

## Клиническое наблюдение

А.С. Колбин<sup>1</sup>, М.А. Бразоль<sup>2</sup>, А.Л. Егоров<sup>2</sup>, А.Г. Баиндурашвили<sup>3</sup>, Н.Н. Климко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

<sup>2</sup> Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

# Успешное применение каспофунгина у ребенка первого года жизни с обширной ожоговой травмой, осложненной инвазивным кандидозом

В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ СТАЛИ ЗАНИМАТЬ ВАЖНОЕ МЕСТО В СТРУКТУРЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОБШИРНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ. ТАК, ЧАСТОТА ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА ДОСТИГАЕТ 30%. АТТРИБУТИВНАЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗАХ ОЧЕНЬ ВЫСОКА И СОСТАВЛЯЕТ 40–90%. В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ В РАСПОРЯЖЕНИИ ВРАЧЕЙ ПОЯВИЛИСЬ НОВЫЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА, ПОКАЗАВШИЕ В КОНТРОЛИРУЕМЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ У ВЗРОСЛЫХ ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ. АВТОРЫ ОПИСЫВАЮТ СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ЭФФЕКТИВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННОГО АНТИМИКОТИКА КАСПОФУНГИНА ПРИ ИНВАЗИВНОМ КАНДИДОЗЕ У РЕБЕНКА ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С ОБШИРНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ, А ТАКЖЕ ПРИВОДЯТ АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ. НА ОСНОВАНИИ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ И ЛИЧНОГО ОПЫТА АВТОРЫ РЕКОМЕНДУЮТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ КАСПОФУНГИН В ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА У ДЕТЕЙ С ОБШИРНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ, ОБШИРНАЯ ТЕРМИЧЕСКАЯ ТРАВМА, ДЕТИ, КАСПОФУНГИН.

102

### Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич,  
доктор медицинских наук,  
руководитель лаборатории  
клинической фармакологии  
медицинского факультета  
Санкт-Петербургского  
государственного университета  
Адрес: 199106, Санкт-Петербург,  
Васильевский остров, 21 линия, д. 8а,  
тел. (812) 326-0-326  
Статья поступила 04.03.2008 г.,  
принята к печати 27.10.2008 г.

В последние годы грибковые инфекции стали занимать одно из лидирующих мест в структуре инфекционных осложнений у детей с обширной термической травмой. Так, распространенность инвазивного кандидоза (ИК) у ожоговых пациентов достигает 20–30% [1–4]. К основным факторам риска ИК относят механизм ожога (прежде всего открытым пламенем), площадь поражения более 30% и глубину поражения [5, 6]. Атрибутивная летальность при ИК у детей с обширной термической травмой очень высока и достигает 40–90% [2, 3]. В настоящее время в распоряжении врачей появились новые противогрибковые средства, показавшие в исследованиях у взрослых высокую клинико-микробиологическую эффективность при лечении ИК [7]. К данным средствам относят и первый представитель группы эхинокандинов — каспофунгин. Тем не менее опыт использования каспофунгина в России у детей, в том числе и с обширной термической травмой, крайне ограничен. Цель настоящего исследования заключалась в анализе собственного опыта применения каспофунгина, а также данных литературы.

A.S. Kolbin<sup>1</sup>, M.A. Brazol<sup>2</sup>, A.L. Yegorov<sup>2</sup>,  
A.G. Bayindurashvili<sup>3</sup>, N.N. Klimko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy

<sup>2</sup> 1<sup>st</sup> Children's City Hospital, Saint Petersburg

<sup>3</sup> Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

## Successful application of caspofungin to an infant with a major burning injury complicated by intrusive candidosis

IN RECENT YEARS, THE MYCOTIC INFECTIONS HAVE BECOME TO TAKE AN IMPORTANT PLACE IN THE STRUCTURE OF THE INFECTIVE COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH A MAJOR BURNING INJURY. THUS, THE RATE OF INTRUSIVE CANDIDOSIS AMOUNTS TO 30%. IN THE EVENT OF THE INTRUSIVE MYCOSES, THE ATTRIBUTIVE MORTALITY IS VERY HIGH AND COMES TO 40 TO 90%. TODAY, THE DOCTORS HAVE NEW ANTIMYCOTIC MEDICATIONS AT THEIR DISPOSAL, WHICH HAVE PROVED TO BE HIGHLY EFFICIENT AND SAFE IN THE CONTROLLED CLINICAL STUDIES OF ADULTS. THE AUTHORS DESCRIBE THEIR OWN EXPERIENCE IN EFFICIENT APPLICATION OF CASPOFUNGIN, A MODERN ANTIMYCOTIC, TO FIGHT INTRUSIVE CANDIDOSIS OF AN INFANT WITH A MAJOR BURNING INJURY AND ANALYZE THE RELEVANT LITERATURE. BASED ON THE LITERARY DATA AND THEIR EXPERIENCE, THE AUTHORS RECOMMEND USING CASPOFUNGIN IN TREATMENT OF INTRUSIVE CANDIDOSIS IN CHILDREN WITH A MAJOR BURNING INJURY.

**KEY WORDS:** INTRUSIVE CANDIDOSIS, MAJOR BURNING INJURY, CHILDREN, CASPOFUNGIN.

Ниже представлено описание случая ИК у пациента с обширной термической травмой, получавшего лечение в ожоговом центре Детской городской больницы (ДГБ) № 1 Санкт-Петербурга. В связи с ИК ребенку было последовательно назначено лечение флуконазолом («Дифлюкан», Pfizer Int., LLC, США), дезоксихолатным комплексом амфотерицина В («Фунгизон», Bristol-Myers Squibb Company, США), каспофунгином («Кансидас», MERCK&Co., Inc., США). Для постановки диагноза ИК использовали клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Интернациональным консенсусом по диагностике инвазивных микозов у иммунокомпрометированных больных [8]. Клиническим критерием ИК была персистирующая на протяжении более 96 ч лихорадка, рефрактерная к назначению антибиотиков широкого спектра действия, микробиологическим — выделение *Candida spp.* при посеве крови. Согласно клиническим и микробиологическим критериям, был диагностирован доказанный ИК [фунгемия (выделение *Candida spp.* при посеве крови) у пациента с соответствующими клинико-лабораторными признаками инфекционного процесса, связанного с данным возбудителем (повышение температуры тела более 38°C или другие признаки генерализованной воспалительной реакции)] [8]. Определение чувствительности выделенных изолятов к флуконазолу проводили методом CLSI (протокол M44-P).

В связи с тем, что каспофунгин разрешен к применению у детей до 18 лет только по жизненным показаниям, до начала использования препарата локальным этическим комитетом ДГБ № 1 был проанализирован и утвержден Информированный листок испытуемого и Информированное согласие. Перед введением каспофунгина данные документы были подписаны опекунами ребенка.

Также мы провели анализ литературных данных по использованию каспофунгина для лечения ИК у детей. При исследовании мы использовали базы данных «Medline» (с 1980 по февраль 2007 г.) и «Cochrane Library» (февраль 2007 г.). Ключевыми словами для поиска были: *invasive candidiasis; children; caspofungin; burns.*

#### ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Оскар К., 4 мес, поступил в ожоговый центр ДГБ № 1 в конце декабря 2006 г. с диагнозом «термический ожог тела III–IVБ степени, площадь поражения тела 40%: лицо, голова, верхние и нижние конечности. Термоингаляционное поражение. Шок II степени, отравление угарным газом».

При поступлении состояние ребенка было крайне тяжелым. Из верхних дыхательных путей санировали копоть. Были поражены лицо, волосистая часть головы, шея, грудь, живот, руки и ноги. В области лица — плотный черный струп, выраженный отек тканей глаз и щек. Пациент был переведен на искусственную высокочастотную вентиляцию легких (ИВЛ), катетеризирован, начата симптоматическая (инотропная, инфузионная, обезболивающая) и антибактериальная (цефтриаксон и амикацин) терапия. Учитывая, что у ребенка были факторы риска ИК (площадь поражения тела более 40%) на 4-е сутки пребывания пациента в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии была начата профилактика грибковой инфекции флуконазолом в дозе 6 мг/кг/сут. После высева *C. albicans* из мочи доза была увеличена до 10 мг/кг/сут. Антимикотик вводили парентерально. На 8-е сутки от поступления больного в стационар был удален центральный венозный катетер и установлен катетер длительного стояния «Groshong».

С 10.01.07 г. у ребенка было отмечено ухудшение состояния — гипертермия до 39 °С с ознобом, увеличение частоты сердечных сокращений до 180 в минуту. При посеве

крови, мочи, отделяемого верхних дыхательных путей, а также материала с ожоговой поверхности повторно выделяли *C. albicans*. Выделенные изоляты *C. albicans* были чувствительны к флуконазолу *in vitro*. Была произведена смена противомикробной и противогрибковой терапии: назначили имипенем + циластатин, ванкомицин и амфотерицин В в дозе 1 мг/кг/сут. Несмотря на проводимое лечение, сохранялась гипертермия до 39–40°C, при посевах крови повторно выделяли *C. albicans*.

В связи с неэффективностью проводимого лечения 26.01.07 г. была произведена смена антимикотической терапии с амфотерицина В на каспофунгин в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> (15 мг/сут), из нижней полой вены был удален центральный венозный катетер длительного стояния «Groshong», дистальный фрагмент которого был подвергнут микологическому исследованию (грибов не выявили). В дальнейшем центральный венозный катетер длительного стояния «Groshong» был установлен в систему верхней полой вены. Через 2 сут от начала введения каспофунгина наступила стабилизация общего состояния больного, после чего была выполнена вторичная поздняя аутодермопластика на гранулирующие раны нижних конечностей и лица (7–8%). Трансплантаты прижились полностью.

С целью поиска очага инфекции провели ультразвуковое исследование печени, почек и селезенки, а также сердца. Очаговых изменений выявлено не было. Изменений эндокарда, а также клапанов сердца не выявили. На 4-е сутки применения каспофунгина лечение расценили как эффективное — гипертермия была купирована, при посевах крови, мочи и других биосубстратов *Candida spp.* не выявили. Продолжительность применения каспофунгина составила 16 дней, после чего была возобновлена терапия амфотерицином В в дозе 1 мг/кг/сут.

Таким образом, в рассматриваемом случае профилактическое применение флуконазола у ребенка с тяжелым обширным термическим поражением оказалось неэффективным — развился ИК. Лечение амфотерицином В также было неэффективным: сохранялись клинические признаки инфекции, при посеве крови, мочи, отделяемого верхних дыхательных путей и ожоговой раны многократно выделяли *C. albicans*. Причинами неэффективности флуконазола и амфотерицина В, возможно, были биопленки *Candida spp.* (образуются на поверхности внутрисосудистых или мочевых катетеров), наличие которых, впрочем, доказать не удалось. Назначение каспофунгина в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> оказало быстрый эффект — состояние ребенка стабилизировалось, что позволило продолжить хирургическое лечение обширного термического поражения. Осложнений системной антимикотической терапии (флуконазолом, амфотерицином В и каспофунгином) не зарегистрировано.

#### АНАЛИЗ ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ

Распространенность ИК у детей с обширной термической травмой достигает 30% [1–4]. Основным возбудителем ИК является *C. albicans* (60–75% случаев) [9, 10]. Атрибутивная летальность при ИК у детей с обширной термической травмой достигает 40–90% [2, 3]. Учитывая высокую частоту и атрибутивную летальность от ИК, весьма актуальна разработка эффективных и безопасных мер по профилактике и лечению грибковой инфекции.

По мнению некоторых авторов, применение местных антисептиков, содержащих, как правило, серебро, может предотвратить ИК. Было проведено несколько исследований [10–12], но ни одно из них не было рандомизированным контролируемым испытанием (РКИ). У данной категории больных существует практика назначения местных

противогрибковых средств (например, нистатина), предупреждающих колонизацию *Candida spp.* слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Тем не менее убедительные доказательства эффективности профилактического применения нистатина отсутствуют. В 1992 г. опубликованы данные 11-летнего опыта использования нистатина для профилактики ИК у больных с ожогами разной степени тяжести [13]. По мнению авторов, профилактическое применение нистатина было эффективным; однако это исследование не было рандомизированным, плацебо не применяли, поэтому его результаты следует отнести к низкой степени достоверности (III). Позднее были опубликованы данные другого крупного, но также нерандомизированного клинического исследования, показавшего неэффективность профилактического использования нистатина у пациентов с глубокими ожогами [14].

Исторически принято использовать методику селективной деконтаминации кишечника — подавления грамотрицательной условно-патогенной микробиоты кишечника при сохранении анаэробных микроорганизмов, обеспечивающих колонизационную резистентность. Для селективной деконтаминации кишечника часто применяют не только антибактериальные, но и противогрибковые средства (обычно неабсорбируемые в ЖКТ полиены). Убедительных данных о влиянии селективной деконтаминации кишечника на частоту ИК у пациентов с тяжелыми ожогами не получено. В 2001 г. было проведено РКИ эффективности селективной деконтаминации ЖКТ при тяжелых ожогах у детей [15]. В исследование было включено 22 ребенка, которые получали полимиксин в комбинации с тобрамицином и амфотерицином В. 12 пациентов составили контрольную группу. Эффективность оценивали по длительности госпитализации, микробиологическим данным, инфекционным осложнениям. Частота грибковой колонизации, которую определяли в ране, мокроте, слюне и кале в обеих группах была одинаковой, как и частота пневмонии, сепсиса и других инфекционных осложнений. Единственным «успехом» деконтаминации можно назвать уменьшение частоты диареи. Авторы сделали вывод о неэффективности селективной деконтаминации кишечника у данной категории больных.

Существует мнение, что понижение защитной способности организма после ожога — более важный фактор, определяющий тяжесть инфекционного процесса, чем вирулентность инфекционных агентов. Некоторые авторы считают коррекцию иммунного статуса больного основополагающим методом профилактики инфекции, в том числе и грибковой. Тем не менее результаты самого крупного европейского многоцентрового исследования (23 страны) профилактического использования интерферона гамма (100 мкг подкожно в течение 90 дней) у 260 больных с ожогами показали отсутствие профилактического эффекта в отношении грибковых и иных инфекций [16].

У иммунокомпрометированных больных широко применяют эмпирическую противоифекционную терапию. Результаты проведенного М.Н. Desai и соавт. (1987) исследования показали, что эмпирическое назначение амфотерицина В пациентам с термическими травмами снижает летальность с 60 до 14% [17]. Исследование не было рандомизированным, и в нем участвовало малое количество больных, в связи с чем полученные результаты нельзя считать убедительными с позиций доказательной медицины. Учитывая выраженные побочные эффекты амфотерицина В (гипокалиемия, гиперкреатинемия, гипертермия, озноб и др.), достаточно перспективным считают использование менее токсичных липидассоциированных форм амфотерицина В [18, 19]. Тем не менее,

мировой опыт по их использованию у пациентов с термическими травмами крайне ограничен. Мы обнаружили только одно сообщение, в котором 2 больных с глубокими ожогами получили липосомальный амфотерицин В с положительным эффектом [20].

Каспофунгин — первое применяемое в клинической практике лекарственное средство из новой группы противогрибковых препаратов — эхинокандинов [21]. Механизм действия эхинокандинов связан с блокадой синтеза  $\beta$ -1,3-D-глюкана — важного компонента наружной клеточной стенки гриба (у млекопитающих он отсутствует). *In vitro* каспофунгин оказывает фунгицидное действие на большинство *Candida spp.*, включая азолрезистентные формы, и фунгистатический эффект — против *Aspergillus spp.* [21, 22]. При изучении фармакокинетики на здоровых взрослых добровольцах было установлено, что в первый день применения каспофунгин следует вводить в дозе 70 мг/сут, а затем — 50 мг/сут [23]. Каспофунгин метаболизируется в печени. У пациентов с нарушением функции печени рекомендовано уменьшать дозу до 35 мг/сут. Фармакокинетические исследования у пациентов младше 18 лет не завершены. Так, М. Neely и соавт. (2003) провели фармакокинетическое исследование каспофунгина у 2 детей, перенесших трансплантацию печени [24]. Полученные данные схожи с фармакокинетическими показателями у взрослых [21]. Вместе с тем для окончательных рекомендаций проводят дополнительные исследования [25].

Клинические исследования каспофунгина у взрослых показали его высокую эффективность и безопасность. Каспофунгин считают препаратом первой линии при лечении кандидемии и диссеминированных форм ИК, а также при фебрильной нейтропении. Каспофунгин — средство резерва при лечении инвазивного аспергиллеза, а также при кандидозе полости рта и пищевода у пациентов со СПИДом [7].

По данным ряда наблюдений, каспофунгин активен в отношении кандидозных биопленок [26]. Известно, что грибковые биопленки обладают высокой резистентностью к традиционным антимикотикам, таким как амфотерицин В, флуконазол и флуцитозин.

Данные по клинической эффективности каспофунгина в педиатрии ограничены [27]. В исследовании, проведенном J. Franklin и соавт. (2003), установлена высокая эффективность и безопасность использования каспофунгина (в дозе 0,8–1,6 мг/кг/сут) у 25 детей в возрасте от 3 мес до 18 лет [28]. В России было проведено исследование эффективности и безопасности каспофунгина у 19 иммунокомпрометированных детей в возрасте 1 года — 17 лет [29]. Данное исследование также показало, что у детей разного возраста каспофунгин является эффективным и безопасным противогрибковым лекарственным средством как для эмпирического, так и для направленного лечения ИК и аспергиллеза. Согласно классификации надежности доказательств, проведенное исследование причисляют к категории III (результаты описательного исследования типа сравнительного), как и проведенные ранее исследования в Европе и США [30]. В то же время в отличие от самого крупного исследования, проведенного J. Franklin и соавт., отечественное исследование было проспективным, а не ретроспективным, все микозы были доказанными, кроме того, во всех случаях каспофунгин использовали в качестве монотерапии, а не в сочетании с другими антимикотиками. Кроме того, существует еще целый ряд описаний использования каспофунгина у детей — при инвазивном аспергиллезе; кандидозном эндокардите; а также в комбинации с липосомальным амфотери-

цином В, при зигомикозе [31–33]. К. Wertz и соавт. (2004) сообщили об эффективном применении каспофунгина при ИК у ребенка, ранее получавшем другие антимикотики [34]. Пока есть только единичные сообщения о применении каспофунгина у недоношенных новорожденных [35].

В связи с тем, что  $\beta$ -1,3-D-глюкан, на синтез которого действует каспофунгин, отсутствует у млекопитающих, применение каспофунгина редко сопровождается нежелательными явлениями [21]. Наиболее частые побочные эффекты препарата — лихорадка, кожная сыпь, зуд, фле-

бит, головная боль, дисфункция ЖКТ, анемия. Случаев отмены каспофунгина у детей из-за нежелательных явлений до настоящего времени отмечено не было. Так, при использовании каспофунгина у 25 детей, только у 3 пациентов были отмечены транзиторные побочные эффекты: гипокалиемия (у 3); гипербилирубинемия (у 2) и увеличение активности печеночных трансаминаз (у 1) [28].

Таким образом, на основании данных литературы, а также личного опыта авторы рекомендуют использовать каспофунгин в лечении ИК у детей с обширной термической травмой.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Spebar M., Pruitt B. Candidiasis in the burned patient // *J. Trauma*. — 1981. — V. 21, № 3. — P. 237–239.
- Ryan C., Schoenfeld D., Thorpe W. et al. Objective estimates of the probability of death from burn injuries // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — V. 338. — P. 362–366.
- Santucci S., Gobara S., Santos C. et al. Infections in a burn intensive care unit: experience of seven years // *J Hosp Infect.* — 2003. — V. 53, № 1. — P. 6–13.
- Колбин А.С. и др. Инвазивный кандидоз у детей с обширными термическими поражениями // *Детская хирургия*. — 2006. — № 4. — С. 45–49.
- Ekenna O., Sherertz R., Bingham H. Natural history of bloodstream infections in a burn patient population: the importance of candidemia // *Am. J. Infect. Control.* — 1993. — V. 21, № 4. — P. 189–195.
- Rodgers G., Mortensen J., Fisher M. et al. Predictors of infectious complications after burn injuries in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2000. — V. 19, № 10. — P. 990–995.
- The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-sixth edition) / D. Gilbert, R. Moellering, G. Epiopoulos, M. Sande [eds]. — USA, 2006.
- Ascioglu S., Rex J., Pauw B. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an international consensus // *CID*. — 2002. — V. 34. — P. 7–14.
- Beck-Sague C., Jarvis W. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980–1990. National Nosocomial Infections Surveillance System // *J. Infect. Dis.* — 1993. — V. 167, № 5. — P. 1247–1251.
- Wright J., Lam K., Hansen D. et al. Efficacy of topical silver against fungal burn wound pathogens // *Am. J. Infect. Control.* — 1999. — V. 27, № 4. — P. 344–350.
- Monafo W. An overview of infection control // *J. Trauma*. — 1979. — V. 19. — P. 879.
- Manson W., Klasen H., Sauer E. et al. Selective intestinal decontamination for prevention of wound colonization in severely burned patients: a retrospective analysis // *Burns*. — 1992. — V. 18. — P. 98–102.
- Desai M., Rutan R., Hegggers J. et al. Candida infection with and without nystatin prophylaxis. A 11-year experience with patients with burn injury // *Arch. Surg.* — 1992. — V. 127, № 2. — P. 159–162.
- Sheridan R., Weber J., Budkevich L. et al. Candidemia in the pediatric patient with burns // *J Burn Care Rehabil.* — 1995. — V. 16, № 4. — P. 440–443.
- Barret J., Jeschke M., Herndon D. Selective decontamination of the digestive tract in severely burned pediatric patients // *Burns*. — 2001. — V. 27, № 5. — P. 439–445.
- Wasserman D., Ioannovich J., Hinzmann R. et al. Interferon-gamma in the prevention of severe burn-related infections: a European phase III multicenter trial. The Severe Burns Study Group // *Crit Care Med.* — 1998. — V. 26, № 3. — P. 434–439.
- Desai M., Herndon D., Abston S. Candida infection in massively burned patients // *J. Trauma*. — 1987. — V. 27, № 10. — P. 1186–1188.
- Gauto A., Law E., Holder I. et al. Experience with amphotericin-B in the treatment of systemic candidiasis in burn patients // *Am. J. Surg.* — 1977. — V. 133, № 2. — P. 174–178.
- Колбин А.С., Шабалов Н.П. Безопасность антимикотиков в педиатрии // *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. — 2005. — Т. 2, № 3. — С. 56–62.
- Pallua N., Schneider W. Candida infection in the severely burned patient — a successful treatment concept with liposomal amphotericin B // *Unfallchirurg*. — 1992. — V. 95, № 12. — P. 641–643.
- Deresinski S., Stevens D. Caspofungin // *CID*. — 2003. — V. 36, № 11. — P. 1445–1457.
- Groll A., Walsh T. Caspofungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections // *Expert Opin. Investig. Drugs*. — 2001. — V. 10, № 8. — P. 1545–1558.
- Stone J., Holland S., Wickersham P. et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — V. 46, № 3. — P. 739–745.
- Neely M., Blumer J. Pharmacokinetic characteristics of caspofungin in two pediatric liver transplant patients // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* — 2003. — V. 64. — P. 127–136.
- Antachopoulos C., Walsh T. New agents for invasive mycoses in children // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2005. — V. 17, № 1. — P. 78–87.
- Bachmann S., VandeWalle K., Ramage G. et al. In vitro activity of caspofungin against *Candida albicans* biofilms // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — V. 46. — P. 3591–3596.
- Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Red Book: 2006 Report. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006.
- Franklin J., McCormick J., Flynn P. Retrospective study of the safety of caspofungin in immunocompromised pediatric patients // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003. — V. 22, № 8. — P. 747–749.
- Колбин А.С. и др. Эффективность и безопасность использования каспофунгина у детей с инвазивным микозом // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 193–200.
- 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. — V. 316, № 7139. — P. 1232–1235.
- Voitl P., Scheibenpflug C., Weber T. et al. Combined antifungal treatment of visceral mucormycosis with caspofungin and liposomal amphotericin B // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2002. — V. 21, № 8. — P. 632–634.
- Sallmann S., Heilmann A., Heinke F. et al. Caspofungin therapy for *Aspergillus* lung infection in a boy with chronic granulomatous disease // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003. — V. 22, № 2. — P. 199–200.
- Mrowczynski W., Wojtalik M. Caspofungin for *Candida* endocarditis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2004. — V. 23, № 4. — P. 372–376.
- Wertz K., Pretzlaff R. Caspofungin in a pediatric patient with persistent candidemia // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2004. — V. 5, № 2. — P. 181–183.
- Hesseling M., Weindling M., Neal T. First reported use of caspofungin in an extremely low-birth-weight neonate // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2003. — V. 14, № 3. — P. 209–212.