

УДК 616.992.28-053.2-085.282

Эффективность и безопасность использования каспофунгина у детей с инвазивными микозами

Н.Н. Климко¹, А.С. Колбин², А.О. Чугунов³, М.А. Масчан⁴,
Е.В. Скоробогатова⁴, Н.В. Чупова⁴, Б.В. Афанасьев⁵, Г.М. Телетаева⁶,
Э.В. Кумирова⁷, Т.Е. Таранушенко⁸, Г.Л. Менткевич⁹

¹ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, С.-Петербург

² Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, С.-Петербург

³ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

⁴ Республиканская детская клиническая больница, Москва

⁵ Центр трансплантации костного мозга, С.-Петербург

⁶ НИИ онкологии им. акад. Н.Н. Петрова, С.-Петербург

⁷ Детская республиканская клиническая больница Минздрава республики Татарстан, Казань

⁸ Детская клиническая больница, Красноярск

⁹ Российский онкологический научный центр им. акад. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В проспективное исследование было включено 19 детей (от 1 до 17 лет) с инвазивным микозом, имеющих различные проявления иммуносупрессии. Проведена оценка клинико-микологической эффективности и безопасности каспофунгина и анализ прямых затрат на лечение инвазивных микозов. Установлено, что у детей всех возрастных групп каспофунгин является эффективным и безо-

пасным противогрибковым лекарственным средством как для эмпирического, так и для направленного лечения инвазивного кандидоза и аспергиллеза. При анализе прямых затрат установлено, что наибольшие затраты при лечении инвазивных микозов приходятся на каспофунгин – от 86 до 93%.

Ключевые слова: инвазивные микозы, дети, каспофунгин, лечение, прямые затраты.

Efficacy and Safety of Caspofungin in Children with Invasive Fungal Infections

N.N. Klimko¹, A.S. Kolbin², A.O. Tchugunov³, M.A. Mastchan⁴, E.V. Skorobogatova⁴, N.V. Tchupova⁴,
B.V. Afanasiev⁵, G.M. Teletayeva⁶, E.V. Kumirova⁷, T.E. Taranushenko⁸, G.L. Mentkevich⁹

¹ Saint-Petersburg Medical Academy for Postgraduate Education, Saint-Petersburg

² Saint-Peterburg State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg

³ Research Institute of Emergency Care named under N.V. Sklifosovskiy, Moscow

⁴ Regional Child Clinical Hospital, Moscow

⁵ Bone Marrow Transplantation Center, Saint-Petersburg

⁶ Research Institute of Oncology named under N.N. Petrov, Saint-Petersburg

⁷ Regional Child Clinical Hospital, Kasan, Tatarstan

⁸ Child Clinical Hospital, Krasnoyarsk

⁹ Russian Scientific Oncology Center named under N.N. Blokhin, Moscow

The prospective study of 19 children (aged of 1 to 17 years) with invasive fungal infections and different forms of immunosuppression was conducted. Clinical and microbiological efficacy and safety of caspofungin, as well as analysis of direct costs of treatment of invasive fungal infections

were performed. Caspofungin is found to be efficacious and safe antifungal agent both for empirical and directed therapy of invasive candidiasis and aspergillosis in all age groups children. Analysis of direct costs showed that cost of caspofungin is a main component of direct costs in the treatment of invasive fungal infections (86 to 93%).

Key words: invasive fungal infections, children, caspofungin, treatment, direct costs.

Контактный адрес:

Николай Николаевич Климко

Тел.: (812) 510-36-10

Введение

У иммунокомпрометированных детей *инвазивные микозы* (ИМ) характеризуются высокой частотой возникновения (от 10 до 30%) и очень высокой атрибутивной летальностью (30–100%) [1, 2]. В последние годы в ряде клинических исследований была показана высокая эффективность и безопасность новых системных противогрибковых средств, однако подавляющее большинство данных исследований было проведено во взрослой популяции пациентов, в связи с чем их роль в педиатрии и неонатологии окончательно не ясна [3].

Каспофунгин – первый антимикотик из новой группы противогрибковых лекарственных средств – эхинокандинов. В исследованиях у взрослых показана высокая клинико-микробиологическая эффективность данного препарата на фоне низкой частоты нежелательных явлений [4]. В то же время, учитывая то, что к моменту регистрации каспофунгина не были завершены полноценные клинические испытания в педиатрической практике, каспофунгин у пациентов младше 18 лет используют только по жизненным показаниям [5].

В настоящее время у детей проходит целый ряд рандомизированных клинических исследований каспофунгина.

В России каспофунгин был зарегистрирован в 2003 году. До недавнего времени опыт по его применению у детей в России отсутствовал.

В задачи настоящего исследования входило: оценить клинико-микробиологическую эффектив-

ность применения каспофунгина у детей; оценить безопасность его применения у детей; провести клинико-экономическую оценку результатов применения каспофунгина у детей.

Материалы и методы исследования

В период с мая 2003 г. по февраль 2004 г. было проведено проспективное обследование 19 детей. Медиана возраста – 10 лет (от 1 до 17 лет); пол: мальчиков – 10; девочек – 9; медиана массы тела – 27 кг. Основные клинические диагнозы представлены в табл. 1.

Методика микологического обследования. Для постановки диагноза ИМ были использованы клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Международным консенсусом по диагностике ИМ у иммунокомпрометированных больных [6]. Согласно клиническим и микробиологическим критериям были выделены: доказанные *инвазивный кандидоз* (ИК) и *инвазивный аспергиллез* (ИА); вероятные ИК и ИА; возможные ИК и ИА.

Отдельно выделяли лихорадку неясного генеза (ПУО) – состояние, при котором у больного с нейтропенией ($<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) в течение 72–96 ч на фоне антибактериальной терапии сохранялась гипертермия. При этом отсутствовали видимые очаги инфекции, а также все микробиологические исследования крови и других стерильных в норме биосубстратов давали отрицательные результаты [7, 8].

Методика фармакоэкономического анализа. При клинико-экономическом анализе использо-

Таблица 1. Сводные данные по основным нозологическим формам у 19 обследованных детей

| Основное заболевание | Число больных |
|--|---------------|
| Идиопатическая апластическая анемия | 5 |
| Острый лимфобластный лейкоз | 3 |
| Состояние после трансплантации печени | 1 |
| Хронический миелобластный лейкоз, алло-трансплантация кроветворных стволовых клеток (ТКСК) | 1 |
| Острый миелобластный лейкоз, ауто-ТКСК | 1 |
| Тяжелый комбинированный иммунодефицит T-Vt | 1 |
| Идиопатическая апластическая анемия, алло-ТКСК | 1 |
| Лимфогистиоцитоз, алло-ТКСК, отторжение трансплантата | 1 |
| Острый миелобластный лейкоз, M1, алло-ТКСК | 1 |
| Саркома Юинга | 1 |
| Нефробластома в III стадии | 1 |
| Первичный иммунодефицит | 1 |
| Саркома Юинга, алло-ТКСК | 1 |

вали отраслевые стандарты «Клинико-экономические исследования» (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [9]. Для определения *стоимости болезни* (*Cost of Illness – CoI*) применяли описательный анализ. Формула для расчета:

$CoI = \text{сумме прямых затрат (direct cost – DC)}$. При этом использовали третий уровень анализа DC: стоимость лекарственных средств и их введение + стоимость при купировании нежелательных явлений + стоимость диагностики ИМ + стоимость койко-дня. Расчет стоимости койко-дня проводили согласно временной Инструкции по расчету стоимости медицинских услуг от 10.11.1999 [9]. Использовали формулу: койко-день = расход на оплату труда + начисления на заработную плату + расходы на лекарственные средства и перевязочные материалы + питание + износ мягкого инвентаря + износ оборудования. При диагностике ИМ в DC учитывали консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога) + УЗИ почек, селезенки или печени + рентгенологические исследования (Rg) легких, пазух носа + компьютерную томографию (КТ) головного мозга, пазух носа, легких, почек, печени + посевы различных биосубстратов на среду Сабуро. При расчете DC на одно введение антимикотического средства, помимо его цены из расчета мг/кг, также учитывали: растворы + системы + катетеры + перевязочный материал. При оценке DC на нежелательные реакции лекарственных средств проводили подсчет DC на их выявление и коррекцию.

Источником информации о ценах на лекарственные средства были данные Бюллетеня для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс» (www.farmindex.ru). Источником информации о ценах на медицинские услуги были усредненные данные планово-экономических подразделений участвующих в исследовании медицинских центров, выраженные в рублях и долларах США по курсу ЦБ РФ.

Дизайн исследования. При фармакоэпидемиологическом исследовании, целью которого было выявление эффективности и безопасности использования каспофунгина, было проведено проспективное описательное неконтролируемое исследование серии случаев (исследование «до-после»).

До начала исследования в ряд гематологических, онкогематологических и онкологических центров России были разосланы информационные письма с Протоколом исследования и Индивидуальной регистрационной картой, которые затем обрабатывали по принятым критериям [10].

Критерии включения в группу исследования. Критерии включения: пациенты младше 18 лет;

предшествующая неэффективная противогрибковая терапия.

Исследуемое лекарственное средство. Каспофунгин (Кансидас®), производитель – компания MERCK&Co., Inc. (США). Порошок для приготовления раствора для инфузий, содержащий 50 мг каспофунгина во флаконе на 10 мл. При выборе дозирования каспофунгина использовали РЛС России [11].

Статистические концепции. Основные вычислительные методы и критерии значимости различий: *отношение шансов (odds ratio – OR)* – отношение шансов событий в одной группе к другой; *снижение абсолютного риска (absolute risk reduce – ARR)* – это абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов между группами лечения и контроля; *снижение относительного риска (relative risk reduction – RRR)* – разница между частотой событий в контрольной и экспериментальной группах, при ее определении полученный результат делили на частоту событий в контроле; *число больных, которых необходимо лечить (number needed to treat – NNT)*. Формула для расчета: $NNT = 1/ARR$, т. е. показатель NNT представлял собой величину, обратную снижению абсолютного риска, его интерпретировали как число больных, которых надо было пролечить для предупреждения одного неблагоприятного исхода; *доверительный интервал (ДИ)* – это диапазон колебания истинных значений, 95% ДИ означал, что 95% измерений, полученных в исследованиях с такими же размерами выборки и структурой, лежали в пределах рассчитанного интервала; критерий *p* соответствовал вероятности того, что наблюдаемые различия носили случайный характер, при $p < 0,05$ результаты исследования называли статистически значимыми; медиана – центральное значение признака в выборке [12–16].

Весь материал был обработан методами математической статистики в среде MS Windows (пакет программы MS Excel). При расчете ARR, RRR и NNT использовали интернет-калькуляторы, представленные по адресу www.hutchon.net.

Результаты исследования

Было проведено проспективное нерандомизированное многоцентровое исследование клинико-экономической эффективности и безопасности использования каспофунгина у детей.

За период с мая 2003 г. по февраль 2004 г. каспофунгин 19 курсами получили 19 детей: 4 – в виде эмпирической терапии и 15 – в виде направленного лечения ИМ. Таким образом, статистически значимо чаще каспофунгин использовали в качестве

Таблица 2. Показания к назначению каспофунгина у иммунокомпрометированных детей

| Показание | Число больных (n=19) | Локализация микоза / заболевание |
|------------------------|----------------------|--|
| Фебрильная нейтропения | 4 | – |
| Инвазивный кандидоз | 1 | Мягкие ткани лица, ротовая полость |
| Инвазивный аспергиллез | 4 | Легкие |
| Инвазивный кандидоз | 1 | Печень, селезенка, почки, ЦНС |
| Инвазивный аспергиллез | 1 | Синусит, остеомиелит верхней челюсти |
| Инвазивный кандидоз | 3 | Легкие |
| Инвазивный кандидоз | 1 | Легкие, менингит |
| Инвазивный кандидоз | 1 | Легкие, печень, селезенка, подкожная клетчатка |
| Инвазивный кандидоз | 1 | Тромб в верхней полой вене, у конца катетера |
| Инвазивный кандидоз | 1 | Кандидемия, легкие |
| Инвазивный кандидоз | 1 | Пищевод, кожа |

направленной терапии, чем эмпирической ($p < 0,05$; OR-0,07 с 95% ДИ 0,04–0,14). Показания, по которым применяли каспофунгин в данном исследовании, представлены в табл. 2.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, основным показанием к назначению каспофунгина был ИК – у 10 из 19 детей. При этом у всех пациентов лечение каспофунгином было назначено после неэффективности стартовой противогрибковой терапии: у 9 детей после дезоксихолатного комплекса амфотерицина В; у 3 – после липосомального амфотерицина В; у 6 – после флуконазола и у 1 – после лечения итраконазолом.

Клинико-микологическая эффективность

Эмпирическая терапия. Критериями начала эмпирического использования каспофунгина были: неэффективная терапия антибиотиками широкого спектра действия в течение 72–96 ч при отсутствии «видимых» очагов инфекции и при отрицательных посевах крови.

При эмпирической противогрибковой терапии каспофунгином медиана дозы была 25 мг в сутки (от 12 до 50 мг), а медиана длительности – 7 дней (от 6 до 15 дней). У двух детей в первый день вводили дозу насыщения – 70 мг в сутки, а затем переходили на поддерживающую дозу.

Критерием эффективности эмпирической терапии было купирование лихорадки на 2–3 сутки. Эффективную эмпирическую терапию продолжали до полного купирования инфекционных признаков.

В результате во всех эпизодах (у 4 детей) использования каспофунгина была отмечена высокая эффективность. В то же время, из-за небольшой группы наблюдения не было возможности провести статистическую оценку полученных результатов.

Направленное лечение. Терапию считали направленной при выявлении ИМ на основе клинико-микологического обследования. Всего направленная антимикотическая терапия проведена у 15 больных пятнадцатью курсами.

При направленной противогрибковой терапии ИК каспофунгином медиана дозы была 50 мг в сутки (от 16 до 70 мг), а медиана длительности – 14 дней (от 3 до 137). Трех детям в первый день вводили дозу насыщения – 70 мг в сутки, а затем переходили на поддерживающую дозу. При направленной противогрибковой терапии ИА каспофунгином медиана дозы была 50 мг в сутки (от 24 до 50 мг), а медиана длительности – 30 дней (от 14 до 41).

Эффективность направленной терапии каспофунгином различных форм ИМ представлена в табл. 3.

Таблица 3. Эффективность направленной терапии каспофунгином у детей с инвазивными микозами

| Показание (число больных) | Промежуточная и конечная эффективность | Прогрессирование микоза | P | OR (95% ДИ) | NNT (95% ДИ) |
|------------------------------|--|-------------------------|-------|---------------------|--------------|
| Инвазивный кандидоз (n=10) | 9 | 1 | 0,041 | 0,012 (0,004–0,031) | 1,25 (1–2) |
| Инвазивный аспергиллез (n=5) | 5 | 0 | – | – | 1 (1–1) |

Как видно из представленных в табл. 3 данных, при направленной противогрибковой терапии каспофунгином ИК была установлена статистически значимая высокая эффективность ($p=0,041$; OR-0,012 с 95% ДИ 0,004–0,031; NNT-1,25 с 95% ДИ 1–2; RRR на 88,9%; ARR на 80%).

Во всех эпизодах использования каспофунгина при ИА была также установлена высокая клиническая эффективность. В то же время, из-за небольшой группы наблюдения не было возможности провести статистическую оценку.

Безопасность каспофунгина

В Регистрационную карту были занесены все известные нежелательные проявления действия каспофунгина: лихорадка, сыпь, зуд, флебиты, головная боль, дисфункция желудочно-кишечного тракта, анемия, транзиторное повышение уровня печеночных ферментов. В ходе проведения исследования перечисленные выше нежелательные реакции зарегистрированы не были.

Анализ клинико-экономической эффективности

Описательный анализ – стоимость болезни (Cost of Illness – CoI). Были рассчитаны CoI при эмпирической терапии PUO и направленном лечении доказанного ИК и ИА легких.

Стоимость эмпирической терапии при фебрильной нейтропении. Был произведен расчет для случаев, когда в эмпирической терапии при фебрильной нейтропении использовали каспофунгин. Медиана дозы была 25 мг в сутки, а медиана длительности – 7 дней. Данные по CoI PUO представлены на рис. 1.

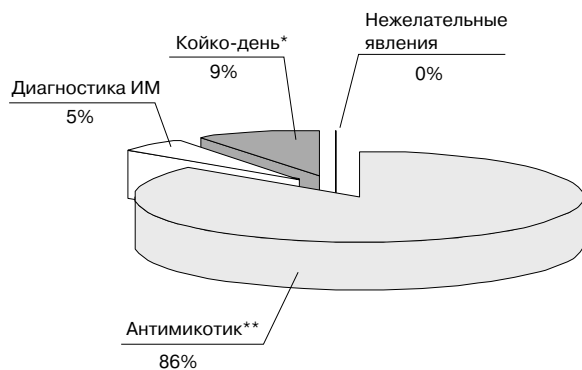


Рис. 1. Стоимость эмпирической терапии каспофунгином при фебрильной нейтропении. Здесь и на рис. 2 и 3: * – средний показатель плано-экономических подразделений; ** – затраты на одно введение из расчета 25 мг в сутки, цена 1 флакона каспофунгина – 18795 рублей, курс ЦБ РФ 1\$ = 28 руб. (www.pharmindex.ru).

Результаты расчета показали, что при лечении фебрильной нейтропении каспофунгином DC была статистически значимо выше на антимикотик (85,87%), чем на койко-день и на клиничко-лабораторные процедуры при диагностике ИМ (9,13 и 4,73% соответственно, $p<0,01$). В итоге, CoI PUO на одного ребенка при использовании каспофунгина составила 76661 рубль (2737,91 долл. США).

Стоимость лечения ИК. Был произведен расчет для случаев, когда в лечении ИК использовали каспофунгин. Медиана дозы была 50 мг в сутки (от 16 до 70 мг), а медиана длительности – 14 дней (от 3 до 137). Данные по CoI ИК представлены на рис. 2.

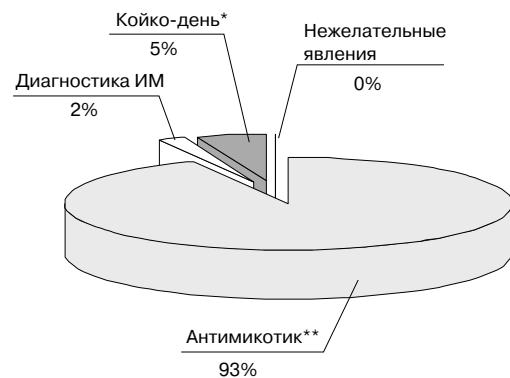


Рис. 2. Стоимость лечения инвазивного кандидоза каспофунгином.

Результаты расчета показали, что при лечении ИК каспофунгином статистически значимо выше DC была на лекарственное средство (93,17%), чем на койко-день и на диагностику ИК (4,96 и 1,73% соответственно, $p<0,05$). В итоге, CoI ИК на одного ребенка при использовании каспофунгина составила 282508 рублей (10089,57 долл. США).

Стоимость лечения ИА. Был произведен расчет для случаев, когда в лечении ИА использовали каспофунгин. Медиана дозы была 50 мг в сутки, а медиана длительности – 30 дней. Данные по CoI ИА представлены на рис. 3.

Результаты анализа показали, что статистически значимо выше при лечении ИА каспофунгином была DC на антимикотик (93,01%), чем на койко-день и на клиничко-лабораторные процедуры при постановке диагноза доказанного ИА (4,95 и 1,91% соответственно, $p<0,05$). В итоге, CoI ИА на одного ребенка при использовании каспофунгина составила 606 430 рублей (21 658,21 долл. США).

Стоимость болезни в зависимости от распространенности ИМ. При анализе стоимости эмпирической терапии при фебрильной нейтро-

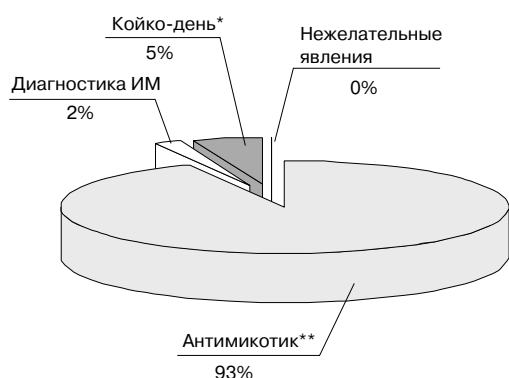


Рис. 3. Стоимость лечения инвазивного аспергиллеза каспофунгином.

пении и направленного лечения различных форм ИМ у данной категории пациентов мы использовали собственные данные DC, а при расчете, в зависимости от частоты инфекции, были использованы данные литературы [1, 2]. Известно, что распространенность фебрильной нейтропении, требующей эмпирической антифунгальной терапии, у иммунокомпрометированных детей составляет в среднем 30%; распространенность ИК и ИА – соответственно 15 и 5%.

Как видно из представленных в табл. 4 данных, при анализе DC на одного больного наибольшие DC были при использовании каспофунгина для лечения ИА ($p < 0,05$). Такая высокая затратность связана с проведением частых КТ исследований (легких, почек или печени) и с длительным койко-днем. Затем по затратности на лечение каспофунгином следовали сначала инвазивный кандидоз, затем фебрильная нейтропения.

В то же время, при анализе DC в зависимости от частоты инфекции в общей группе больных наибольшие DC были на лечение ИК, так как здесь была высокая частота данного осложнения ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов

Каспофунгин – первое лекарственное средство, применяемое в клинической практике, из новой группы противогрибковых средств – эхиноканди-

нов [4]. Механизм действия эхинокандинов связан с блокадой синтеза β -1,3-D-глюкана (который отсутствует у млекопитающих), участвующего в построении наружной клеточной стенки гриба. Каспофунгин обладает фунгицидной активностью *in vitro* против большинства *Candida* spp., включая азолорезистентные формы, и фунгистатической активностью против *Aspergillus* spp. Каспофунгин активен *in vitro* против возбудителей бластомикоза, кокцидиоза, в то же время неэффективен в отношении возбудителей фузариоза, зигомикоза и криптококкоза [4, 17]. Каспофунгин применяют только парентерально. При изучении фармакокинетики на здоровых взрослых добровольцах было установлено, что в первый день применения каспофунгин надо вводить в дозе 70 мг один раз в сутки, а затем переходить на 50 мг в сутки [18]. Каспофунгин метаболизируется в печени. У пациентов с нарушением функции печени рекомендовано уменьшать дозу до 35 мг в сутки. Менее двух процентов каспофунгина экскретируют почки в неизменном виде.

Фармакокинетические исследования у пациентов младше 18 лет окончательно не завершены. М. Neely и соавт. [19] провели фармакокинетическое исследование каспофунгина у двух детей с пересадкой печени. Полученные данные схожи с фармакокинетическими показателями у взрослых [4]. Вместе с тем, для окончательных рекомендаций проводят дополнительные исследования.

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 ИА, а также при кандидозе полости рта и пищевода у пациентов со СПИДом [20].

Данные по клинической эффективности каспофунгина в педиатрии ограничены. В исследовании, проведенном J.M. Franklin и соавт. [21], было оценено использование каспофунгина (в дозе от 0,8 до 1,6 мг/кг в сутки) у 25 детей. Возраст пациентов – от 3 месяцев до 18 лет. Помимо вышеуказанного исследования, есть целый ряд единичных описаний

Таблица 4. Стоимость применения каспофунгина при фебрильной нейтропении и инвазивных микозах

| Диагноз | Медиана DC на 1 больного, долл. США | Медиана DC в зависимости от распространенности инфекции в общей группе, долл. США |
|------------------------|-------------------------------------|---|
| Фебрильная нейтропения | 2737,91 | 82137,3 |
| Инвазивный кандидоз | 10089,57 | 151343,55 |
| Инвазивный аспергиллез | 21658,21 | 108291,05 |

по использованию каспофунгина у детей: при ИА [22]; при кандидозном эндокардите [23]; при зигомикозе в комбинации с липосомальным амфотерицином В [24]. К.К. Wertz и соавт. [25] сообщили об эффективном применении каспофунгина при персистирующей кандидемии у ребенка, ранее получавшего другие антимикотики. Пока есть только единичные сообщения о применении каспофунгина у недоношенных новорожденных [26].

В связи с тем, что β -1,3-D-глюкан, на синтез которого действует каспофунгин, отсутствует у млекопитающих, применение каспофунгина редко сопровождается нежелательными явлениями [4]. За весь опыт применения антимикотика наиболее частыми явлениями были: лихорадка, сыпь, зуд, флебиты, головная боль, дисфункция ЖКТ, анемия. Случаев отмены каспофунгина из-за нежелательных явлений до настоящего времени отмечено не было. Из 25 детей, получивших каспофунгин, только у трех были отмечены нежелательные явления: гипокалиемия (n=3), гипербилирубинемия (n=2) и повышение уровня печеночных трансаминаз (n=1) [21].

Нами было проведено первое в России исследование клинико-экономической эффективности и безопасности использования каспофунгина у 19

детей. Согласно классификации уровня доказательств проведенное исследование причисляют к категории III (результаты описательного исследования типа сравнительного), так же как и проведенные ранее исследования в Европе и США [27, 28]. В то же время, в отличие от самого крупного исследования, проведенного J.A. Franklin и соавт. [21], настоящее исследование было проспективным, а не ретроспективным, все микозы были доказанными, а также во всех клинических ситуациях каспофунгин использовали в монотерапии, а не в сочетании с другими антимикотиками. При анализе прямых затрат было показано, что при лечении инвазивных микозов (вне зависимости от формы) наибольшие затраты были на антимикотик – от 85,87 до 93,17%. При анализе ДС, в зависимости от частоты инфекции в общей группе детей, наибольшие затраты были на лечение инвазивного кандидоза, так как здесь была высокая частота данного осложнения.

Таким образом, в ходе проведенного исследования было показано, что у детей в возрасте старше 1 года каспофунгин является эффективным и безопасным противогрибковым препаратом как для эмпирического лечения инвазивных микозов, так и для направленного лечения инвазивного кандидоза и аспергиллеза.

Литература

1. Groll A.H., Walsh T.J. Fungal infections in the pediatric patient. In: Anaissie E.J., McGinnis M.R., Pfaller M.A., editors. Clinical mycology. 1 st ed. New York: Churchill Livingstone; 2003. p. 417-42.
2. 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.
3. Климко Н.Н., Колбин А.С. Перспективы использования новых системных противогрибковых препаратов в педиатрии (обзор литературы). *Проблемы медицинской микологии* 2005; 7(3):3-11.
4. Deresinski S.C., Stevens D.A. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1445-57.
5. Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Red Book: 2003 Report. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003.
6. Ascoglu 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. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7-14.
7. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989; 86:669-72.
8. Клясова Г.А. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций у пациентов с нейтропенией. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2003; 5:47-73.
9. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). М.А. Авксентьев, В.Б. Герасимов, М.В.Сура. Под ред. П.А. Воробьева. М.:Ньюдиамед; 2004. 404 с.
10. Мохов О.И., Белоусов Д.Ю. Методология планирования клинических исследований. *Качественная клиническая практика* 2001; 1:8-20.
11. Энциклопедия лекарств. 12-й вып. Гл.ред. Г.Л.Вышковский. М.:РЛС-2005,2004. 1440 с. (Серия «РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ»).
12. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина; 1978. 296 с.
13. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. – М.: Медиа Сфера; 1998. 347 с.
14. Gardner M.J., Altman D.G. Statistics with confidence. *Brit Med J publications*. Reprint. 1994. p. 51-52.
15. Altman D.G. Confidence intervals for the number needed to treat. *Brit Med J* 1998; 317:1309-12.
16. Bland M., Altman D.G. Statistics Notes: The odds ratio. *Brit Med J* 2000; 320:1468.
17. Groll A.H., Walsh T.J. Caspofungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10:1545-58.

18. Stone J.A., Holland S.D., Wickersham P.J., et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:739-45.
19. Neely M., Blumer J. Pharmacokinetic characteristics of caspofungin in two pediatric liver transplantant patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 2003; 64:127-136.
20. Gilbert D.N., Moellering R.C., Epiopoulos G.M., Sande M.A., editors. *The Sanford guide to antimicrobial therapy* 35th ed. USA; 2005.
21. Franklin J.A., McCormick J., Flynn P.M. Retrospective study of the safety of caspofungin in immunocompromised pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:747-9.
22. 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; 21:632-4.
23. 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; 22:199-200.
24. Mrowczynski W., Wojtalik M. Caspofungin for *Candida* endocarditis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:376.
25. Wertz K.K., Pretzlaff R.K. Caspofungin in a pediatric patient with persistent candidemia. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:181-3.
26. Hesseling M., Weindling M., Neal T. First reported use of caspofungin in an extremely low-birth-weight neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14:212.
27. 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. *Brit Med J* 1998; 316:1232-35.
28. Antachopoulos C., Walsh T.J. New agents for invasive mycoses in children. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17:78-87.