
Sandler E.S. et al. [13]	2000	США	с гемобластозом	46
всего				1013

Таблица 2. Показания к назначению и критерии эффективности использования системных антимикотиков в рандомизированных исследованиях у детей

Авторы	Показания к назначению системного антимикотика	Критерии эффективности
Caselli D. et al. [7]	первичная профилактика инвазивного кандидоза	уровень колонизации и частота инвазивного кандидоза
Schaison G. et al. [8]	первичная профилактика инвазивного кандидоза	уровень колонизации, частота инвазивного кандидоза и летальность
Benhamou E. et al. [9]	первичная профилактика инвазивного кандидоза	уровень колонизации и частота инвазивного кандидоза
Ninane J. et al. [10]	первичная профилактика инвазивного кандидоза	уровень колонизации и частота инвазивного кандидоза и нежелательные явления
Groll A.H. et al. [11]	первичная профилактика инвазивного кандидоза	уровень колонизации и частота инвазивного кандидоза и нежелательные явления
Prentice H.G. et al. [12]	эмпирическая противогрибковая терапия	купирование гипертермии / частота инвазивного микоза / нежелательные явления
Sandler E.S. et al. [13]	эмпирическая противогрибковая терапия	купирование гипертермии / нежелательные явления

Таблица 3. Характеристика использованных в рандомизированных исследованиях антимикотиков у детей

Авторы	Число пациентов (n = 1013)	Препараты	Средняя доза, мг/кг/сут	Средняя длительность, дни	Средняя эффективность, %
Caselli D. et al. [7]	40	кетоназол / итраконазол / амфотерицин В	нет данных	нет данных	нет данных
Schaison G. et al. [8]	46	флуконазол	3	10	85/72
Benhamou E. et al. [9]	125	кетоназол	нет данных	нет данных	47
Ninane J. et al. [10]	502	флуконазол / нистатин / амфотерицин В	3/50000 ME/25	27/29/29	84/80/82
Groll A.H. et al. [11]	50	флуконазол / нистатин	3/50000 ME	30	84/80
Prentice H.G. et al. [12]	204	амфоцил / амфотерицин В липосомальный / амфотерицин В липосомальный	1,0/1,0/3,0	3	51/64/63
Sandler E.S. et al. [13]	46	амфоцил / амфотерицин В	4,00,8	1414	69 /41

новными критериями эффективности первичной профилактики являлись: уменьшение частоты колонизации слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и частота развития инвазивного кандидоза на фоне приема системного антимикотика. В 4 исследованиях в качестве критериев эффективности регистрировалась также частота нежелательных реакций. В одном исследовании у 46 пациентов с гемобластомами оценивалось влияние первичной профилактики на летальность от инвазивного кандидоза [8].

В табл. 3 представлены лекарственные средства, использованные при проведении указанных рандомизированных исследований. Из табл. 3 следует, что наиболее часто применялся флуконазол. Разница по частоте использования других препаратов была статистически недостоверна. Средняя длительность использования флуконазола и амфотерицина В составляла 27 дней ($p < 0,05$). В исследовании, проведенном J.Ninane et al. (1994) средняя эффективность по снижению уровня колонизации между флуконазолом и нистатином не различается, однако по частоте развития инвазивного кандидоза различия достоверные, а именно 2,1 и 8,4%, соответственно ($p = 0,002$). Если суммировать опыт использования флуконазола у детей, то средняя эффективность его применения составляла 84% ($p < 0,05$). При сравнении флуконазола с амфотерицином В по соотношению шансов развития инвазивного кандидоза достоверного различия не обнаружено (OR 1,40; доверительный интервал 95% 1,31 – 1,51).

Таблица 4. Нерандомизированные исследования у детей с иммуносупрессией

Авторы	Год	Страна	Дизайн исследования
Besnard M. et al. [9]	1993	Италия	проспективное неконтролируемое
Cap J. et al. [11]	1993	Словакия	проспективное неконтролируемое
Cesaro S. et al. [13]	1993	Италия	проспективное неконтролируемое
Sajben P. et al. [40]	1993	Словакия	ретроспективное неконтролируемое
Emminger W. et al. [15]	1994	Австрия	проспективное контролируемое
Ringden O. et al. [38]	1994	Швеция	ретроспективное неконтролируемое
Ringden O. et al. [37]	1997	Швеция	проспективное неконтролируемое
Ritter J. et al. [39]	1997	Германия	проспективное неконтролируемое
Pasic S. et al. [34]	1997	Великобритания	проспективное неконтролируемое
Foot A.B. et al. [17]	1999	Великобритания	проспективное неконтролируемое
Krupova Y. et al. [26]	2000	Словакия	проспективное неконтролируемое
Uhlenbrock S. et al. [45]	2001	Германия	ретроспективное неконтролируемое

Таблица 5. Группы пациентов

Авторы	Группы пациентов	Количество пациентов
Besnard M. et al. [14]	реципиенты костного мозга	14
Cap J. et al. [15]	с гемобластомой	24
Cesaro S. et al. [16]	с гемобластомой	40
Sajben P. et al. [17]	с гемобластомой	79
Emminger W. et al. [18]	с гемобластомой	16
Ringden O. et al. [19]	реципиенты костного мозга	63
Ringden O. et al. [20]	реципиенты внутренних органов	61
Ritter J. et al. [21]	с гемобластомой и солидными опухолями	116
Pasic S. et al. [22]	реципиенты костного мозга	15
Foot A.B. et al. [23]	реципиенты костного мозга	47
Krupova Y. et al. [24]	с гемобластомой и солидными опухолями	35
Uhlenbrock S. et al. [25]	с гемобластомой и солидными опухолями	нет данных
всего		510

Анализ нерандомизированных клинических исследований. За период с 1993 по 2001 гг. было проведено 12 таких исследований по оценке эффективности использования системных антимикотиков у детей.

Как видно из табл. 4 и 5, по дизайну нерандомизированные исследования, в основном, были проспективными неконтролируемыми и проводились преимущественно в группе онкогематологических пациентов с нейтропенией. Общее количество пациентов – 510.

Из представленных 12 нерандомизированных исследований в шести показанием к назначению антимикотиков являлась первичная профилактика инвазивного кандидоза, в двух – эмпирическая антимикотическая терапия и в четырех – препараты использовали как в качестве профилактики, так и для эмпирической терапии (табл. 6). Чаще других использовали амфотерицин В липосомальный (в дозе 1,0–5,0 мг/кг в сут) и флуконазол (в дозе от 4,0 до 6,0 мг/кг в сут). Средняя длительность назначения препаратов составила 10 дней, а эффективность – 61% ($p < 0,05$).

Обсуждение

В последние годы возросла частота грибковых оппортунистических инфекций у больных с различными проявлениями иммуносупрессии. Учитывая высокую летальность от инвазивного кандидоза, эффективное и рациональное применение антимикотиков у этой категории больных является одним из определяющих моментов сопутствующей терапии [1, 3, 5, 41]. Однако эффективность использования противогрибковых препаратов не всегда соответствует принципам доказательной медицины и категориям надежности.

Основные положения концепции доказательной медицины были опубликованы в 1992 г. [42]. В основе их заложена

Таблица 6. Показания к назначению системных антимикотиков и параметры их использования в рандомизированных исследованиях

Авторы	Число пациентов (n = 510)	Показания к назначению	Препарат выбора	Доза, мг/кг/сут	Средняя длительность, дни
Besnard M. et al. [14]	14	эмпирическое лечение	амфотерицин В флуконазол	1,06,0	4
Cap J. et al. [15]	24	первичная профилактика	флуконазол	4,0	нет данных
Cesaro S. et al. [16]	40	первичная профилактика	флуконазол	5,0	нет данных
Sajben P. et al. [17]	79	первичная профилактика	флуконазол	нет данных	нет данных
Emminger W. et al. [18]	16	эмпирическое лечение	амотерицин В липосомальный. амфотерицин В	3,01,0	нет данных
Ringdon O. et al. [19]	63	профилактика/ эмпирическое лечение	амотерицин В липосомальный	1,0–2,1	10–14
Ringdon O. et al. [20]	61	профилактика/ эмпирическое лечение	амотерицин В липосомальный	1,0	14
Ritter J. et al. [21]	116	первичная профилактика	амотерицин В липосомальный	1,0	3
Pasic S. et al. [22]	15	профилактика/ эмпирическое лечение	амотерицин В липосомальный	5,0	25
Foot A.B. et al. [23]	47	первичная профилактика	итраконазол р-р	5,0	7
Krupova Y. et al. [24]	35	профилактика/ эмпирическое лечение	кетоназол	нет данных	нет данных
Uhlenbrock S. et al. [25]	нет данных	первичная профилактика	амотерицин В липосомальный	1,0	нет данных

идеология использования лучших и достоверных результатов клинических исследований. В настоящее время известно несколько видов исследований, основные характеристики которых изложены в отечественных и зарубежных руководствах [43]. Большинство авторов сходятся во мнении, что «золотым стандартом» являются рандомизированные плацебо-контролируемые исследования. При этом полученные результаты должны быть оценены с высокой степенью надежности. В настоящее время считается, что лучшим источником информации являются систематические обзоры, а точнее – количественный систематический обзор – мета-анализ результатов нескольких рандомизированных исследований [43–45].

В количественный систематический анализ доступной нам литературы не включены данные об эффективности профилактики или лечения орофарингеального кандидоза, так как для этой нозологической формы характерны свои специфические критерии ее оценки [46]. Нами не анализировались также данные по доказанным формам инвазивного кандидоза, так как критерии установления диагноза вариабельны и не у всех авторов соответствуют принципам доказательной медицины [41].

Проведенный нами анализ показал, что около 40% опубликованных клинических исследований являются контролируемые рандомизированными и соответствуют степени достоверности Ib. Однако, только в одном из них использовалось плацебо [9]. Ни одного исследования у детей со степенью надежности Ia (по результатам мета-анализа) не обнаружено. Большинство проанализированных нами данных можно отнести к III степени доказательности.

У детей проводятся в основном в группах онкогематологических больных, так же как и у взрослых, рандомизированные исследования по эффективности антимикотиков [47].

Основным показанием к использованию системных антимикотиков у детей была первичная профилактика инвазивного кандидоза. Наиболее часто препаратом выбора, как в рандомизированных, так и нерандомизированных исследованиях, являлся флуконазол. Главным критерием эффективности использования системных антимикотиков для первичной профилактики был уровень колонизации слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. В обеих группах исследований крайне мало представлена оценка нежелательных реакций. Влияние использования системного антимикотика на летальность от инвазивного кандидоза оценена лишь в одном рандомизированном исследовании [8].

При проведении анализа достоверного различия в эффективности первичной профилактики или эмпирической терапии между флуконазолом и амфотерицином В не зафиксировано. При этом обращает внимание более высокая клиническая и микробиологическая эффективность системных антимикотиков при проведении рандомизированных клинических исследований по сравнению с нерандомизированными. Это можно объяснить тем, что рандомизированные клинические исследования имеют ряд особенностей, а именно: выбор терапии сравнения производится экспертами; производится частая замена клинических показателей эффективности лабораторными; не учитывается влияние основного и сопутствующих заболеваний; при рандомизации, как правило, в группы не включаются пациенты с тяжелым течением основного заболевания.

Несмотря на достаточную изученность этого вопроса, остается актуальным вопрос дозирования системных антимикотиков у детей [35, 48]. Так, было показано, что объем распределения и клиренс флуконазола у детей выше, чем у взрослых. Это определяет более высокую рассчитываемую дозу системного триазола (в мг/кг/сут) у детей по сравнению со взрослыми, при той же кратности – 1 раз в сут. Ряд работ, посвященных изучению фармакокинетических параметров и безопасности флуконазола при различных проявлениях иммунодефицита у детей, показал, что иммунный статус не влияет на дозирование и кратность применения препарата [37, 38, 40].

Что касается амфотерицина В, то в конце 1980-х гг. были опубликованы данные двух крупных исследований фармакокинетики системного полиена у детей, которые показали, что у детей этот препарат должен использоваться в тех же дозировках, что и у взрослых [34, 37, 48]. Эти данные подтверждаются и последними исследованиями, проведенными С.Е.Натт et al. (2001) [39].

Для проведения эмпирической противогрибковой терапии оптимальным сроком является диапазон от 10 до 14 дней, как для амфотерицина В, так и для флуконазола.

У детей с иммуносупрессией одной из доминирующих позиций при выборе лекарственного средства является безопасность использования системных антимикотиков [48, 49]. Как уже сказано выше, проспективных клинических исследований по этой теме крайне мало. Достаточно крупное ретроспективное исследование по изучению нежелательных эффектов флуконазола было проведено V.A.Novelli et al. (1999) при анализе применения его у 562 детей [32]. Наибо-

лее частыми нежелательными реакциями были тошнота, рвота и диарея (7,7%). Профиль безопасности амфотерицина В в основном оценивался при проведении клинических исследований с липид-ассоциированными его формами. При этом обращает на себя внимание высокая частота гипокалиемии (до 40%), которую объясняют развитием почечно-канальцевого дистального ацидоза [12, 18, 22]. В то же время, целый ряд рандомизированных исследований по использованию липосомального амфотерицина В у детей показал низкую частоту нежелательных явлений (нефропатия – в пределах 8–11%).

По-прежнему не решен вопрос о длительности использования системных антимикотиков с целью профилактики инвазивного кандидоза у детей с иммуносупрессией. Систематический анализ литературы показал, что эти препараты необходимо использовать не менее 3 нед в периоды наиболее высокого риска развития инвазивного кандидоза. По-видимому, для рационализации применения противогрибковых препаратов необходимы локальные исследования по определению оптимальных сроков для конкретных клинических проявлений иммуносупрессии.

Таким образом, систематический обзор имеющейся литературы показал, что:

- первичная профилактика и эмпирическая терапия инвазивного кандидоза необходима прежде всего детям с высоким риском развития инвазивных микозов, а именно онкогематологическим пациентам и реципиентам костного мозга;
- первичная профилактика и эмпирическая терапия инвазивного кандидоза этим детям должна проводиться такими системными антимикотиками, как флуконазол или амфотерицин В (прежде всего, его липид-ассоциированными формами, в частности, липосомальным амфотерицином В);
- для проведения первичной профилактики и эмпирической терапии инвазивного кандидоза флуконазол рекомендуется использовать в дозе 6 мг/кг/сут, а амфотерицин В в дозе 0,8–1,0 мг/кг/сут.

Литература

1. Самочатова Е.В. Причины смерти, не связанные с резистентностью к лечению у детей с острыми лейкозами. Профилактика летальности. Тезисы Сателлитного симпозиума «Медико-экономические стандарты программной терапии острого лейкоза и депрессии кроветворения у детей и подростков». 2000; 15.
2. Pizzo P.A., Walsh T.J. Fungal infections in the pediatric cancer patient. *Semin Oncol* 1990; 17(Suppl. 6): 6–9.
3. Walsh T.J., Gonzalez C., Lyman C.A., et al. Invasive fungal infections in children: recent advances in diagnosis and treatment. *Adv Pediatr Infect Dis* 1996; 11: 187–290.
4. Клясова Г.А. Микотические инфекции у больных гемобластомами. *Проблемы гематологии* 1997; (1): 17–25.
5. Климко Н.Н. Диагностика и лечение инвазивных микозов у гематологических и онкологических больных. *Кашкинские чтения*. 1998; (1): 20–3.
6. Eccles M., Freemantle N., Mason J. North of England evidence based guidelines development project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. *BMJ* 1998; 316(7139): 1232–5.
7. Caselli D., Arico M., Michelone G., et al. Antifungal chemoprophylaxis in cancer children: a prospective randomized controlled study. *Microbiologica* 1990; 13: 347–51.
8. Schaison G., Baruchel A., Arlet G. Prevention of Gram-positive and *Candida albicans* infections using teicoplanin and fluconazole: a randomized study in neutropenic children. *Br J Haematol* 1990; 76(suppl. 2): 24–6.
9. Benhamou E., Hartmann O., Nogues C., et al. Does ketoconazole prevent fungal infection in children treated with high dose chemotherapy and bone marrow transplantation? Results of a randomized placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7: 127–31.
10. Ninane J. Multicentre Study Group. A multicentre study of fluconazole versus oral polyenes in the prevention of fungal infection in children with hematological or oncological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 330–7.
11. Groll A.H., Just-Nuebling G., Kurz M., et al. Fluconazole versus nystatin in the prevention of candida infections in children and adolescents undergoing remission induction or consolidation chemotherapy for cancer. *J Antimicrobial Chemother* 1997; 40: 855–62.
12. Prentice H.G., Hann I.M., Herbrecht R., et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997; 98: 711–8.
13. Sandler E.S., Mustafa M.M., Tkaczewski I., et al. Use of amphotericin B colloidal dispersion in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22(3): 242–6.
14. Besnard M., Hartmann O., Valteau-Couanet D., et al. Systemic *Candida* infection in pediatric BM autotransplantation: clinical signs, outcome and prognosis. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11: 465–70.
15. Cap J., Mojzesova A., Kayserova E., et al. Fluconazole in children: first experience with prophylaxis in chemotherapy-induced neutropenia in pediatric patients with cancer. *Chemotherapy* 1993; 39(6): 438–42.
16. Cesaro S., Rossetti F., Perilongo G., et al. Fluconazole prophylaxis and *Candida* fungemia in neutropenic children with malignancies. *Haematologica* 1993; 78(4): 249–51.
17. Sajben P., Minarik T., Tomasik E., et al. Fluconazol plus ofloxacin in prophylaxis of infections in patients with acute leukemia: a comparative study. *Support Care Cancer* 1993; 1(4): 214–6.
18. Emminger W., Graninger W., Emminger-Schmidmeier W., et al. Tolerance of high doses of amphotericin B by infusion of a liposomal formulation in children with cancer. *An Hematol* 1994; 68: 27–31.
19. Ringden O., Tollermer J., et al. High cure rate of invasive fungal infections in immunocompromised children using ambisome. *Transplant Proc* 1994; 25(1): 175–7.
20. Ringden O., Andstrom E.E., Remberger M., et al. Prophylaxis and therapy using liposomal amphotericin B (AmBisome) for invasive fungal infections in children undergoing organ or allogeneic bone-marrow transplantation. *Pediatr Transplant* 1997; 1(2): 124–9.
21. Ritter J., Ahlke E., Boos J., et al. Prophylactic use of liposomal amphotericin B in neutropenic children with malignancies and a high risk of invasive fungal infections. *29th Internat Soc Paed Oncol Istanbul* 1997.
22. Pasic S., Flannagan L., Cant A.J. Liposomal amphotericin B is safe in bone marrow transplantation for primary immunodeficiency. *Bone Marrow Transpl* 1997; 19: 1229–32.
23. Foot A.B., Veys P.A., Gibson B.E. Itraconazole oral solution as antifungal prophylaxis in children undergoing stem cell transplantation or intensive chemotherapy for haematological disorders. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24(10): 1089–93.
24. Krupova Y., Sejnova D., Dzatková J., et al. Prospective study on fungemia in children with cancer: analysis of 35 cases and comparison with 130 fungemias in adults. *Support Care Cancer* 2000; 8(5): 427–30.
25. Uhlenbrock S., Zimmermann M., Fegeler W., et al. Liposomal amphotericin B for prophylaxis of invasive fungal infections in high-risk paediatric patients with chemotherapy-related neutropenia: interim analysis of a prospective study. *Mycoses* 2001; 44(11–12): 455–63.
26. Graubner U.B., Boos J., Creutzig U., et al. Anti-infectious prophylaxis in pediatric oncology. Work group «Quality Assurance» of Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) *Klin Padiatr* 1999; 211(4): 347–52.
27. Groll A.H., Muller F.M., Piscitelli S.C., Walsh T.J. Lipid formulations of amphotericin B: clinical perspectives for the management of invasive fungal infections in children with cancer. *Klin Padiatr* 1998; 210(4): 264–73.
28. Groll A.H., Ritter J., Muller F.M. Prevention von Pilzinfektionen bei Kindern und Jugendlichen mit neoplastischen Erkrankungen. *Klin Padiatr* 2001; 213: A50–68.

29. Kato Y., Hoshi Y., Akatsuka J., Suzuki M. The effects of antifungal chemoprophylaxis and empiric therapy on invasive fungal infection in neutropenic children with malignant neoplasms. *Pediatr Hematol Oncol* 1995; 12(1): 1-18.
30. Kovacicova G., Hanzen J., Pisarcikova M., et al. Nosocomial fungemia due to amphotericin B-resistant *Candida* spp. in three pediatric patients after previous neurosurgery for brain tumors. *J Infect Chemother* 2001; 7(1): 45-8.
31. Lehrnbecher T., Groll A.H., Chanock S.J. Treatment of fungal infections in neutropenic children. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11(1): 47-55.
32. Novelli V., Holzel H. Safety and tolerability of fluconazole in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(8): 1955-60.
33. Tollemar J., Klingspor L., Ringden O. Liposomal amphotericin B (AmBisome) for fungal infections in immunocompromised adults and children. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(Suppl. 2): 68-79.
34. Benson J.M., Nahata M.C. Pharmacokinetics of amphotericin B in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(11): 1989-93.
35. Brammer K.W., Coates P.E. Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 325-9.
36. Koren G., Lau A., Klein J., et al. Pharmacokinetics and adverse effects of amphotericin B in infants and children. *J Pediatr* 1988; 113(3): 559-63.
37. Lee J.W., Seibel N.L., Amantea M., et al. Safety and pharmacokinetics of fluconazole in children with neoplastic diseases. *J Pediatr* 1992; 120: 987-93.
38. Nahata M.C., Brady M.T. Pharmacokinetics of fluconazole after oral administration in children with human immunodeficiency virus infection. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 291-3.
39. Nath C.E., McLachlan A.J., Shaw P.J., et al. Population pharmacokinetics of amphotericin B in children with malignant diseases. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(6): 671-80.
40. Seay R.E., Larson T.A., Toscano J.P., et al. Pharmacokinetics of fluconazole in immune-compromised children with leukemia or other hematologic diseases. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 52-8.
41. Ascioglu S., Rex J.H., Pauw B., et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an international consensus. *CID* 2002; 34: 7-14.
42. Evidence-based medicine working group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 258: 2420-5.
43. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. Под ред. Ю.Б.Белоусова. М., 2000: 223-60.
44. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998; 352.
45. Moher D., Cook D.J., Eastwood S., et al. for the QUOROM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 1999; 354: 1896-900.
46. Worthington H.V., Clarkson J.E., Eden O.B. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1 2003. Oxford: Update Software.
47. Gotzsche P.C., Johansen H.K. Meta-analysis of prophylactic or empirical antifungal treatment versus placebo or no treatment in patients with cancer complicated by neutropenia. *BMJ* 1997; 314: 1238-44.
48. Groll A.H., Walsh T.J. Fungal infections in the pediatric patient. In: Anaissie E.J., McGinnis M.R., Pfarrer M.A., editors. *Clinical mycology*. - 1 st ed. N.Y.: Churchill Livingstone, 2003; 417-42.
49. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 927.

Новый продукт



Представлено двумя вкусами,
молочный и медовый

мамил Плюс Молочко для детей старше года

Махи Q - максимум для
развития интеллекта ребенка



- Источник 15 витаминов и 12 минеральных веществ
Комплекс питательных веществ Махи Q благотворно влияет на физическое и интеллектуальное развитие ребенка
- Содержит докозагексаеновую кислоту (DHA), являющуюся строительным материалом для развития головного мозга и органов зрения малыша
- Содержит инулин - природный пребиотик, способствующий развитию полезной микрофлоры кишечника
- Содержит таурин, обеспечивающий полноценное развитие центральной нервной системы, сетчатки глаза, улучшающий усвоение жиров
- Содержит кальций и витамин D, участвующие в формировании костной ткани и зубов ребенка

INTERNATIONAL NUTRITION CO

Телефон горячей линии: (495) 903-9050 www.nti.ru