

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
АСОЦІАЦІЯ НЕОНАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

ІНВАЗИВНИЙ КАНДИДОЗ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2022

СКЛАД МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

Знаменська Тетяна Костянтинівна	заступник директора з перинатальної медицини, завідувач відділення неонатології державної установи «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», професор (за згодою), заступник голови робочої групи з клінічних питань
Добрянський Дмитро Олександрович	професор кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, експерт МОЗ, професор
Авраменко Тетяна Василівна	завідувач відділення акушерської ендокринології та патології плода державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», професор (за згодою)
Анікін Іван Олександрович	доцент кафедри дитячої хірургії та анестезіології Запорізького медичного університету
Бакаєва Олена Миколаївна	лікар-неонатолог відділення інтенсивного виходжування і ранньої реабілітації центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України
Батман Юрій Анастасович	заступник медичного директора з неонатології товариства з обмеженою відповідальністю «Пологовий будинок «Лелека», професор (за згодою)
Воробйова Ольга Володимирівна	провідний науковий співробітник відділу неонатології державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», експерт МОЗ, професор (за згодою)
Годованець Юлія Дмитрівна	професор кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, професор
Гончарь Маргарита Олександрівна	завідувач кафедри педіатрії № 1 та неонатології Харківського національного медичного університету, професор

Дудник Світлана Валеріївна	головний спеціаліст відділу розробки програми медичних гарантій управління фінансових гарантій медичного обслуговування Департаменту замовлення медичних послуг Національної служби здоров'я України (за згодою)
Дутчук Руслана Іванівна	головний спеціаліст відділу взаємодії із зовнішніми експертами управління фінансових гарантій медичного обслуговування Департаменту замовлення медичних послуг Національної служби здоров'я України (за згодою)
Клименко Тетяна Михайлівна	завідувач кафедри неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти, експерт МОЗ, професор
Корнійчук Олег Володимирович	завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених комунального некомерційного підприємства «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2» (за згодою)
Мавропуло Тетяна Карлівна	завідувач кафедри госпітальної педіатрії та неонатології Дніпровського державного медичного університету, професор
Орлова Тетяна Олександрівна	завідувач відділення інтенсивної терапії глибоко недоношених дітей Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України
Павлишин Галина Андріївна	завідувач кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, професор
Похилько Валерій Іванович	проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії, експерт МОЗ, професор
Тишкевич Валерія Миколаївна	завідувач відділенням анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених комунального некомерційного підприємства «Перинатальний центр м. Києва» (за згодою)

Яблонь Ольга завідувач кафедри педіатрії Вінницького національного
 Степанівна медичного університету імені М.І. Пирогова, професор

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана начальник відділу стандартизації медичної допомоги
 Іванівна департаменту оцінки медичних технологій,
 адміністрування державних реєстрів та моніторингу цін
 державного підприємства «Державний експертний центр
 Міністерства охорони здоров'я України», заступник
 голови робочої групи з методологічного супроводу

Державний експертний центр МОЗ України є членом:

Guidelines International Network
 (Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Бекетова Галина завідувачка кафедри дитячих і підліткових захворювань
 Володимирівна Національного університету охорони здоров'я України
 імені П.Л.Шупика, професорка, експерт МОЗ;

Шадрін Олег керівник відділення проблем харчування та соматичних
 Геннадійович захворювань у дітей раннього віку Державної установи
 «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН
 України», д.м.н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2026 рік

ЗМІСТ

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ.....	6
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ.....	7
ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ.....	9
<i>«Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America»</i>	9
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	33
<i>«ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp.».....</i>	42
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	50
ДОДАТКИ.....	53

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АмВ	амфотерицин В
ВІТН	відділення інтенсивної терапії новонароджених
ГВ	гестаційний вік
ГКМЕ	гематогенний кандидозний менінгоенцефаліт
ДІК	дисемінований інвазивний кандидоз
ДММТ	дуже мала маса тіла при народженні (<1500 г)
ЗАК	загальний аналіз крові
ЗОЗ	заклад охорони здоров'я
ЄМА	Європейська медична агенція
ЕММТ	екстремально мала маса тіла при народженні (<1000 г)
ЕХ	ехінокандини
ІК	інвазивний кандидоз
ІКН	інвазивний кандидоз новонароджених
ІСШ	інфекція сечовивідних шляхів
КЛС	кисотно-лужний стан крові
КМЕ	кандидозний менінгоенцефаліт
КН	клінічна настанова
КМП	клінічний маршрут пацієнта
КУО	колонієутворюючі одиниці
МІК	мінімальна інгібуюча концентрація
МРТ	магнітнорезонансна томографія
МТП	моніторинг терапевтичних препаратів
НЕК	некротизуючий ентероколіт
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
РХВТ	рідинна хроматографія високого тиску
СМР	спинномозкова рідина
СРБ	С-реактивний білок
ФК	флуконазол
ЦВК	центральний венозний катетер
ЦНС	центральна нервова система
ШВЛ	штучна вентиляція легень
ААР	Американська академія педіатрії
ЕСV	епідеміологічне граничне значення
EUCAST	Європейський комітет із випробувань чутливості до антимікробних препаратів
FDA	Управління з контролю за продуктами та лікарськими засобами США
IDSA	Товариство інфекційних хвороб Америки
PIDS	Товариство дитячих інфекційних хвороб

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

Ураження грибками роду *Candida* (кандидоз) є важливою клінічною проблемою у новонароджених дітей, які потребують лікування в умовах сучасних відділень інтенсивної терапії. За останні роки отримані нові дані щодо діагностики, профілактики та лікування інвазивного кандидозу у новонароджених, що визначило зміну терапевтичних рекомендацій. Тому виникла нагальна потреба забезпечення відповідності вітчизняної клінічної практики сучасним науково-обґрунтованим підходам. Важливим завданням нових медико-технологічних документів, присвячених проблемі інвазивного кандидозу (ІК), є стандартизація й оптимізація медичної допомоги новонародженим дітям з цієї грибковою інфекцією.

Вітчизняні методико-технологічні документи на цю тему до цього не розроблялись.

Клінічна настанова, заснована на доказах (КН) розроблена з урахуванням сучасних вимог доказової медицини з метою створення єдиної комплексної й ефективної системи надання медичної допомоги відповідній категорії пацієнтів з цією патологією. В КН висвітлено питання профілактики кандидозу, наведено сучасні рекомендації з діагностики та лікування новонародженої дитини з інвазивним кандидозом, що дозволять суттєво поліпшити якість та зменшити витрати на медичну допомогу.

За основу даної КН використано фрагменти настанов «*Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America*» і «*ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp.*», які були обрані мультидисциплінарною робочою групою як приклади найкращої практики надання медичної допомоги новонародженим з ІК, та ґрунтуються на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії й організаційних принципів її надання.

КН «Інвазивний кандидоз у новонароджених» розроблена мультидисциплінарною робочою групою, до якої увійшли лікарі-неонатологи, лікарі-педіатри, лікарі-хірурги дитячі, лікарі-анестезіологи дитячі, керівники закладів охорони здоров'я й інші медичні працівники.

Запропонована КН не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають медичну допомогу новонародженим з інвазивним кандидозом.

На момент розробки даної КН через відсутність реєстрації в Україні лікарських засобів з групи аналоги нуклеозидів, які є ефективними при лікуванні ІК у новонароджених, існують певні обмеження у їх застосуванні.

Відповідно до статті 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» незареєстровані лікарські засоби, можуть використовуватися в інтересах вилікування особи тільки за умови отримання письмової згоди та інформування пацієнта або його законного представника про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати лікування.

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

«Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America»

Вступ

У першому розділі практичні рекомендації підсумовують довідкову інформацію, що стосується теми. У другому розділі панель висвітлює питання щодо лікування кандидозу, оцінює застосовні дані клінічних досліджень і спостережень, а також дає рекомендації, використовуючи систему оцінки, розробки та оцінки рекомендацій (GRADE) [2].

Дано відповіді на 17 запитань:

1. Яке лікування кандидемії у пацієнтів без нейтропенії?
2. Чи слід видаляти центральні венозні катетери пацієнтам з кандидемією без нейтропенії?
3. Яке лікування кандидемії пацієнтів без нейтропенії?
4. Яке лікування хронічного дисемінованого (гепатоселезінкового) кандидозу?
5. Яка роль емпіричного лікування у разі підозри на інвазивний кандидоз у пацієнтів без нейтропенії у відділенні інтенсивної терапії?
6. Чи слід проводити профілактику інвазивного кандидозу у відділенні інтенсивної терапії?
7. Як лікувати кандидоз новонароджених, в т.ч. інфекцію центральної нервової системи?
8. Як лікувати внутрішньочеревний кандидоз?
9. Чи виділення грибків роду *Candida* з дихальних шляхів вимагає протигрибкової терапії?
10. Як лікувати внутрішньосудинні інфекції *Candida*, включаючи ендокардит та інфекції імплантованого серця пристроїв?
11. Чим лікувати кістково-суглобові кандидозної інфекції?
12. Як лікувати кандидозний ендoftальміт?
13. Як лікувати кандидоз центральної нервової системи?
14. Як лікувати інфекції сечовивідних шляхів, спричинені грибками роду *Candida*?
15. Як лікувати вульвовагінальний кандидоз?
16. Як лікувати орофарингеальний кандидоз?
17. Як лікувати кандидоз стравоходу?

Інфекції, спричинені грибками роду *Candida*, є головними причинами смертності та летальності людей, викликаючи різноманітний спектр клінічних захворювань, починаючи від поверхневих інфекцій та закінчуючи інвазивними

захворюваннями, пов'язаними з кандидемією та ураженням метастатичних органів. Як сутність, кандидоз є однією з найпоширеніших інфекцій кровообігу, пов'язаних із охороною здоров'я, у лікарнях США, зазвичай займає третє чи четверте місце за кількістю. Нещодавнє багатоцентрове дослідження точкової поширеності виявило вид *Candida* як найбільш часто відокремлюваний патоген крові. Серед пацієнтів з кандидемією та іншими формами інвазивного кандидозу, неалбіканські види *Candida* становлять приблизно 50% усіх відповідних видів, що є стійкою тенденцією у багатьох регіонах світу протягом більше десяти років [5-12].

Серед багатьох клінічних проявів кандидозу найбільше уваги в клінічних випробуваннях приділялося кандидемії та інвазивному кандидозу. Кандидемія асоціюється з 47% смертністю [5-13], і це навіть вище ніж серед осіб з септичним шоком [14]. Кілька авторів продемонстрували, що смертність тісно пов'язана як з термінами терапії, так і з/або контролем джерела [14-19]. Тобто, чим раніше втручання з відповідною протигрибковою терапією та видаленням забрудненого центрального венозного катетера (ЦВК) або дренажем інфікованого матеріалу, як правило, асоціюється з кращими загальними результатами [14-19]. ЦВК зазвичай пов'язані з кандидемією, але катетери не завжди є джерелом, особливо серед нейтропенічних пацієнтів, у яких шлунково-кишковий тракт є загальним джерелом. Більшість експертів сходяться на думці, що продумане лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями має вирішальне значення для загального лікування інфекції [19].

Постійна залежність від посівів крові, які, як правило, нечутливі як маркери захворювання, залишається значною перешкодою для раннього втручання у цей стан. Розробка надійних некультурних аналізів має вирішальне значення для надання можливості для більш раннього втручання та більш цілеспрямованої протигрибкової терапії серед великої кількості пацієнтів, у яких традиційні культури крові нечутливі або дають несвоєчасні результати [20].

Розповсюдження видів також є значною проблемою для всіх форм кандидозу, і існує значна географічна, центральна і навіть місцева одиниця у поширеності патогенних видів *Candida* [8-12]. Дійсно, кандидоз - це не одне, а радше кілька захворювань, при цьому кожен вид *Candida* має свої унікальні характеристики щодо тропіки тканин, схильності викликати інвазивні захворювання, вірулентність та протигрибкову чутливість. Робоче знання місцевої епідеміології та показників протигрибкової резистентності має вирішальне значення для прийняття обґрунтованих терапевтичних рішень в очікуванні даних про культуру та сприйнятливість.

Незважаючи на загальний надійний характер рандомізованих контрольованих досліджень, що вивчали лікування кандидемії та інших форм інвазивного кандидозу [21-34], жодне дослідження не демонструвало явної переваги одного терапевтичного засобу над іншим. Ретельний аналіз цих

клінічних даних іноді призводить до суперечливих висновків. Наприклад, застосування амфотерицину В (АмВ) плюс флуконазолу є настільки ж ефективним, як і більш високі дози (800 мг на день) флуконазолу, що застосовуються окремо для пацієнтів з кандидемією [22], але в сучасній практиці ця роль мінімальна тим більше, що ехінокандини є такою ж безпечною і ефективною альтернативою. Подібним чином, вориконазол настільки ж ефективний, як і стратегія послідовного застосування АмВ та флуконазолу для боротьби з кандидозом, але мало хто вибрав би вориконазол у цьому випадку, оскільки є невелика перевага та потенційно більша токсичність, пов'язана із застосуванням цього засобу, порівняно з іншими методами терапії [23].

Ехінокандини стали переважними засобами для більшості епізодів кандидемії та інвазивного кандидозу, за винятком інфекцій центральної нервової системи (ЦНС), очей та сечовивідних шляхів, спричинених цими організмами. Ця перевага ґрунтується на сильному профілі безпеки, зручності, ранньому фунгіцидному впливі, тенденції до кращих результатів на основі даних окремих досліджень та комбінованого аналізу досліджень кандидемії [19, 25], а також появі резистентних до азолу видів *Candida*. Нещодавня поява резистентних видів *Candida* ще більше ускладнює вибір протигрибкової терапії на найближче майбутнє [10, 12, 35-38], оскільки немає хороших перспективних даних для орієнтування терапії.

Існує велика кількість клінічних даних, отриманих із великих рандомізованих клінічних випробувань щодо кандидемії, кандидозного езофагіту, орофарингеального кандидозу та профілактичних досліджень у спеціальних групах населення, таких як пацієнти у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ), новонароджені та обрані реципієнти трансплантації, а також ці дослідження привели до важливого розуміння оптимальних терапевтичних підходів у цих вразливих групах населення.

Для пацієнтів з менш поширеними проявами захворювання, такими як остеомієліт, ендодфальміт та інфекційний ендокардит, рекомендації щодо лікування в значній мірі ґрунтуються на екстраполяції з рандомізованих досліджень пацієнтів з іншими формами захворювання, невеликих ретроспективних серіях та вибіркового повідомлення. Таким чином, існує критична потреба в постійному оцінюванні цих даних для надання своєчасних рекомендацій, що стосуються ведення пацієнтів з цими менш поширеними формами кандидозу.

Методи

Остання версія настанови Товариства інфекційних хвороб Америки (IDSA) щодо ведення пацієнтів з кандидозом була опублікована в 2009 році [1]. Для цього оновлення Комітет стандартів та методичних рекомендацій IDSA зібрав багато профільну групу з 12 експертів з питань лікування пацієнтів з кандидозом. До складу комісії входили 12 членів IDSA, з них 11 дорослих лікарів-

інфекціоністів та 1 дитячий лікар-інфекціоніст. Усі члени групи були відібрані на основі їх досвіду в клінічній та/або лабораторній мікології з акцентом на кандидоз.

Огляд та аналіз літератури

Кожному з членів групи було призначено ознайомитись із нещодавньою літературою щонайменше по 1 темі, оцінити докази, визначити силу рекомендацій та розробити письмові докази на підтримку цих рекомендацій. У PubMed, до складу якого входить Medline (з 1946 р. до сьогодні), було здійснено пошук для виявлення відповідності дослідження для настанови Candida PICO (популяція/пацієнт, втручання/показник, порівняльник/контроль, результат). Стратегії пошуку були розроблені та побудовані двома незалежними бібліотекарями медичних наук із Системи медичних наук Бібліотеки Піттсбурзького університету. Для кожного питання PICO бібліотекарі розробляли стратегії пошуку, використовуючи командну мову PubMed та відповідні поля пошуку. Терміни та ключові слова медичних предметів (MeSH) використовувалися для основних концепцій пошуку кожного питання PICO. Були включені статті всіма мовами та усі роки видання. Початкові пошуки були створені та підтверджені за участю керівників комітетів та керівників груп із серпня по листопад 2013 р. Пошуки були завершені та проведені в період з кінця листопада 2013 р. до січня 2014 р. Після того, як були проведені пошуки літератури, автори продовжили перегляд літератури та за потреби додавали відповідні статті.

Огляд процесу

Робоча група зустрілася двічі віч-на-віч і провела серію конференцій протягом 2-х років. Колегія розглянула та обговорила всі рекомендації, їх силу та якість доказів. Обговорювали та вирішували розбіжності, і всі остаточні рекомендації представляють єдину думку цілої групи експертів. Для отримання остаточної версії даної настанови група експертів розглянула всі окремі розділи.

Огляд доказів: метод GRADE

GRADE - це системний підхід до розробки настанов, детально описаний в інших місцях [2, 39]. IDSA прийняла GRADE у 2008 році (Табл. 1). У системі GRADE панель керівних принципів присвоює кожній рекомендації окремі оцінки за якість доказів, що підтверджують рекомендацію, та за силу, з якою зроблена рекомендація. Дані рандомізованих контрольованих досліджень починаються як «висока» якість, а дані спостережних досліджень - як «низька» якість. Однак група експертів може судити, що певні особливості даних вимагають зниження або підвищення якості рейтингу доказів, і GRADE дає рекомендації щодо того, як такі фактори слід зважувати [39]. Сила, надана рекомендації, в основному відображає впевненість групи, що користь від виконання рекомендації, ймовірно, переважатиме потенційну шкоду. Хоча якість доказів є важливим чинником у виборі сили рекомендацій, вони не є розпорядчими.

Якість доказів і силу рекомендацій, які використано в настанові, наведено у Таблиці 1.

Таблиця 1. **Якість доказової бази і сила рекомендацій**

Якість доказів	
Висока	A
Середня	B
Низька	C
Дуже низька	D
Сила рекомендацій	
Сильна рекомендація застосовувати втручання	1
Слабка рекомендація застосовувати втручання	2

Настанови та конфлікт інтересів

Група експертів дотримувалась політики IDSA щодо конфлікту інтересів, яка вимагає розкриття будь-яких фінансових чи інших інтересів, які можуть тлумачитися як фактичний, потенційний або явний конфлікт. Членам групи було надано заяву IDSA про розкриття конфлікту інтересів та попросили визначити зв'язки з компаніями, що розробляють продукти, на які може вплинути оприлюднення настанови. Була запитана інформація щодо працевлаштування, консультацій, володіння акціями, гонорарів, досліджень фінансування, свідчення експертів та членство в консультативних комітетах компанії. Рішення про те, чи слід обмежувати роль особи внаслідок конфлікту, приймалися у кожному конкретному випадку. Можливі конфлікти інтересів перераховані в розділі «Подяка».

Розробка консенсусу на основі фактичних даних

Панель отримала відгуки від 3 зовнішніх рецензентів. Настави були переглянуті та схвалені MSG, Американською академією педіатрії (AAP) та Товариством дитячих інфекційних хвороб (PIDS). Перед розповсюдженням Настави була переглянута та затверджена Комітетом стандартів та методичних рекомендацій IDSA та Радою директорів IDSA.

Дати перегляду

Щорічно, від головних лідерів груп буде вимагатися їх внесок щодо необхідності оновлення керівних принципів на основі огляду наявної літератури. Комітет стандартів та методичних рекомендацій IDSA розгляне цю інформацію та визначить необхідність та час оновлення. Якщо це виправдано, вся робоча група або її підгрупа буде скликана для обговорення можливих змін.

Противірибкові засоби

Фармакологічне підґрунтя для лікування кандидозу

Системні протигрибкові засоби, які виявились ефективними для лікування інвазивного кандидозу, включають 4 основні категорії: *полієни* (амфотерицин В [АмВ] дезоксихолат, ліпосомний АмВ, ліпідний комплекс АмВ [ABLС] та колоїдна дисперсія амфотерицину В [АВСD, недоступний у США]), *триазоли* (флуконазол, ітраконазол, вориконазол та позаконазол), *ехінокандини* (каспофунгін, анідулафунгін та мікафунгін) та *флуцитозин*. Дані нещодавно завершеного клінічного випробування, що порівнює ізавуконазол з ехінокандином для лікування інвазивного кандидозу, наразі недоступні. Лікарі повинні ознайомитися зі стратегіями оптимізації ефективності шляхом розуміння відповідних фармакокінетичних властивостей.

Амфотерицин В

Більшість досвіду роботи з АмВ отримано з препарату дезоксихолату. Було розроблено та схвалено для застосування у людини три ліпідні склади АмВ: АBLС (ліпідний комплекс амфотерицину В), АВСD (колоїдна дисперсія) та ліпосомний АмВ. Ці агенти мають той самий спектр дії, що і дезоксихолат АмВ, але щоденні режими дозування та профілі токсичності відрізняються для кожного агента. Препарати АмВ у складі 3 ліпідів мають різні фармакологічні властивості та частоту побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням, і їх не слід міняти без уважного розгляду. У цьому документі посилання на АмВ без конкретної дози або іншого обговорення форми слід вважати посиланням на загальне використання будь-якого з препаратів АмВ. Для більшості форм інвазивного кандидозу типова внутрішньовенна доза дезоксихолату АмВ становить 0,5-0,7 мг/кг на день, але дозування може становити 1 мг/кг на добу (розглядаються як інвазивні інфекції *Candida*, викликані менш сприйнятливими видами, такими як *C. glabrata* та *C. krusei*). Типова доза ліпідного препарату АмВ становить 3-5 мг/кг на день при застосуванні для інвазивного кандидозу. Нефротоксичність є найпоширенішим серйозним побічним ефектом, пов'язаним із терапією дезоксихолатом АмВ, що призводить до гострої травми нирок у до 50% реципієнтів та у більшості пацієнтів з канальцевим ацидозом, що втрачає електроліти [40, 41]. Ліпідні склади АмВ дорожчі, ніж дезоксихолати АмВ, але всі вони мають значно меншу нефротоксичність [42, 43]. Більшість спостерігачів сходяться на думці, що ліпідні склади, за винятком АВСD, мають менші реакції, пов'язані з інфузією, ніж дезоксихолат АмВ. Вплив фармакокінетики та відмінності у токсичності ліпідних складів АмВ офіційно не досліджувались у клінічних дослідженнях. Нам не відомо про будь-які форми кандидозу, для яких ліпідні склади АмВ перевершують дезоксихолат АмВ за клінічною ефективністю. Крім того, нам не відома жодна ситуація, в якій не слід використовувати ліпідні склади, за винятком інфекцій сечовивідних шляхів, через зменшення ниркової екскреції цих складів. Дослідження на моделях тварин свідчать про фармакокінетичну та терапевтичну перевагу ліпосомного АмВ у ЦНС [44]. Дані, що свідчать про те, що викликана АмВ дезоксихолатом

нефротоксичність пов'язана зі збільшенням смертності в 6,6 рази, змусили багатьох лікарів використовувати ліпідні складки АмВ при доведеному або підозрюваному кандидозі, особливо серед пацієнтів у середовищі з високим ризиком, наприклад у відділенні інтенсивної терапії [45].

Триазоли

Флуконазол, ітраконазол, вориконазол, посаконазол та новий триазол із розширеним спектром дії, ісавуконазол - демонструють подібну активність щодо більшості видів *Candida* [46-51]. Кожен з азолів має меншу активність щодо *C. glabrata* та *C. krusei*, ніж проти інших видів *Candida*. Усі азольні протигрибкові засоби певною мірою інгібують ферменти цитохрому Р450 [52]. Таким чином, клініцисти повинні ретельно розглянути вплив на режим лікування пацієнта при додаванні або видаленні азолу. У великих клінічних дослідженнях флуконазол продемонстрував ефективність, порівнянну з ефективністю дезоксихолату АмВ для лікування кандидемії [21, 22], а також вважається стандартною терапією кандидозу ротоглотки, стравоходу та піхви, а також сечовивідних шляхів. [53, 54]. Флуконазол легко всмоктується, при пероральній біодоступності концентрації дорівнюють приблизно 90% від тих, які досягаються при внутрішньовенному введенні [55]. На всмоктування не впливають споживання їжі, рН шлунка або стан хвороби. Серед триазолів флуконазол має найбільше проникнення в спинномозкову рідину та склоподібне тіло, досягаючи концентрацій $> 70\%$ у сироватці крові [56-59]. З цієї причини його часто використовують для лікування ЦНС та внутрішньоочних інфекцій кандидозу. Флуконазол досягає концентрації в сечі, що в 10-20 разів перевищує концентрацію в сироватці крові, і, отже, є кращим варіантом лікування симптоматичного циститу [59]. Для пацієнтів з інвазивним кандидозом флуконазол слід вводити із середньою навантажувальною дозою 800 мг (12 мг/кг) з наступною середньодобовою дозою 400 мг (6 мг/кг). Рівень вищих доз (800 мг на добу, 12 мг/кг) часто рекомендується для терапії сприйнятливих інфекцій *C. glabrata*, але це не підтверджено клінічними випробуваннями. Елімінація флуконазолу відбувається майже повністю нирками; таким чином, пацієнтам з кліренсом креатиніну < 50 мл/хв необхідно зменшити дозу.

Ітраконазол доступний тільки в пероральних формах. Він не був добре вивчений щодо інвазивного кандидозу, і, як правило, його рекомендують пацієнтам із кандидозом слизової оболонки, особливо тим, у кого не вийшло лікування флуконазолом [60]. Всмоктування в шлунково-кишковому тракті варіюється серед пацієнтів і є більшим для перорального розчину порівняно з капсулою. Антагоністи гістамінових рецепторів та інгібітори протонної помпи призводять до зменшення абсорбції складу капсули, тоді як кислотні напої посилюють всмоктування [61]. Введення капсули разом з їжею збільшує всмоктування, але пероральний розчин краще засвоюється натщесерце [62].

Препарати для перорального застосування вводяться дорослим по 200 мг 3 рази на день протягом 3 днів, потім по 200 мг 1 або 2 рази на день.

Вориконазол продемонстрував ефективність як при поверхневому, так і при інвазивному кандидозі [23, 63]. Його клінічне застосування було переважно для ступеневої оральної терапії у пацієнтів з інфекцією, спричиненою *C. krusei* та резистентною до вориконазолу *C. glabrata*, стійкою до вориконазолу. Концентрація в лікворі та склоподібному тілі становить > 50% від сироваткової концентрації, і було показано, що вориконазол ефективний у серіях випадків для цих місць інфекції [64-66]. Вориконазол не накопичується в сечі в активній формі, тому його не слід застосовувати при кандидозі сечі. Біодоступність перорального застосування вориконазолу відмінна і на нього не впливає рН шлунка, але він зменшується при введенні препарату з їжею [67, 68]. У дорослих рекомендований пероральний режим дозування при кандидозі включає навантажувальну дозу 400 мг (6 мг/кг) двічі на день за 2 дози, потім 200-300 мг (3-4 мг/кг) двічі на день.

Внутрішньовенне введення вориконазолу складається з молекули циклодекстрину; після 2 навантажувальних доз по 6 мг/кг кожні 12 годин рекомендується дозування для підтримки 3-4 мг/кг кожні 12 годин. Через потенціал накопичення циклодекстрину та можливу нефротоксичність серед пацієнтів із значною нирковою дисфункцією в даний час не рекомендується внутрішньовенне введення вориконазолу пацієнтам з кліренсом креатиніну <50 мл/хв. Однак ретроспективне дослідження внутрішньовенного введення вориконазолу у пацієнтів з різним ступенем ниркової функції нижче цього граничного значення не виявило токсичних ефектів, пом'якшивши деякі з цих побоювань [69, 70]. Пероральний вориконазол не потребує коригування дози при нирковій недостатності, але це єдиний триазол, який потребує зменшення дози для пацієнтів з печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня [71].

Поширені поліморфізми в гені, що кодує первинний метаболічний фермент для вориконазолу, призводять до значних змін у сироваткових рівнях [72]. Взаємодія між ліками та лікарськими засобами є загальною для вориконазолу, тому їх слід враховувати під час початку лікування та припинення лікування цією сполукою [52].

Вориконазол не вивчався систематично у стійких до флуконазолу видів *Candida*, і, за винятком *C. krusei*, в даний час використання не рекомендується. Кожен з триазолів може бути пов'язаний з незвичайними побічними ефектами. Однак деякі ефекти є унікальними для вориконазолу або частіше асоціюються з більш високими концентраціями вориконазолу, включаючи пошкодження печінки, побічні ефекти зору, світлочутливість, періостит та побічні ефекти з боку ЦНС [73-75].

Посаконазол не має показань до первинної терапії кандидозу. Він демонструє активність *in vitro* щодо видів *Candida*, подібну до такої

вориконазолу, але клінічні дані недостатні для того, щоб дати обґрунтовану рекомендацію щодо лікування кандидозу, відмінного від кандидозу ротоглотки [76]. Посаконазол в даний час випускається у формі таблеток з пролонгованим вивільненням, пероральної суспензії та внутрішньовенного розчину. Препарат у формі таблеток, що вводиться по 300 мг двічі на день за 2 дози, потім 300 мг на добу, забезпечує прогнозовані концентрації в сироватці крові та відмінну експозицію препарату, і вимагає дозування лише раз на день [77, 78]. Пероральна суспензія має непередбачувану біодоступність [79-81]. Посаконазол внутрішньовенно вводять у дозі 300 мг двічі на день за 2 прийоми, потім по 300 мг на день.

Ісавуконазол - це нещодавно схвалений триазоловий протигрибковий засіб із розширеним спектром дії, що володіє відмінною активністю *in vitro* проти видів *Candida*. Попередній аналіз нещодавно завершеного великого міжнародного подвійного сліпого дослідження, в якому порівнювали ісавуконазол з ехінокандином щодо інвазивного кандидозу, показує, що ісавуконазол не відповідав non-inferiority критеріям (особиста думка, Астеллас США).

Коментар робочої групи:

Станом на 01.01.2022 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ісавуконазол в Україні не зареєстрований.

Ехінокандини

Каспофунгін, анідулафунгін та мікафунгін доступні лише як парентеральні препарати [82-84]. Мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) ехінокандинів низькі для більшості видів *Candida*, включаючи *C. glabrata* та *C. krusei* [48-50]. Однак останні серії випадків описували невдачі лікування, асоційовані із стійкими штамми *C. glabrata* [85, 86]. Природжена *Candida parapsilosis* демонструє більш високі МІК для ехінокандинів, ніж більшість інших видів *Candida*, що викликає побоювання, що *C. parapsilosis* може бути менш чутливим до ехінокандинів.

Кожен із цих засобів вивчався для лікування кандидозу стравоходу [24, 87, 88] та інвазивного кандидозу [25-34], і кожен із них продемонстрував ефективність у цих ситуаціях. Нещодавні об'єднані аналізи майже виключно на не нейтропенічних пацієнтів, включених до рандомізованих досліджень з лікування інвазивного кандидозу, свідчать про перевагу виживання, пов'язану з початковою терапією ехінокандином [19].

Всі ехінокандини мають мінімальний побічний ефект. Фармакологічні властивості у дорослих також дуже подібні, і кожен з них вводиться внутрішньовенно один раз на день [82-84]. Ехінокандини досягають терапевтичної концентрації у всіх місцях зараження, за винятком очей, ЦНС та сечі [59]. Основний шлях елімінації - неферментативна деградація. Жоден з ехінокандинів не потребує коригування дози при нирковій недостатності або

діалізі. І каспофунгін, і мікафунгін піддаються мінімальному метаболізму в печінці, але жоден із препаратів не є основним субстратом для цитохрому P450. Каспофунгін - єдиний ехінокандин, для якого рекомендується зменшити дозу для пацієнтів з помірною або тяжкою печінковою дисфункцією. Звичайні схеми внутрішньовенного введення при інвазивному кандидозі такі: каспофунгін: навантажувальна доза 70 мг, потім 50 мг на день; анідулафунгін: навантажувальна доза 200 мг, потім 100 мг на день; та мікафунгін: 100 мг на день (навантажувальна доза не потрібна).

Флуцитозин

Флуцитозин демонструє широку протигрибкову активність щодо більшості видів *Candida*, за винятком *C. krusei*. Препарат має короткий період напіввиведення (2,4-4,8 години) і зазвичай призначається у дозі 25 мг/кг 4 рази на день для пацієнтів з нормальною функцією нирок. Флуцитозин демонструє чудову абсорбцію після перорального прийому (80-90%), і більшість препарату виводиться у незмінену вигляді (мікробіологічно активний) із сечею [89, 90]; для пацієнтів з нирковою дисфункцією необхідна корекція дози [91, 92]. Сполука демонструє високе проникнення в ЦНС та око. Концентраційно залежна токсичність призводить до пригнічення кісткового мозку та гепатиту.

Флуцитозин зазвичай вводять у комбінації з іншим протигрибковим засобом через високу швидкість появи резистентності під час монотерапії [93]. Найчастіше флуцитозин під час інфекції *Candida* поєднується з АмВ для пацієнтів з більш стійкими інфекціями, такими як ендокардит *Candida*, менінгіт або ендoftальміт. Іноді його використовують для лікування симптоматичного кандидозу сечовивідних шляхів через резистентну до флуконазолу *C. glabrata* [94].

Коментар робочої групи:

Станом на 01.01.2022 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою флуцитозин в Україні не зареєстрований.

Дозування для дітей

Фармакокінетика протигрибкових препаратів між дорослими та педіатричними пацієнтами має значні відмінності, а дані про дозування у педіатричних пацієнтів обмежені. Фармакологічні властивості протигрибкових засобів у дітей та немовлят були детально розглянуті [95]. Оптимальна доза деоксихолату АмВ у новонароджених не була чітко визначена; зазвичай використовується доза 1 мг/кг [96-98]. Безпека, ефективність, площа під кривою та максимальна концентрація АВЛС 2-5 мг/кг на добу однакові у дорослих та дітей [99]. Фармакокінетика ліпосомного АмВ у новонароджених та дітей свідчить про те, що маса залежить як від об'єму, так і від кліренсу [100].

Кліренс флуцитозину прямо пропорційний швидкості клубочкової фільтрації, і немовлята з дуже малою масою тіла при народженні можуть накопичувати високі концентрації в плазмі через погану функцію нирок через незрілість [101]. Таким чином, застосування цієї групи пацієнтів без ретельного моніторингу рівня препаратів у сироватці крові не рекомендується.

Фармакокінетика флуконазолу дуже різниться залежно від віку, і препарат швидко елімінується у дітей. Таким чином, для новонароджених та дітей необхідна добова доза флуконазолу 12 мг/кг [102-105]. Фармакокінетика вориконазолу також сильно різниться у дітей [106-108]. Для досягнення плазмової експозиції, порівнянної з такою у дорослих, які отримують 4 мг/кг кожні 12 годин, дітям рекомендується навантажувальна доза внутрішньовенного введення вориконазолу 9 мг/кг двічі на день, а потім 8 мг/кг двічі на день. Рекомендована пероральна доза становить 9 мг/кг двічі на день (максимальна доза 350 мг) [95, 107]. Не має даних про дозування вориконазолу у дітей віком до 2 років, а також немає педіатричних досліджень, які б вивчали фармакокінетику препарату для внутрішньовенного введення, пероральної суспензії або таблеток посаконазолу з пролонгованим вивільненням.

Каспофунгін та мікафунгін схвалені Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (FDA) для застосування у дітей. Дозування каспофунгину залежить від площі поверхні тіла, а не від ваги. Дозування дітям - це навантажувальна доза 70 мг/м², а потім - 50 мг/м²/добу. Попередні дослідження показують, що оптимальна доза каспофунгину для новонароджених становить 25 мг/м²/добу. Поточна рекомендація щодо мікафунгину при інвазивному кандидозі становить 2 мг/кг/добу з можливістю збільшення до 4 мг/кг/добу у дітей < 40 кг. Оптимальна доза мікафунгину у новонароджених невідома, але, ймовірно, вона становитиме 10 мг/кг/добу або більше [109]. Для новонароджених та дітей анідулафунгін слід дозувати 1,5 мг/кг/добу [110-112].

Застереження під час вагітності

АМВ є засобом вибору для лікування інвазивного кандидозу у вагітних жінок [113]. Флуконазол, ітраконазол, посаконазол та ісавуконазолу слід уникати вагітним жінкам, особливо в першому триместрі, через вроджені дефекти, пов'язані з їх використанням. Вориконазол протипоказаний під час вагітності через аномалії розвитку плода, які спостерігаються у тварин. Даних щодо ехінокандинів мало, тому їх застосування під час вагітності обмежено. Флуцитозин протипоказаний під час вагітності через розвиток у плода аномалії, що спостерігаються у тварин.

Моніторинг терапевтичних препаратів

Моніторинг терапевтичних препаратів (МТП) для ітраконазолу, вориконазолу, посаконазолу та флуцитозину виявився корисним для оптимізації

ефективності та обмеження токсичності у пацієнтів, які отримують терапію від різних інвазивних грибкових інфекцій, включаючи кандидоз слизових оболонок та інвазивний кандидоз [114]. Основою для МТП є широко варіабельні концентрації серед пацієнтів та сильна залежність між концентрацією та ефективністю та/або токсичністю. Для ітраконазолу при вимірюванні за допомогою рідинної хроматографії високого тиску (РХВТ) повідомляється як про ітраконазол, так і про його біоактивний метаболіт гідрокси-ітраконазол, суму якого слід враховувати при оцінці рівня препарату. Успіх лікування був пов'язаний з концентраціями ≥ 1 мг/л та токсичністю з концентраціями > 5 мг/л. Рівні біоаналізу - від 3 до 7 разів вище, ніж виміряні за допомогою РХВТ. Через нелінійну фармакокінетику у дорослих та генетичні відмінності в метаболізмі існує концентрація вориконазолу в сироватці крові як у пацієнта, так і між пацієнтами [115-118]. Пацієнтам, які отримують вориконазол, слід враховувати МТП, оскільки при більш високих концентраціях у сироватці, спостерігалася токсичність препарату, а при нижчих концентраціях - зниження клінічної відповіді [117,118]. Вікно концентрації терапевтичного мінімуму для вориконазолу становить 1-5,5 мг/л. Мало даних, які підтверджують конкретну концентрацію для оптимізації ефективності посаконазолу. Моніторинг флуцитозину переважно використовується для запобігання токсичності, пов'язаної з концентрацією. Для уникнення передбачуваних ефектів на печінку та кістковий мозок рекомендуються пікові концентрації < 100 мг/л [119].

Тестування протигрибкових властивостей

Інтенсивні зусилля з розробки стандартизованих, відтворюваних та відповідних методів тестування на чутливість до грибів привели до розробки методології M27-A3 Інституту клінічних та лабораторних стандартів (CLSI) та Європейського комітету з тестування чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST) для тестування чутливості дріжджів. [120]. Інтерпретарні точки для сприйнятливості враховують МІК, а також фармакокінетичні / фармакодинамічні дані та дані моделі тварин. Вони повідомляються для кожного виду. Точки розриву були створені для більшості, але не для всіх, препаратів для 5 найпоширеніших видів *Candida* [47, 50, 121, 122].

У багатьох випадках клінічні точки знизились в порівнянні від тих, що використовувалися раніше. Наприклад, попередній клінічний діагноз *Candida*, контрольна точка чутливості до флуконазолу була ≤ 8 мг/л. При новій інтерпретації, сприйнятливе значення було знижено до ≤ 2 мг/л для *C. albicans*. Для *C. glabrata* точки розриву немає, встановлена чутливість до флуконазолу, ітраконазолу, посаконазолу або вориконазолу.

Якщо клінічна межа не встановлена, епідеміологічне граничне значення (ECV) ґрунтується на дослідженні, можна використовувати розподіл МІК всередині виду. ECV визначається як значення МІК, яке виключає штами

недикого типу, особливо ізоляти, які, ймовірно, містять резистентний мутант [50, 123]. Додавання методу ЕСV особливо корисно для виявлення появи резистентності у виду *Candida* в установі.

Сприйняття грибів роду *Candida* до наявних на даний момент протигрибкових засобів, як правило, передбачувана, якщо відомий вид ізоляту, що інфікує. В даний час антифунгантний опір у *C. albicans* є незвичайним. Однак окремі ізоляти можуть не обов'язково слідувати цій загальній моделі [124]. Останні дослідження свідчать про стійкість до триазолу серед ізолятів *C. glabrata* зросла до такого ступеня, що важко покладатися на ці агенти для терапії за відсутності тесту на чутливість [12, 125, 126]. Подібна тенденція почала проявлятися і для меншої частки ізолятів *C. glabrata* та ехінокандинів [35, 85, 125]. Значення тесту на чутливість для інших видів *Candida* є менш зрозумілим, хоча стійкість серед *C. tropicalis* і *C. parapsilosis* повідомлялося із закладів третинної допомоги, які широко використовують протигрибкові засоби [127, 128]. У зв'язку з цими тенденціями тест на чутливість все частіше використовується для контролю за лікуванням кандидемії та інвазивного кандидозу.

Діагностика кандидозу

Діагностика кандидозних культур у крові або інших зразках, зібраних у стерильних умовах, вже давно вважається діагностичним «золотим стандартом» для інвазивного кандидозу. Некультуральні діагностичні тести, такі як аналізи на виявлення антигену, антитіл або β -D-глюкану, а також полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) зараз входять у клінічну практику як доповнення до культурального методу. Якщо використовувати та інтерпретувати результати розумно, ці тести можуть виявити більше пацієнтів з інвазивним кандидозом і кращу пряму протигрибкову терапію. Переваги поєднання культуральних і некультуральних тестів, однак, клініцисти повинні повністю усвідомити та уважно розглядати типи інвазивного кандидозу, зрозуміти сильні сторони та недоліки кожного аналізу та інтерпретувати результати тесту в контексті клінічних умов.

Використання культур у діагностиці інвазивного кандидозу

Інвазивний кандидоз охоплює 3 форми: кандидемія за відсутності глибокого кандидозу, кандидемія, пов'язана з глибоким кандидозом і глибокий кандидоз із відсутністю кандидемії [20]. Розподіл цих форм, ймовірно, відрізнятиметься серед центрів; поточні дані свідчать про групи, приблизно однакові за розміром [129]. Загальна чутливість культури крові для діагностики інвазивного кандидозу складає приблизно 50% [20]. Межа виявлення культури крові становить ≤ 1 КУО/мл [130, 131]. Межа виявлення для культур становить нижче ПЛР [132-135]. Таким чином, посів крові повинен бути позитивним під час

переважної більшості активних інфекцій крові *Candida*. Вони можуть бути негативними у випадках надзвичайно низького рівня кандидемії, інтермітуючої кандидемії, глибокого кандидозу, який зберігається після стерилізації кровотоку, або глибокого кандидозу, що виникає внаслідок прямого зараження *Candida* за відсутності кандидемії. Культури крові обмежені повільним часом росту (середній час до позитивного результату 2-3 дні, від 1 до ≥ 7 днів), а також тим, що вони можуть стати позитивними відносно пізно протягом перебігу захворювання. [130, 136]. Культури тканин або рідини, відновлені з інфікованих місць під час глибокого кандидозу, також демонструють погану чутливість (часто $<50\%$) і повільні терміни зростання та потребують інвазивних процедур забору проб, які можуть бути небезпечними або протипоказаними через основний медичний стан [137].

Виявлення антигенів і антитіл

Виявлення антигену *Candida* та антитіл проти *Candida* отримало більше визнання в Європі, ніж у Сполучених Штатах. Загалом виявлення антигену обмежується швидким кліренсом із кровотоку [138]. Визначено занепокоєння щодо надійності виявлення антитіл у імуносупресивних пацієнтів, але аналіз добре себе зарекомендував у пацієнтів з нейтропенією та клітинно-опосередкованими імунними дефектами (включаючи гематопоестичні клітини та трансплантовані органи) [138, 139]. Реакція сироваткового імуноглобуліну G (IgG) проти специфічних антигенів, як правило, працюють краще, ніж відповіді імуноглобулінів M (IgM), що свідчить про те, що у багатьох пацієнтів виникає амнестична реакція або триває субклінічна інвазія тканин [139]. Найбільш вивченим тестом є комбінований манан/антиманан аналіз на антитіла, який наразі схвалений для використання в Європі, але не в Сполучених Штатах (Platelia *Candida* Ag і Ab; BioRad). У мета-аналізі 14 досліджень чутливість/специфічність для діагностики інвазивного кандидозу маннан і антиманан IgG окремо становили 58%/93% і 59%/83% відповідно [140]. Значення для комбінованого аналізу становили 83% і 86%, з найкращими показниками для інфекцій *C. albicans*, *C. glabrata* та *C. tropicalis*. В одному дослідженні кандидемії, принаймні один тест був позитивним перед посівом крові у 73% пацієнтів [141]. При вивченні гепатоспленного кандидозу, принаймні один тест був позитивним до рентгенографічних змін у 86% пацієнтів [142]. Цей аналіз не використовується широко в Сполучених Штатах, і його роль у діагностиці та управлінні інвазивним кандидозом не визначена.

Виявлення β -D-глюкана

β -D-глюкан є складовою клітинної стінки *Candida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis jiroveci* та деяких інших грибків. Аналіз β -D-глюкану в сироватці був схвалений FDA як доповнення до культур для діагностики інвазивних

грибкових інфекцій. Істинно позитивні результати не є специфічними для інвазивного кандидозу, а скоріше припускають можливість інвазивної грибкової інфекції. З цієї причини серед груп пацієнтів, що також піддаються ризику інвазивних інфекцій, таких як реципієнти трансплантованих гемопоетичних клітин, β -D-глюкан має теоретичну перевагу перед більш вузькими аналізами на кандидоз. Виявлення β -D-глюкану може виявити випадки інвазивного кандидозу за кілька днів і тижнів до позитивних посівів крові та скоротити час до початку протигрибкової терапії [143]. Профілактична або емпірична протигрибкова терапія, ймовірно, вплине на результати тестування. З одного боку, протигрибкові агенти можуть зменшити діагностичну чутливість [144-146], зниження рівня β -D-глюкану також може корелювати з відповіддю на протигрибкову терапію [147].

У мета-аналізах досліджень β -D-глюкану чутливість та специфічність для діагностики інвазивного кандидозу були 75% - 80% та 80% відповідно [144-146]. Інтерпретація цих даних ускладнюється низкою проблем, у тому числі невизначеності щодо найкращого порогового значення для позитивного результату, кількості позитивних тестів, необхідних для встановлення діагнозу, а також оптимального часу та частоти тестування серед пацієнтів із групи ризику. Між дослідженнями спостерігається явна неоднородність в тому, як вони розглядають ці проблеми, а також серед пацієнтів та контрольних груп, діапазоні і типі цільових грибкових патогенів, формах інвазивного кандидозу, поширенні грибів роду *Candida*, попередньому використанні протигрибкових препаратів, специфіки аналізів β -D-глюкану та інших аспектах дизайну дослідження та статистичної інтерпретації.

Основною проблемою щодо виявлення β -D-глюкану є низька специфічність та хибна позитивність, що може бути особливо проблематичним у пацієнтів, у яких некультуральні методи діагностики будуть найбільш корисними. Наприклад, помилкові позитивні результати рідко зустрічаються у здорових, але, як правило, більш поширені серед пацієнтів ВІТ [148]. Причини хибної позитивності включають інші системні інфекції, такі як грампозитивна і грамнегативна бактеріємія, певні антибіотики, такі як внутрішньовенний амоксициліну-клавуланат (не доступний у Сполучених Штатах), гемодіаліз, грибкова колонізація, отримання альбуміну або імуноглобуліну, використання хірургічної марлі або іншого матеріалу, що містить глюкан і мукозит або інші порушення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту [149-154]. Специфічність β -D-глюкану може бути покращена, якщо потрібні послідовні позитивні результати, а не єдиний результат, але хибна позитивність залишається значним обмеженням, якщо вищезазначені фактори є звичайними для досліджуваної популяції. Як надзвичайний приклад, чутливість/специфічність для кожного пацієнта, а також позитивна та негативна прогностична цінність рутинного спостережного тестування β -D-глюкану в

нещодавньому дослідженні реципієнтів трансплантату легень становили 64%/9% та 14%/50% відповідно [155]. Більше того, 90% пацієнтів мали щонайменше один позитивний результат β -D-глюкану. Тому тест буде найбільш корисним, якщо він орієнтований на підгрупи пацієнтів, у яких клінічний перебіг або фактори ризику особливо вказують на інвазивний кандидоз або іншу грибову інфекцію.

Роль β -D-глюканового тестування зразків, крім сироватки в діагностиці інвазивного кандидозу, не встановлено. Дослідження β -D-глюканового тестування спинно-мозкової рідини (СМР) повідомили про чутливість та специфічність 100% та 95%-98% відповідно до діагностики інфекцій ЦНС, що не є *Candida* [156, 157]. Виявлення β -D-глюкану була дуже чутливою та специфічною в моделі кролика з гематогенним *S. albicans* менінгоенцефалітом [158]. Обмежені дані показують, що позитивні прогностичні значення β -D-глюкану в бронхоальвеолярній рідині не достатні для діагностики грибової пневмонії [159]. Є звіти про те, щоб випробували зразки, що зібрані з інших джерел інвазивної інфекції *Candida* [160]. Обмежені дані існують стосовно корисності тестування β -D-глюкану у дітей [161]. Оптимальний поріг для позитивності β -D-глюкан-тестування у дітей не відомий. У дослідженнях неінфікованих імунокомпетентних осіб середні рівні β -D-глюкану вищі у дітей, ніж дорослих [162]. В даний час не рекомендується використовувати β -D-глюканове тестування у педіатричній практиці.

Полімеразна ланцюгова реакція

Candida полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) має багато потенційних переваг та недоліків виявлення β -D-глюкану. У порівнянні з дослідженням посівів ПЛР аналіз різних фракцій крові продемонстрував зменшення часу діагностування інвазивного кандидозу та початку протигрибової терапії [134, 135]. Сукупна чутливість та специфічність ПЛР за підозри на інвазивний кандидоз в недавньому метааналізі складала 95% та 92% відповідно [134]. При можливому інвазивному кандидозі, чутливість ПЛР та культури крові складало 85% та 38%, відповідно. Вплив протигрибових агентів на діагностичну чутливість була незрозумілою. Дані серед пацієнтів, колонізованих *Candida*, були дивно обмежені, але там була тенденція до нижчої специфічності. Основне обмеження досліджень ПЛР є відсутність стандартизованих методологій та багатоцентрової перевірки аналізу. Багатоцентрове дослідження в США, що оцінювало роботу автономного інструменту, який ампліфікує та виявляє ДНК *Candida* за допомогою ПЛР та магнітного резонансу T2 (bi2OSYSTEMS T2, Lexington, Massachusetts), відповідно, було завершено [63]. Цей аналіз – затверджений FDA, але його роль у ранній діагностиці та управлінні кандидемією залишається незрозумілим, доки не даються більше додаткових даних. ПЛР має потенційні переваги за аналізом β -D-глюкана або антиген-антитіла, включаючи здатність до ідентифікації видів, виявлення молекулярних маркерів для стійкості

до ліків та мультиплексії. У Європі мультиплексний ПЛР-аналіз цільної крові в реальному часі (SeptiFast, Roche), який виявляє 19 бактерій і 6 грибів (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* та *Aspergillus fumigatus*) був випробуваний у кількох дослідженнях сепсису та нейтропенічної лихоманки. Серед пацієнтів з кандидемією в одному дослідженні чутливість тесту становила 94%. Єдиний негативний результат спостерігався кандидемії *C. famata* [164]. Роль ПЛР під час дослідження зразків, окрім крові, не встановлена.

Технологічне діагностичне тестування культури крові – негативний інвазивний кандидоз

Переважає більшість досліджень розглядала некультуральну діагностику на фоні кандидемії. Більш обмежені дані щодо глибокого кандидозу демонструють, як ці тести можуть виявити випадки, що в даний час пропущені при посіві крові. У одноцентровому дослідженні проспективно зареєстрованих пацієнтів чутливість/специфічність аналізу β -D-глюкану Fungitell та кількісний ПЛР-аналіз в реальному часі (ViraCor-IBT, Lee's Summit, Міссурі) для інвазивного кандидозу становили 56%/73% і 80%/70%, відповідно [132]. Що ще важливіше, чутливість одночасно зібраних культур крові, аналізу β -D-глюкану та зразки ПЛР у пацієнтів із глибоко заглибленим кандидозом (переважно внутрішньочеревний кандидоз) становили 21%, 67% і 88% відповідно. Комбінація позитивної крові культури або позитивного аналізу β -D-глюкану мав чутливість для інвазивного кандидозу 79%. Позитивна культура крові або позитивний зразок ПЛР становив 98% чутливості. У другому випробуванні досліджували сироватковий аналіз β -D глюкану, оцінку *Candida* (прогностична оцінка інвазивного кандидозу на основі клінічних параметрів та тяжкості колонізації *Candida*) та індекси колонізації *Candida* (прогностичні показники, засновані на тяжкості колонізації) серед проспективно зареєстрованих пацієнтів, які були в хірургічних відділеннях інтенсивної терапії в 2 лікарнях, і які були з особливо високим ризиком внутрішньочеревого кандидозу [143]. Чутливість/специфічність 2 послідовних позитивних результатів β -D-глюкану становила 65%/78%. Навпаки, чутливість посівів крові була лише 7%. На додаток до виявлення випадків, пропущених за допомогою посівів крові, аналіз β -D-глюкану був позитивним за 5 і 6 днів до позитивного внутрішньочеревого посіву та призначення протигрибкової терапії, відповідно. Чутливість балів *Candida* та індексів колонізації були можна порівняти з β -D-глюканом, але специфічність була нижчою ($\leq 43\%$).

Інтерпретація специфічності в цих дослідженнях була ускладнена тим фактом, що негативні контролі також мали ризик інвазивного кандидозу. Таким чином, незрозуміло, чи були позитивні результати контрольних тестів хибнопозитивними (як визначено в дослідженнях) чи справжніми позитивними, які були пропущені через погану чутливість внутрішньочерекових культур та

посівів крові. Справді, це головна проблема в оцінці нової діагностики інвазивного кандидозу: як можна точно виміряти результати тесту, якщо золотий стандарт неадекватний?

Коментар робочої групи: мультидисциплінарною робочою групою було вирішено розглядати тільки питання VII і XIV з прототипу, оскільки вони стосуються лікування новонароджених дітей.

Як лікувати кандидоз новонароджених, включаючи інфекцію центральної нервової системи?

Як лікувати інвазивний кандидоз та кандидемію у новонароджених?

Рекомендації

1. АмВ дезоксихолат 1 мг/кг щодня рекомендується новонародженим з дисемінованим кандидозом (*сильна рекомендація; докази середньої якості*).

2. Флуконазол 12 мг/кг внутрішньовенно або перорально щодня є розумною альтернативою у пацієнтів, які не проходили профілактику флуконазолом (*сильна рекомендація; докази помірної якості*).

3. Ліпідний препарат АмВ 3-5 мг/кг на день є альтернативою, але його слід застосовувати з обережністю, особливо за наявності ураження сечовивідних шляхів (*слабка рекомендація; низька якість доказів*).

4. Ехінокандини слід застосовувати з обережністю і, як правило, обмежуватись рятувальною терапією або ситуаціями, коли резистентність або токсичність виключають застосування дезоксихолату або флуконазолу (*слабка рекомендація; низька якість доказів*).

5. У новонароджених з позитивними культурами крові для грибів роду *Candida* та/або сечі, рекомендується люмбальна пункція та розширене обстеження сітківки (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).

6. Комп'ютерна томографічна або ультразвукова візуалізація сечостатевого шляхів, печінки та селезінки повинна бути виконана, якщо посів крові є постійно позитивним для видів грибів роду *Candida* (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).

7. Настійно рекомендується видалення ЦВК (*сильна рекомендація; докази помірної якості*).

8. Рекомендована тривалість терапії кандидемії без явних метастатичних ускладнень становить 2 тижні після документально підтвердженого видалення грибів роду *Candida* з крові та усунення ознак, що відносяться до кандидозу (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).

Резюме доказів

Неонатальний кандидоз виникає переважно у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН). *Candida* – це третій найбільш поширений збудник, пов'язаний з інфекцією крові у Сполучених Штатах [165]. Проте захворюваність на кандидоз новонароджених різко скоротилася за останні десятиліття [166-168]. Кандидоз новонароджених пов'язаний зі значним ризиком смерті, порушенням нервово-психічного розвитку у немовлят з надзвичайно малою масою тіла при народженні і масою ≤ 1000 г, а також збільшенням витрат на охорону здоров'я [169-174]. Основним фактором ризику розвитку кандидозу новонароджених є недоношеність; діти, які мають надзвичайно малу масу тіла при народженні, у групі найбільшого ризику. Ці немовлята мають високий ризик ураження ЦНС як ускладнення кандидемії [175, 176]. *Candida albicans* та *C parapsilosis* збудники у 80%-90% неонатального інвазивного кандидозу [168, 177].

Кандидоз новонароджених відрізняється від інвазивного захворювання у пацієнтів старшого віку тим, що у новонароджених частіше спостерігаються неспецифічні або незначні ознаки та симптоми інфекції. Гриби роду *Candida* вражають практично всі тканини, включаючи сітківку, мозок, серце, легені, печінку, селезінку та суглоби [178]. Ендокардит – це незвичайне ускладнення кандидозу у новонароджених. Хоча менінгіт часто зустрічається у поєднанні з кандидемією, приблизно половина новонароджених з кандидозним менінгітом не має позитивного результату посіву крові. [175]. Захворювання ЦНС у новонароджених зазвичай проявляється як менінгоенцефаліт, слід припускати наявність у новонароджених з кандидемією ознак та симптомів, що вказують на менінгоенцефаліт, оскільки дані про інфекцію *Candida* в ЦНС можуть бути ненадійними. Порушення нервово-психічного розвитку є поширеним у тих, хто вижив; тому важливий ретельний контроль за параметрами розвитку нервової системи [169, 171, 172, 174].

Останні дослідження підкреслили значення кандидурії за відсутності кандидемії в цій популяції [171]. Немовлята з надзвичайно малою масою тіла при народженні з кандидурією мають значний ризик смерті або порушення нервово-психічного розвитку. Кандидурія в цій популяції потребує дослідження (посів крові, люмбальна пункція та ультразвукове дослідження черевної порожнини) для дисемінованої інфекції *Candida* і вимагає лікування.

Рекомендації щодо лікування кандидозу новонароджених за допомогою АмВ дезоксихолату або флуконазолу базується на невеликих одноцентрових дослідженнях і 2 багатоцентрових когортних дослідженнях [169, 179-181]. На відміну від дорослих та старших дітей, АмВ дезоксихолат добре переноситься в новонароджених і не пов'язаний з високим ризиком нефротоксичності. Недавнє порівняльне дослідження ефективності виявили, що новонароджені, які отримували ліпідні препарати АмВ, мали вищу смертність, ніж у немовлят, які отримували дезоксихолат АмВ або флуконазол [181]. Різниця в результатах, що

спостерігаються при застосуванні ліпідних препаратів АмВ, може бути пов'язана з недостатнім проникненням цих препаратів у нирки, неадекватним дозуванням для недоношених новонароджених або невідомими факторами, що сприяють цьому. Згідно з наявними доказами флуконазол та дезоксихолат АмВ є прийнятним вибором для терапії, в свою чергу ліпідні препарати АмВ слід застосовувати з обережністю. Даних щодо застосування ехінокандинів у новонароджених недостатньо. Існує занепокоєння щодо ехінокандинів, оскільки їх концентрація в ЦНС та сечовивідних шляхах низька.

Дозування протигрибкових засобів для новонароджених істотно відрізняється, ніж для дітей старшого віку та дорослих. Існують обмежені фармакокінетичні дані щодо дозування дезоксихолату АмВ у новонароджених, і фармакокінетика, здається, дуже варіюється в цій популяції [96, 97, 101]. Рекомендована доза 1 мг/кг на добу призводить до вищих показників кліренсу у немовлят порівняно з дітьми старшого віку і може частково пояснити, чому препарат краще переноситься новонародженими [98]. Тривалість терапії в основному базується на даних для дорослих і дітей, і немає даних, які б визначали тривалість конкретно у новонароджених.

Популяційні фармакокінетичні дослідження надали інформацію щодо дозування флуконазолу у новонароджених [105, 182]. На підставі цих досліджень, флуконазол, 12 мг/кг щоденно, може бути використаний для лікування неонатального кандидозу. Більш недавні дані дозволяють припустити, що навантажувальна доза флуконазолу 25 мг/кг досягає терапевтичної цілі більш швидко, ніж традиційне дозування [182]. Однак необхідні подальші дослідження цієї схеми дозування, перш ніж її можна буде рекомендувати. Несвоєчасне видалення або заміна ЦВК у немовлят з кандидемією викликає підвищений ризик тривалої інфекції, смертності і довгострокові незворотні порушення нервово-психічного розвитку [169]. Видалення та заміна катетера в анатомічно відмінному місці слід виконувати, якщо немає протипоказань.

Як лікувати інфекції центральної нервової системи у новонароджених?

Рекомендації

1. Для початкового лікування рекомендується дезоксихолат АмВ 1 мг/кг внутрішньовенно щоденно (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).
2. Альтернативною схемою є ліпосомний АмВ 5 мг/кг на день (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).
3. Додавання флуцитозину 25 мг/кг 4 рази на день, можна розглядати як рятувальну терапію у пацієнтів, у яких не було клінічної відповіді на початкову терапію АмВ, але побічні ефекти є частими (*слабкі рекомендації; низька якість доказів*).

4. Для подальшого лікування після того, як пацієнт відповів на початкове лікування, рекомендовано флуконазол у дозі 12 мг/кг на добу для видів, сприйнятливих до флуконазолу (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).

5. Терапію слід продовжувати до тих пір, поки всі ознаки, симптоми та спинномозкова рідина (ліквор) та рентгенологічні аномалії, якщо вони є, не зникнуть (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).

6. Інфіковані пристрої центральної нервової системи (ЦНС), включаючи вентрикулостомічні дренажі та шунти, слід видаляти, якщо це можливо (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).

Резюме доказів

Існують обмежені дані для призначення терапії кандидозної інфекції ЦНС у новонароджених. Всі препарати АмВ, включаючи ліпідні препарати, проникають в ЦНС і мають фунгіцидну дію в ЦНС [44]. Виявлено, що дезоксихолат АмВ і ліпосомальний АмВ мають більшу протигрибкову ефективність при вивченні на моделі кандидозного менінгоенцефаліту у кроликів порівняно з іншими препаратами. [44]. Лікар повинен зважити переваги та недоліки використання ліпосомального АмВ з його хорошим проникненням у спинномозкову рідину, але низькими рівнями у сечі, порівняно з використанням дезоксихолату АмВ з менш хорошим рівнем в ЦНС, але найкращим рівнем в сечі.

Переваги додавання флуцитозину для новонароджених з кандидозом ЦНС невідомі. У найбільшому проспективному дослідженні проведено оцінку результатів лікування кандидозу ЦНС у новонароджених, медіана - час очищення спинномозкової рідини був довшим у тих, хто отримував флуцитозин плюс дезоксихолат АмВ (17,5 днів; 6 немовлят) порівняно з тими, хто отримував лише дезоксихолат АмВ (6 днів; 18 немовлят) [169]. Крім того, флуцитозин погано переноситься, і побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту можуть перешкоджати пероральному годуванню у новонароджених. Загалом, флуцитозин використовувався лише у новонароджених, які не мали відповіді на монотерапію АмВ.

З'являються дані, що підтверджують використання ехінокандинів у новонароджених; однак декілька ключових питань потребують додаткового роз'яснення. Оптимальна доза ехінокандинів у новонароджених залишається невизначеною [109, 174, 183-187]. Крім того, є занепокоєння щодо проникнення ехінокандинів у спинномозкову рідину. Здається, що ехінокандини проникають в тканини мозку, але не в спинномозкову рідину, і досягають концентрації в мозку, яка виявилася ефективною на тваринних моделях, коли використовувалися дози вищі ніж рекомендовані для людей [188, 189]. Обмежені клінічні дані показують, що ехінокандини можуть бути ефективними для лікування інфекцій ЦНС в новонароджених, але не є достатньою, щоб рекомендувати їх використання в даний час [183].

Які рекомендації щодо профілактики у відділенні інтенсивної терапії новонароджених?

Рекомендації

1. У відділеннях з високим рівнем (> 10%) інвазивного кандидозу, рекомендовано внутрішньовенна або пероральна профілактика флуконазолом 3-6 мг/кг двічі на тиждень протягом 6 тижнів у новонароджених з масою тіла <1000 г (*сильна рекомендація; висока якість доказів*).

2. Пероральний ністатин 100 000 одиниць 3 рази на день протягом 6 тижнів є альтернативою флуконазолу у новонароджених з масою тіла <1500 г у ситуаціях, коли доступність або резистентність виключають застосування флуконазолу (*слабка рекомендація; докази помірної якості*).

3. Пероральний бичачий лактоферин (100 мг/добу) може бути ефективним у новонароджених <1500 г, але наразі недоступний у лікарнях США (*слабка рекомендація; докази помірної якості*).

Коментар робочої групи:

Станом на 01.01.2022 в Україні лактоферин бичачий не зареєстрований як лікарський засіб.

Резюме доказів

Численні дослідження, що вивчають ефективність флуконазола для профілактики інвазивного кандидозу у новонароджених, послідовно демонструють ефективність і, можливо, зменшення смертності [190-200]. Флуконазол 3 мг/кг або 6 мг/кг двічі на тиждень значно знизив рівень інвазивного кандидозу у недоношених новонароджених з масою тіла <1000 г у перинатальних центрах з дуже високою частотою зараження кандидозом [190, 192]. Кокранівський огляд клінічних досліджень профілактики флуконазолом 2007 року продемонстрував ефективність із типовим відносним ризиком 0,23 та числом, необхідним для лікування 9. Більшість досліджень продемонстрували безпеку профілактики флуконазолом та відсутність появи резистентності.

Ентеральний або пероральний прийом ністатину виявився ефективним у зниженні інвазивного кандидозу у недоношених дітей [193, 201-203]. В одному дослідженні також було пов'язано профілактику ністатину зі зменшенням смертності від усіх причин [203]. Однак залишається мало даних про профілактику ністатину у немовлят <750 г (група з найвищим ризиком), і ністатин не завжди можна вводити при ілеусі, шлунково-кишкових захворюваннях, порушенні толерантності до ентерального харчування або гемодинамічної нестабільності. Ці клінічні ситуації дуже поширені у

недоношених дітей низького гестаційного віку та обмежують широке застосування профілактики ністатину як профілактичної стратегії.

Лактоферин – це глікопротеїн молока ссавців, який бере участь у вродженому імунитеті. У рандомізованому дослідженні бичачого лактоферину у немовлят з масою <1500 г частота початку пізнього сепсису була значно нижчою у групі лактоферину, ніж у групі плацебо [204]. Вторинний аналіз клінічного випробування показав, що лактоферин також знижує частоту інвазивних грибкових інфекцій порівняно з плацебо [204]. Потрібно подальше підтвердження ефективності та безпеки перорального застосування бичачого лактоферину для запобігання інвазивному кандидозу, особливо у немовлят <750 г, оскільки у цьому дослідженні було лише кілька новонароджених цієї категорії.

Яке лікування інфекцій сечовивідних шляхів, спричинених грибами роду *Candida*?

Яке лікування безсимптомної кандидурії?

Рекомендації

1. У разі можливості рекомендується усунути фактори ризику, такі як постійні катетери сечового міхура (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).

2. Лікування протигрибковими засобами НЕ рекомендується, якщо пацієнт не належить до групи з високим ризиком розповсюдження; пацієнти з високим ризиком включають пацієнтів з нейтропенією, немовлят з дуже малою масою тіла при народженні (<1500 г) та пацієнтів, які будуть піддаватися урологічним маніпуляціям (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).

3. Пацієнтів з нейтропенією та немовлят з дуже низькою масою тіла при народженні слід лікувати відповідно до рекомендацій щодо кандидозу (див. Розділи III та VII) (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).

4. Пацієнтів, які проходять урологічні процедури, слід лікувати пероральним флуконазолом, 400 мг (6 мг/кг) щодня, або дезоксихолатом АмВ (АмВ, 0,3-0,6 мг/кг щодня), протягом декількох днів до та після процедури (*сильна рекомендація; низька якість доказів*).

Резюме доказів

Наявність кандидурії є звичайним приводом для того, щоб лікар міркував, чи є у пацієнта інфекція сечовивідних шляхів, спричинена видами *Candida*. Пацієнти, які найбільше ризикують захворіти на кандидоз, - це люди похилого віку, жінки, хворі на цукровий діабет, які мають сечовивідні апарати, які приймають антибіотики, а також проходили операції раніше [205-210]. У безсимптомного пацієнта кандидурія майже завжди являє собою колонізацію, і

усунення основних факторів ризику, таких як постійні катетери, часто є адекватним для викорінення кандидурії [206].

Численні дослідження відзначили, що кандидурія зазвичай не призводить до кандидемії [206, 207, 211-215]. Деякі з цих досліджень показали, що кандидурія є маркером більшої смертності, але смерть не пов'язана з інфекцією *Candida*, і лікування інфекції *Candida* не змінює показники смертності [211, 215, 216]. Проспективне дослідження щодо реципієнтів з трансплантацією нирок показало, що хоча смертність була вищою у пацієнтів, які страждали на кандидурію, лікування не покращило результатів, знову ж таки припустивши, що кандидурія є маркером тяжкості основного захворювання [217].

Деякі стани вимагають агресивного підходу до кандидозу у безсимптомних пацієнтів. До них належать новонароджені з дуже низькою масою тіла при народженні, які ризикують отримати інвазивний кандидоз, який часто вражає сечовивідні шляхи [171, 218]. Багато лікарів, які доглядають за пацієнтами з нейтропенією, лікують тих, у кого гарячка та кандидурія, оскільки кандидоз може свідчити про інвазивний кандидоз. Однак нещодавнє дослідження, проведене в лікарні для лікування раку невеликої кількості пацієнтів, 25% з яких мали нейтропенію, виявило, що у цих пацієнтів не розвинулася кандидемія або інші ускладнення кандидурії [219]. У кількох доповідях зафіксовано високий рівень кандидемії, коли пацієнти проходять інструментальне дослідження сечовивідних шляхів [220, 221], що призвело до рекомендацій щодо лікування протигрибковими засобами у перипроцедурі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503–35.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924–6.
3. US GRADE Network. Approach and implications to rating the quality of evidence and strength of recommendations using the GRADE methodology. Available at: <http://www.gradeworkinggroup.org/>. Accessed 10 November 2015.
4. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014; 370:1198–208.
5. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309–17.
6. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1172–7.
7. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37:634–43.
8. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance(R)) registry, 2004–2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 74:323–31.
9. Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73:45–8.
10. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. Candida bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in intensive care unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38:65–9.
11. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Candida bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008–2009. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:561–6.
12. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among Candida bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011; 49:396–9.
13. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:540–7.
14. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1739–46.
15. Grim SA, Berger K, Teng C, et al. Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with Candida bloodstream infection: correlation with outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:707–14.
16. Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ, Bow EJ, et al. Early treatment of candidemia in adults: a review. *Med Mycol* 2011; 49:113–20.
17. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3640–5.
18. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43:25–31.
19. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1110–22.
20. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1284–92.
21. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994; 331:1325–30.
22. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1221–8.
23. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366:1435–42.
24. Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:770–5.

25. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020–9.
26. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369:1519–27.
27. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356:2472–82.
28. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45:883–93.
29. Anaissie EJ, Vartivarian SE, Abi-Said D, et al. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Med* 1996; 101:170–6.
30. Ruhnke M, Paiva JA, Meersseman W, et al. Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:680–7.
31. Reboli AC, Shorr AF, Rotstein C, et al. Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by *Candida albicans*: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome. *BMC Infect Dis* 2011; 11:261.
32. Betts RF, Nucci M, Talwar D, et al. A Multicenter, double-blind trial of a highdose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1676–84.
33. Nucci M, Colombo AL, Petti M, et al. An open-label study of anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in Latin America. *Mycoses* 2014; 57:12–8.
34. Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC Infect Dis* 2014; 14:97.
35. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1724–32.
36. Lewis JS 2nd, Wiederhold NP, Wickes BL, Patterson TF, Jorgensen JH. Rapid emergence of echinocandin resistance in *Candida glabrata* resulting in clinical and microbiologic failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:4559–61.
37. Castanheira M, Woosley LN, Messer SA, Diekema DJ, Jones RN, Pfaller MA. Frequency of fks mutations among *Candida glabrata* isolates from a 10-year global collection of bloodstream infection isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:577–80.
38. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:532–8.
39. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol* 2011; 64:380–2.
40. Girmenia C, Gentile G, Micozzi A, Martino P. Nephrotoxicity of amphotericin B desoxycholate. *Clin Infect Dis* 2001; 33:915–6.
41. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1402–7.
42. Safdar A, Ma J, Saliba F, et al. Drug-induced nephrotoxicity caused by amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B: a review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:236–44.
43. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1383–96.
44. Groll AH, Giri N, Petraitis V, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J Infect Dis* 2000; 182:274–82.
45. Bates DW, Su L, Yu DT, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:686–93.
46. Pfaller MA, Andes D, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Sheehan D. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. *Drug Resist Updat* 2010; 13:180–95.
47. Pfaller MA, Andes D, Arendrup MC, et al. Clinical breakpoints for voriconazole and *Candida* spp. revisited: review of microbiologic, molecular, pharmacodynamic, and clinical data as they pertain to the development of species-specific interpretive criteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70:330–43.
48. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008; 46:150–6.
49. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for the echinocandins and *Candida* spp. *J Clin Microbiol* 2010; 48:52–6.

50. Pfaller MA, Castanheira M, Diekema DJ, Messer SA, Jones RN. Triazole and echinocandin MIC distributions with epidemiological cutoff values for differentiation of wild-type strains from non-wild-type strains of six uncommon species of *Candida*. *J Clin Microbiol* 2011; 49:3800–4.
51. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus fumigatus*: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiologic cutoff values to characterize resistance in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 69:45–50.
52. Bruggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1441–58.
53. Goldman M, Cloud GA, Wade KD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis: AIDS Clinical Trials Group Study 323/Mycoses Study Group Study 40. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1473–80.
54. Sobel JD, Kapernick PS, Zervos M, et al. Treatment of complicated *Candida* vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:363–9.
55. Zimmermann T, Yeates RA, Laufen H, Pfaff G, Wildfeuer A. Influence of concomitant food intake on the oral absorption of two triazole antifungal agents, itraconazole and fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46:147–50.
56. Thaler F, Bernard B, Tod M, et al. Fluconazole penetration in cerebral parenchyma in humans at steady state. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1154–6.
57. Tod M, Lortholary O, Padoin C, Chaine G. Intravitreal penetration of fluconazole during endophthalmitis. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3:379A.
58. Tucker RM, Williams PL, Arathoon EG, et al. Pharmacokinetics of fluconazole in cerebrospinal fluid and serum in human coccidioidal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:369–73.
59. Dodds Ashley ES, Lewis R, Lewis JS, Martin C, Andes D. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin Infect Dis* 2006; 43:S28–39.
60. Eichel M, Just-Nubling G, Helm EB, Stille W. Itraconazole suspension in the treatment of HIV-infected patients with fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis and esophagitis [in German]. *Mycoses* 1996; 39(suppl 1):102–6.
61. Lange D, Pavao JH, Wu J, Klausner M. Effect of a cola beverage on the bioavailability of itraconazole in the presence of H₂ blockers. *J Clin Pharmacol* 1997; 37:535–40.
62. Van Peer A, Woestenborghs R, Heykants J, Gasparini R, Gauwenbergh G. The effects of food and dose on the oral systemic availability of itraconazole in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36:423–6.
63. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1447–54.
64. Kethireddy S, Andes D. CNS pharmacokinetics of antifungal agents. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2007; 3:573–81.
65. Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Eve MD, Oliver SD, Nichols D. The pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole—a novel wide-spectrum antifungal agent. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(suppl 1):2–9.
66. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005; 106:2641–5.
67. Purkins L, Wood N, Kleinermans D, Nichols D. Histamine H₂-receptor antagonists have no clinically significant effect on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(suppl 1):51–5.
68. Purkins L, Wood N, Kleinermans D, Greenhalgh K, Nichols D. Effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose oral voriconazole. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(suppl 1):17–23.
69. Neofytos D, Lombardi LR, Shields RK, et al. Administration of voriconazole in patients with renal dysfunction. *Clin Infect Dis* 2012; 54:913–21.
70. Oude Lashof AM, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Safety and tolerability of voriconazole in patients with baseline renal insufficiency and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:3133–7.
71. Alffenaar JW, de Vos T, Uges DR, Daenen SM. High voriconazole trough levels in relation to hepatic function: how to adjust the dosage? *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67:262–3.
72. Ikeda Y, Umemura K, Kondo K, Sekiguchi K, Miyoshi S, Nakashima M. Pharmacokinetics of voriconazole and cytochrome P450 2C19 genetic status. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75:587–8.
73. Eiden C, Peyriere H, Cociglio M, et al. Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Ann Pharmacother* 2007; 41:755–63.
74. Hoffman HL, Rathbun RC. Review of the safety and efficacy of voriconazole. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11:409–29.
75. Malani AN, Kerr LE, Kauffman CA. Voriconazole: how to use this antifungal agent and what to expect. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36:786–95.

76. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al. In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and fluconazole against 4,169 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* collected during 2001 and 2002 in the ARTEMIS global antifungal surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 48:201–5.
77. Krishna G, Ma L, Martinho M, O'Mara E. Single-dose phase I study to evaluate the pharmacokinetics of posaconazole in new tablet and capsule formulations relative to oral suspension. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:4196–201.
78. Krishna G, Ma L, Martinho M, Preston RA, O'Mara E. A new solid oral tablet formulation of posaconazole: a randomized clinical trial to investigate rising single- and multiple-dose pharmacokinetics and safety in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:2725–30.
79. Courtney R, Wexler D, Radwanski E, Lim J, Laughlin M. Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:218–22.
80. Ezzet F, Wexler D, Courtney R, Krishna G, Lim J, Laughlin M. Oral bioavailability of posaconazole in fasted healthy subjects: comparison between three regimens and basis for clinical dosage recommendations. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44:211–20.
81. Alffenaar JW, van Assen S, van der Werf TS, Kosterink JG, Uges DR. Omeprazole significantly reduces posaconazole serum trough level. *Clin Infect Dis* 2009; 48:839.
82. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1171–8.
83. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1445–57.
84. Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006; 43:215–22.
85. Dannaoui E, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, et al. *Candida* spp. with acquired echinocandin resistance, France, 2004–2010. *Emerg Infect Dis* 2012; 18:86–90.
86. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Updike CL, Clancy CJ. Anidulafungin and micafungin MIC breakpoints are superior to that of caspofungin for identifying FKS mutant *Candida glabrata* strains and echinocandin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:6361–5.
87. de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39:842–9.
88. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1529–35.
89. Kauffman CA. Candiduria. *Clin Infect Dis* 2005; 41(suppl 6):S371–6.
90. Malani AN, Kauffman CA. *Candida* urinary tract infections: treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5:277–84.
91. Francis P, Walsh TJ. Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients: new insights into safety, pharmacokinetics, and antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 1992; 15:1003–18.
92. Pasqualotto AC, Howard SJ, Moore CB, Denning DW. Flucytosine therapeutic monitoring: 15 years experience from the UK. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:791–3.
93. Barchiesi F, Arzeni D, Caselli F, Scalise G. Primary resistance to flucytosine among clinical isolates of *Candida* spp. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:408–9.
94. Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* urinary tract infections —treatment. *Clin Infect Dis* 2011; 52(suppl 6):S457–66.
95. Lestner JM, Smith PB, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Hope WW. Antifungal agents and therapy for infants and children with invasive fungal infections: a pharmacological perspective. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75: 1381–95.
96. Starke JR, Mason EO Jr, Kramer WG, Kaplan SL. Pharmacokinetics of amphotericin B in infants and children. *J Infect Dis* 1987; 155:766–74.
97. Koren G, Lau A, Klein J, et al. Pharmacokinetics and adverse effects of amphotericin B in infants and children. *J Pediatr* 1988; 113:559–63.
98. Benson JM, Nahata MC. Pharmacokinetics of amphotericin B in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:1989–93.
99. Walsh TJ, Whitcomb P, Piscitelli S, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1944–8.
100. Hong Y, Shaw PJ, Nath CE, et al. Population pharmacokinetics of liposomal amphotericin B in pediatric patients with malignant diseases. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:935–42.
101. Baley JE, Meyers C, Kliegman RM, Jacobs MR, Blumer JL. Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J Pediatr* 1990; 116:791–7.
102. Lee JW, Seibel NL, Amantea M, Whitcomb P, Pizzo PA, Walsh TJ. Safety and pharmacokinetics of fluconazole in children with neoplastic diseases. *J Pediatr* 1992; 120:987–93.
103. Saxen H, Hoppu K, Pohjavuori M. Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first two weeks of life. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54:269–77.
104. Seay RE, Larson TA, Toscano JP, Bostrom BC, O'Leary MC, Uden DL. Pharmacokinetics of fluconazole in immune-compromised children with leukemia or other hematologic diseases. *Pharmacotherapy* 1995; 15:52–8.

105. Wade KC, Wu D, Kaufman DA, et al. Population pharmacokinetics of fluconazole in young infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 4043–9.
106. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2166–72.
107. Driscoll TA, Yu LC, Frangoul H, et al. Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised children and healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:5770–9.
108. Driscoll TA, Frangoul H, Nemecek ER, et al. Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised adolescents and healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:5780–9.
109. Hope WW, Smith PB, Arrieta A, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2633–7.
110. Benjamin DK Jr, Driscoll T, Seibel NL, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:632–8.
111. Dowell JA, Knebel W, Ludden T, Stogniew M, Krause D, Henkel T. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol* 2004; 44:590–8.
112. Livermore JL, Felton TW, Abbott J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anidulafungin for experimental *Candida* endophthalmitis: insights into the utility of echinocandins for treatment of a potentially sight-threatening infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:281–8.
113. Moudgal VV, Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2:475–83.
114. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:24–34.
115. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36:630–7.
116. Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis* 2010; 50:27–36.
117. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008; 46:201–11.
118. Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:1570–2.
119. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:171–9.
120. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. 3rd informational supplement 2008. Wayne, PA: CLSI.
121. Pfaller MA, Espinel-Ingroff A, Canton E, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for amphotericin B, flucytosine, and itraconazole and *Candida* spp. as determined by CLSI broth microdilution. *J Clin Microbiol* 2012; 50:2040–6.
122. Pfaller MA, Diekema DJ, Andes D, et al. Clinical breakpoints for the echinocandins and *Candida* revisited: integration of molecular, clinical, and microbiological data to arrive at species-specific interpretive criteria. *Drug Resist Updat* 2011; 14:164–76.
123. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. Wild-type MIC distributions and epidemiological cutoff values for posaconazole and voriconazole and *Candida* spp. as determined by 24-hour CLSI broth microdilution. *J Clin Microbiol* 2011; 49:630–7.
124. Pfaller MA, Diekema DJ, Sheehan DJ. Interpretive breakpoints for fluconazole and *Candida* revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:435–47.
125. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2012; 50:1199–203.
126. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68:278–83.
127. Ben-Ami R, Olshtain-Pops K, Krieger M, et al. Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant *Candida* bloodstream infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2518–23.
128. Oxman DA, Chow JK, Frenzl G, et al. *Candida*emia associated with decreased in vitro fluconazole susceptibility: is *Candida* speciation predictive of the susceptibility pattern? *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1460–5.
129. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med* 2009; 37:1612–8.
130. Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA, Reller LB, Perfect JR, Alexander BD. Quantitation of *Candida* CFU in initial positive blood cultures. *J Clin Microbiol* 2011; 49:2879–83.
131. Telenti A, Steckelberg JM, Stockman L, Edson RS, Roberts GD. Quantitative blood cultures in candidemia. *Mayo Clin Proc* 1991; 66:1120–3.

132. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, et al. Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction, beta-D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1240–8.
133. Schell WA, Benton JL, Smith PB, et al. Evaluation of a digital microfluidic realtime PCR platform to detect DNA of *Candida albicans* in blood. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:2237–45.
134. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2011; 49:665–70.
135. McMullan R, Metwally L, Coyle PV, et al. A prospective clinical trial of a realtime polymerase chain reaction assay for the diagnosis of candidemia in nonneutropenic, critically ill adults. *Clin Infect Dis* 2008; 46:890–6.
136. Ness MJ, Vaughan WP, Woods GL. *Candida* antigen latex test for detection of invasive candidiasis in immunocompromised patients. *J Infect Dis* 1989; 159:495–502.
137. Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, O’Leary T, Pizzo PA. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 108:88–100.
138. Ellepola AN, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *J Microbiol* 2005; 43(Spec No):65–84.
139. Clancy CJ, Nguyen ML, Cheng S, et al. Immunoglobulin G responses to a panel of *Candida albicans* antigens as accurate and early markers for the presence of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 2008; 46:1647–54.
140. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010; 14:R222.
141. Yera H, Sendid B, Francois N, Camus D, Poulain D. Contribution of serological tests and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:864–70.
142. Prella M, Bille J, Pugnale M, et al. Early diagnosis of invasive candidiasis with mannan antigenemia and antimannan antibodies. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51:95–101.
143. Tissot F, Lamothe F, Hauser PM, et al. Beta-glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:1100–9.
144. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PIFalagas ME. Beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011; 52:750–70.
145. Lu Y, Chen YQ, Guo YL, Qin SM, Wu C, Wang K. Diagnosis of invasive fungal disease using serum (1→3)-beta-D-glucan: a bivariate meta-analysis. *Intern Med* 2011; 50:2783–91.
146. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3-beta-Dglucan for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2012; 50:7–15.
147. Jajjakul S, Vazquez JA, Swanson RN, Ostrosky-Zeichner L. (1,3)-beta-D-glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2012; 55:521–6.
148. Wheat LJ. Approach to the diagnosis of invasive aspergillosis and candidiasis. *Clin Chest Med* 2009; 30:367–77, viii.
149. Hachem RY, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Reitzel R, Raad I. Utility of galactomannan enzyme immunoassay and (1,3) beta-D-glucan in diagnosis of invasive fungal infections: low sensitivity for *Aspergillus fumigatus* infection in hematologic malignancy patients. *J Clin Microbiol* 2009; 47:129–33.
150. Ellis M, Al-Ramadi B, Finkelman M, et al. Assessment of the clinical utility of serial beta-D-glucan concentrations in patients with persistent neutropenic fever. *J Med Microbiol* 2008; 57(Pt 3):287–95.
151. Pickering JW, Sant HW, Bowles CA, Roberts WL, Woods GL. Evaluation of a (1→3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5957–62.
152. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Takahashi T, Maruyama Y, Hishida A. Elevation of blood (1→3)-beta-D-glucan concentrations in hemodialysis patients. *Nephron* 2001; 89:15–9.
153. Usami M, Ohata A, Horiuchi T, Nagasawa K, Wakabayashi T, Tanaka S. Positive (1→3)-beta-D-glucan in blood components and release of (1→3)-beta-D-glucan from depth-type membrane filters for blood processing. *Transfusion* 2002; 42:1189–95.
154. Mennink-Kersten MA, Warris A, Verweij PE. 1,3-beta-D-glucan in patients receiving intravenous amoxicillin-clavulanic acid. *N Engl J Med* 2006; 354:2834–5.
155. Alexander BD, Smith PB, Davis RD, Perfect JR, Reller LB. The (1,3)-beta-D-glucan test as an aid to early diagnosis of invasive fungal infections following lung transplantation. *J Clin Microbiol* 2010; 48:4083–8.
156. Mikulska M, Furfaro E, Del Bono V, et al. (1–3)-beta-D-glucan in cerebrospinal fluid is useful for the diagnosis of central nervous system fungal infections. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1511–2.
157. Litvintseva AP, Lindsley MD, Gade L, et al. Utility of (1–3)-beta-D-glucan testing for diagnostics and monitoring response to treatment during the multistate outbreak of fungal meningitis and other infections. *Clin Infect Dis* 2014; 58:622–30.
158. Petraitiene R, Petraitis V, Hope WW, et al. Cerebrospinal fluid and plasma (1–>3)-beta-D-glucan as surrogate markers for detection and monitoring of therapeutic response in experimental hematogenous *Candida* meningoencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:4121–9.

159. Theel ES, Jespersen DJ, Iqbal S, et al. Detection of (1, 3)-beta-D-glucan in bronchoalveolar lavage and serum samples collected from immunocompromised hosts. *Mycopathologia* 2013; 175:33–41.
160. Jeragh A, Ahmad S, Naseem J, Khan ZU. *Candida lusitanae* arthritis in an intravenous drug user. *Mycoses* 2007; 50:430–2.
161. Mularoni A, Furfaro E, Faraci M, et al. High levels of beta-D-glucan in immunocompromised children with proven invasive fungal disease. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17:882–3.
162. Smith PB, Benjamin DK Jr, Alexander BD, Johnson MD, Finkelman MA, Steinbach WJ. Quantification of 1,3-beta-D-glucan levels in children: preliminary data for diagnostic use of the beta-glucan assay in a pediatric setting. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14:924–5.
163. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis* 2015; 60:892–9.
164. Lucignano B, Ranno S, Liesenfeld O, et al. Multiplex PCR allows rapid and accurate diagnosis of bloodstream infections in newborns and children with suspected sepsis. *J Clin Microbiol* 2011; 49:2252–8.
165. Hocevar SN, Edwards JR, Horan TC, Morrell GC, Iwamoto M, Lessa FC. Device-associated infections among neonatal intensive care unit patients: incidence and associated pathogens reported to the National Healthcare Safety Network, 2006–2008. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:1200–6.
166. Aliaga S, Clark RH, Laughon M, et al. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics* 2014; 133:236–42.
167. Fisher BT, Ross RK, Localio AR, Prasad PA, Zaoutis TE. Decreasing rates of invasive candidiasis in pediatric hospitals across the United States. *Clin Infect Dis* 2014; 58:74–7.
168. Chitnis AS, Magill SS, Edwards JR, Chiller TM, Fridkin SK, Lessa FC. Trends in *Candida* central line-associated bloodstream infections among NICUs, 1999–2009. *Pediatrics* 2012; 130:e46–52.
169. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117:84–92.
170. Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, Walsh TJ, Feudtner C. Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1187–93.
171. Wynn JL, Tan S, Gantz MG, et al. Outcomes following candiduria in extremely low birth weight infants. *Clin Infect Dis* 2012; 54:331–9.
172. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004; 292:2357–65.
173. Smith PB, Morgan J, Benjamin JD, et al. Excess costs of hospital care associated with neonatal candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:197–200.
174. Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, et al. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87:93–9.
175. Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Mangum B, et al. Neonatal *Candida* meningitis: significance of cerebrospinal fluid parameters and blood cultures. *J Perinatol* 2007; 27:97–100.
176. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: a 10-year review. *Clin Infect Dis* 2000; 31:458–63.
177. Steinbach WJ, Roilides E, Berman D, et al. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:1252–7.
178. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003; 112(3 Pt 1):634–40.
179. Driessen M, Ellis JB, Cooper PA, et al. Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:1107–12.
180. Linder N, Klinger G, Shalit I, et al. Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:663–7.
181. Ascher SB, Smith PB, Watt K, et al. Antifungal therapy and outcomes in infants with invasive *Candida* infections. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:439–43.
182. Piper L, Smith PB, Hornik CP, et al. Fluconazole loading dose pharmacokinetics and safety in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:375–8.
183. Odio CM, Araya R, Pinto LE, et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:1093–7.
184. Saez-Llorens X, Macias M, Maiya P, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:869–75.
185. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:1110–5.

186. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida* meningoencephalitis: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis* 2008; 197:163–71.
187. Smith PB, Walsh TJ, Hope W, et al. Pharmacokinetics of an elevated dosage of micafungin in premature neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:412–5.
188. Groll AH, Mickiene D, Petraitiene R, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of anidulafungin (LY303366): reappraisal of its efficacy in neutropenic animal models of opportunistic mycoses using optimal plasma sampling. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2845–55.
189. Warn PA, Livermore J, Howard S, et al. Anidulafungin for neonatal hematogenous *Candida* meningoencephalitis: identification of candidate regimens for humans using a translational pharmacological approach. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:708–14.
190. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007; 356:2483–95.
191. Manzoni P, Arisio R, Mostert M, et al. Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6-year, retrospective cohort study. *Pediatrics* 2006; 117:e22–32.
192. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001; 345:1660–6.
193. Violaris K, Carbone T, Bateman D, Olawepo O, Doraiswamy B, LaCorte M. Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for prophylaxis of systemic fungal infection in very low birthweight infants. *Am J Perinatol* 2010; 27:73–8.
194. Weitkamp JH, Ozdas A, LaFleur B, Potts AL. Fluconazole prophylaxis for prevention of invasive fungal infections in targeted highest risk preterm infants limits drug exposure. *J Perinatol* 2008; 28:405–11.
195. Uko S, Soghier LM, Vega M, et al. Targeted short-term fluconazole prophylaxis among very low birth weight and extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117:1243–52.
196. Rolnitsky A, Levy I, Sirota L, Shalit I, Klinger G. Targeted fluconazole prophylaxis for high-risk very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 2012; 171:1481–7.
197. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, Hulsey TC, Turner RB. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 2001; 107:293–8.
198. Martin A, Pappas A, Lulic-Botica M, Natarajan G. Impact of ‘targeted’ fluconazole prophylaxis for preterm neonates: efficacy of a highly selective approach? *J Perinatol* 2012; 32:21–6.
199. Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant *Candida* species. *Pediatrics* 2008; 121:703–10.
200. Healy CM, Baker CJ, Zaccaria E, Campbell JR. Impact of fluconazole prophylaxis on incidence and outcome of invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2005; 147:166–71.
201. Ozturk MA, Gunes T, Koklu E, Cetin N, Koc N. Oral nystatin prophylaxis to prevent invasive candidiasis in neonatal intensive care unit. *Mycoses* 2006; 49:484–92.
202. Sims ME, Yoo Y, You H, Salminen C, Walther FJ. Prophylactic oral nystatin and fungal infections in very-low-birthweight infants. *Am J Perinatol* 1988; 5:33–6.
203. Howell A, Isaacs D, Halliday R. Oral nystatin prophylaxis and neonatal fungal infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94:F429–33.
204. Manzoni P, Stolfi I, Messner H, et al. Bovine lactoferrin prevents invasive fungal infections in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2012; 129:116–23.
205. Achkar JM, Fries BC. *Candida* infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:253–73.
206. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 30:14–8.
207. Chen SC, Tong ZS, Lee OC, et al. Clinician response to *Candida* organisms in the urine of patients attending hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:201–8.
208. Kobayashi CC, de Fernandes OF, Miranda KC, de Sousa ED, Silva Mdo R. Candiduria in hospital patients: a study prospective. *Mycopathologia* 2004; 158:49–52.
209. Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* urinary tract infections —epidemiology. *Clin Infect Dis* 2011; 52(suppl 6):S433–6.
210. Fraisse T, Crouzet J, Lachaud L, et al. Candiduria in those over 85 years old: a retrospective study of 73 patients. *Intern Med* 2011; 50:1935–40.
211. Simpson C, Blitz S, Shafran SD. The effect of current management on morbidity

- and mortality in hospitalised adults with funguria. *J Infect* 2004; 49:248–52.
212. Binelli CA, Moretti ML, Assis RS, et al. Investigation of the possible association between nosocomial candiduria and candidaemia. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:538–43.
213. Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med* 2008; 34:292–9.
214. Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Leon C, et al. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive Care Med* 2003; 29:1069–76.
215. Paul N, Mathai E, Abraham OC, Michael JS, Mathai D. Factors associated with candiduria and related mortality. *J Infect* 2007; 55:450–5.
216. Viale P. Candida colonization and candiduria in critically ill patients in the intensive care unit. *Drugs* 2009; 69(suppl 1):51–7.
217. Safdar N, Slattery WR, Knasinski V, et al. Predictors and outcomes of candiduria in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1413–21.
218. Robinson JL, Davies HD, Barton M, et al. Characteristics and outcome of infants with candiduria in neonatal intensive care—a Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC Infect Dis* 2009; 9:183.
219. Georgiadou SP, Tarrand J, Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Candiduria in haematologic malignancy patients without a urinary catheter: nothing more than a frailty marker? *Mycoses* 2013; 56:311–4.
220. Ang BS, Telenti A, King B, Steckelberg JM, Wilson WR. Candidemia from a urinary tract source: microbiological aspects and clinical significance. *Clin Infect Dis* 1993; 17:662–6.
221. Beck SM, Finley DS, Deane LA. Fungal urosepsis after ureteroscopy in cirrhotic patients: a word of caution. *Urology* 2008; 72:291–3.

«ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp.»

Вступ

Процес визначення терапевтичних рекомендацій у цьому документі узгоджується з правилами розвитку педіатрії та рекомендаціями Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) [1, 2]. ЕМА має відносно прагматичний підхід до ліцензування фармацевтичних засобів для новонароджених і дітей. ЕМА приймає вимогу щодо екстраполяції доказів ефективності з досліджень у дорослих до педіатричних пацієнтів, або від пацієнтів старшого віку до молодших, якщо дотримуються наступні критерії: (i) лікарський засіб має використовуватися для тих самих показань; (ii) процес захворювання або цільова чутливість подібні; (iii) результат терапії, ймовірно, буде порівняним [1, 2].

Фармакокінетичні дослідження, що проводяться у всіх вікових діапазонах педіатричних пацієнтів, які можуть бути об'єднані, разом з дослідженнями безпеки, можуть надати адекватну інформацію для використання, дозволяючи вибрати педіатричні дози, які матимуть вплив ліків, подібний до такого, що спостерігаються у дорослих. У ситуаціях, коли очікується, що співставність перебігу захворювання або результатів терапії буде аналогічною, але відповідна дія лікарського засобу у дорослих невідома, чи підхід фармакокінетики/фармакодинаміки у поєднанні з дослідженнями безпеки та іншими відповідними дослідженнями може запобігти необхідності в дослідженнях клінічної ефективності [1]. Для складніших комбінацій хворобаліки можуть знадобитися спеціальні дослідження.

Схема оцінювання, використана в цьому рукописі, узгоджується з рекомендаціями, розробленими для дорослих [141]. Однак є деякі незначні відмінності для педіатричних пацієнтів. Експертна група розглянула три компоненти для оцінки кожної комбінації препарат-синдром: (i) докази ефективності, які часто, але не завжди, отримували з досліджень на дорослих; (ii) якість фармакокінетичних даних і моделей, проведених у новонароджених або дітей, що дають змогу прийняти обґрунтоване рішення щодо відповідної схеми лікування для конкретної популяції; та (iii) конкретні дані безпеки отримані у новонароджених або дітей, які підтримують використання даної сполуки в цій конкретній популяції. Ці рекомендації призначені для забезпечення оптимальної протигрибкової терапії для новонароджених та дітей з інвазивним кандидозом. Вони не обов'язково є вичерпними. Лікарі повинні враховувати протипоказання, взаємодію лікарських засобів та конкретні попередження щодо кожної сполуки. Крім того, ці рекомендації мають бути поєднані з діагностичними та терапевтичними алгоритмами, пристосованими до конкретних випадків та місцевої епідеміології грибків кожного окремого закладу. Рекомендується також

поєднання цих терапевтичних рекомендацій зі стратегією стратифікації ризику, особливо для профілактики та емпіричної протигрибкової терапії.

Огляд синдромів та патогенезу інвазивного кандидозу в педіатрії

Новонароджені

Інвазивний кандидоз (ІК) є поширеною і серйозною інфекцією серед недоношених новонароджених [3]. Інвазивний кандидоз може проявлятися у вигляді кандидемії, інфекції сечовивідних шляхів, а також залучення будь-якої іншої тканини або структури. Синдром, який особливо характерний для недоношених дітей, - це гематогенний кандидозний менінгоенцефаліт (КМЕ), при якому відбувається інвазія центральної нервової системи (ЦНС) *Candida*. Цей синдром виникає у 15-20% випадків ІК і може сприяти підвищенню смертності та довгостроковим аномаліям розвитку нервової системи [3, 4].

Фактори ризику розвитку ІК у новонароджених відділення інтенсивної терапії (ВІТН) включає недоношеність, центральну судинну катетеризацію, абдомінальну хірургію, некротичний ентероколіт (НЕК), вплив антибактеріальних засобів широкого спектру дії (наприклад, цефалоспорини третього покоління та карбапенеми), парентеральне харчування, антациди та ендотрахеальну інтубацію. Немовлята з меншим гестаційним віком мають вищу частоту ІК (наприклад, новонароджені з гестаційним віком 23-24, 25-27 та 28 тижнів мають частоту 10-20%, 5-10% і < 5% відповідно [5]). Аналогічно, менші немовлята мають вищу захворюваність на ІК (наприклад, новонароджені з масою тіла при народженні < 750 г, 750-1000 г і > 1000 г мають частоту ІК > 10%, 5-10% і < 5% відповідно).

Candida albicans є найчастішим видом *Candida*, що викликає ІК у новонароджених [6, 7]. *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* та інші види *Candida* зустрічаються рідше. На відміну від у дорослих *Candida glabrata* і *Candida krusei* як причини ІК у відділенні інтенсивної терапії зустрічаються нечасто.

Профілактика ІК у новонароджених (Таблиця 2).

Загальні принципи

Протигрибкова профілактика може бути відповідною стратегією, особливо для найбільш вразливих пацієнтів (наприклад, новонароджених з надзвичайно низькою масою при народженні). Уникнення горизонтальної передачі у відділенні інтенсивної терапії є першорядною і вимагає суворих заходів інфекційного контролю [8]. Лікування вагінального кандидозу матері перед пологами може запобігти подальшій колонізації новонароджених [8]. Рациональне використання антибактеріальних засобів широкого спектру дії (особливо цефалоспоринів третього покоління та карбапенемів) та центральних

венозних катетерів, ймовірно, важливо, хоча специфічних доказів на підтвердження цих втручань немає. Експертна група, оцінила три стратегії профілактики ІК у недоношених новонароджених: (i) пероральні протигрибкові засоби, що не розсмоктуються; (ii) пероральний прийом лактобацил і лактоферину; та (iii) пероральний прийом флуконазолу.

Таблиця 2. Профілактика інвазивного кандидозу у новонароджених

Рекомендації та оцінка	Коментарі	Посилання
Пероральний ністатин, 1 мл 100 000 МО Q8 год (B-II)	Зменшення грибової інфекції, але без змін смертності, потенціал пошкодження кишечника і НЕК	9-13
Міконазол пероральний гель 15 мг Q8 год (D-II)	Занепокоєння щодо формування резистентності до триазолу	14
Лактоферин 100 мг/добу окремо або в комбінації з <i>Lactobacillus</i> 10 ⁶ КУО/добу з третього дня життя до або до кінця шостого тижня життя, або до виписки з ВІТН (B-II)	Зменшення грибової інфекції лактобактеріями та лактоферином	15-17
Флуконазол 3 або 6 мг/кг 2 рази на тиждень в/в або перорально при ГЛЛ новонароджені <1000 г у відділенні реанімації з високою частотою ІК (A-I)	Зменшення колонізації <i>Candida</i> , грибова інфекція, але без змін в загальній смертності. Занепокоєння щодо токсичного впливу на нервовий розвиток, поява стійких видів	12,18-21, 32
Флуконазол 3 або 6 мг/кг 2 рази на тиждень в/в або перорально в відділенні інтенсивної терапії з меншою частотою ІК (тобто <2%) у новонароджених: (а) з масою тіла при народженні <1000 г, (б) які мають фактори ризику (наприклад, центральні венозні катетери, цефалоспорини третього покоління та карбапенеми) для розвитку ІК (B-II).	Рішення щодо профілактики приймається в індивідуальному порядку	Посилання вище

Протигрибкові засоби, що не всмоктуються

Протигрибкові препарати, що не всмоктуються, використовуються для зменшення навантаження *Candida* в кишечнику і, отже, ймовірності транслокації у кровообіг. На даний момент доступні препарати включають ністатин (1 мл

суспензії, 100 000 ОД/мл, кожні 8 годин у період високого ризику) та пероральний гель міконазолу 15 мг кожні 8 год.

Існує достатня кількість даних, які підтверджують використання ністатину для новонароджених <1500 г (В-II). Ця рекомендація базується на рандомізованих контрольованих дослідженнях, які порівнювали корисність перорального ністатину в порівнянні з відсутністю ліків для профілактики ІК [9,10]. Кокранівський огляд і мета-аналіз показує, що пероральний прийом ністатину призводить до значного зниження ІК, але не впливає на смертність [11]. Два наступні дослідження порівнювали ністатин з флуконазолом [12, 13]. Хоча вплив ністатину на ІК різний (деякі дослідження [9, 10, 12] свідчать про те, що використання нерозсмоктуваних засобів призводить до зниження колонізації та ІК (наприклад, від 44 до 12% і від 4-32 до 1,8-6% відповідно, тоді як інші цього не роблять [13]), не впливає на смертність, довгострокові результати не були оцінені. Потенційною проблемою використання нерозсмоктуваних засобів є ненавмисне пошкодження дуже тендітного епітелію кишечника недоношених немовлят і подальший розвиток некротизуючого ентероколіту. Оцінка В-II відображає потенційну занепокоєність щодо розвитку НЕК, відсутність загального впливу на смертність та методологічні недоліки в цих дослідженнях.

Міконазол є альтернативним засобом, що не розсмоктується, для профілактики ІК у новонароджених. Єдине дослідження, яке вивчало користь міконазолу для цього показання у новонароджених, свідчить про зниження ректальної колонізації *Candida*, але не впливає на ІК [14]. Враховуючи можливість розвитку резистентності до триазолу, що може перешкодити подальшому застосуванню флуконазолу, група експертів пропонує класифікувати D-II.

Введення Lactobacillus і лактоферину

Введення *Lactobacillus casei* subsp. *rhamnosus* призначений для запобігання створенню мікробіологічної ніші для *Candida* spp. в кишечнику. Дослідження перорального прийому пробіотиків (10^6 КУО/добу) з третього дня життя до кінця шостого тижня життя або до виписки з ВІТН свідчать про те, що цей підхід запобігає колонізації кишківника *Candida*, але не має вплив на загальну захворюваність ІК [15]. Лактоферин є альтернативним агентом, який може бути ефективним шляхом елімінації інвазивного потенціалу *Candida* spp. Застосування бичачого лактоферину (100 мг/добу), окремо або в комбінації з *Lactobacillus rhamnosus* GG, значно знижує частоту пізніх початків сепсису у новонароджених з дуже низькою масою тіла (<1500 г), включаючи ті епізоди, які можна пояснити до *Candida* [16]. Бичачий лактоферин не впливає на частоту колонізації *Candida*, але зменшує частоту ІК у новонароджених з дуже низькою масою тіла [17]. Експертна група вважає, що лактоферин окремо або в комбінації з *Lactobacillus* є однаково доцільним (В-II).

Профілактика флуконазолом

Застосування флуконазолу (в/в або перорально) підтверджується надійними даними, які доводять як ефективність, так і безпеку цього засобу. П'ять РКД [12, 18-21], вісім історичних контрольних досліджень [22-28] та один метааналіз [29] досліджували корисність флуконазолу для профілактики ІК у новонароджених. У сукупності всі ці дослідження свідчать про те, що профілактичне введення флуконазолу 3–6 мг/кг/дозу (в/в або перорально) двічі щотижня призводить до зменшення колонізації *Candida* і зниження ІК на 91% у новонароджених <1000 г. Хоча спостерігається зниження смертності, це не є статистично значущим (ВР 0,74 [ДІ 0,51–1,09]) [29, 30]. Потенційні теоретичні проблеми, пов'язані з рутинним застосуванням флуконазолу, включають токсичність для розвитку нервової системи та появу резистентності. Заспокоює те, що недавнє дослідження свідчить про відсутність токсичності через 8-10 років, а також про появу менш сприйнятливих або стійких видів *Candida* у відділенні інтенсивної терапії [31]. Слід зазначити, що дослідження щодо профілактики флуконазолом проводили в відділеннях інтенсивної терапії з відносно високою частотою ІК (наприклад, >12%). У більшості відділень інтенсивної терапії частота ІК <5% для новонароджених <1000 г, а в деяких <2% [32]. Потенційна користь від профілактики флуконазолом може бути меншою за низької частоти ІК.

Експертна група рекомендує поєднувати застосування флуконазолу зі стратегією стратифікації ризику. Так, флуконазол 3–6 мг/кг/доза двічі на тиждень внутрішньовенно або перорально підходить для усіх новонароджених <1000 г у відділенні реанімації з відносно високою частотою ІК (А-I). Для відділень інтенсивної терапії з нижчою частотою ІК (тобто <2%) рішення використовувати те саме. Схема профілактики флуконазолом повинна складатися в кожному конкретному випадку та включатися в стратегію стратифікації ризику (наприклад, <1000 г, додаткові фактори ризику ІК, такі як центральна венозна катетеризація, прийом цефалоспоринів або карбапенемів третього покоління) (В-II).

Лікування ІК у новонароджених (Таблиця 3)

Загальні принципи

Оскільки культури з глибоких локалізацій часто негативні, а остаточна діагностика ІК у новонароджених може бути проблематичною [3]. Інформація про місцеву епідеміологію може допомогти керувати початковою терапією [6]. У будь-якої недоношеної дитини з мікробіологічними або клінічними ознаками інвазивного кандидозу слід вважати, що він має дисеміновану хворобу, і це має спонукати до ретельного клінічного обстеження та відповідних досліджень. Зокрема, слід розглянути можливість КМЕ, і, якщо це вважається ймовірним, слід

розробити протигрибкову терапію для лікування ЦНС [41]. Ця важлива фармакодинамічна відмінність між новонародженими та дорослими означає, що стратегія об'єднання даних про ефективність, отриманих від дорослих, із добре розробленими дослідженнями фармакокінетики у новонароджених може бути недоцільним. У зв'язку з цим Експертна група зазначає, що докази на підтримку різних комбінацій у неонатальних умовах накопичуються або з: (i) серії випадків, що описують результати медикаментозної терапії у новонароджених, або (ii) *in vivo* до клінічних перехідних досліджень. Останній нещодавно застосували до ехінокандинів.

Форми амфотерицину В

Амфотерицину В дезоксихолат 1 мг/кг/добу можна використовувати для лікування ІК у новонароджених (В-II). Ця рекомендація підтверджується відносно обмеженими клінічними даними щодо ІК [34] і КМЕ [35]. Рекомендація також підтверджується обмеженими фармакокінетичними даними [36]. Немає конкретної клінічної інформації щодо оптимальної схеми лікування КМЕ, хоча амфотерицин В дезоксихолат є ефективним у доклінічній моделі КМЕ [37]. Ліпосомальний амфотерицин В 2,5-7 мг/кг/добу можна використовувати для лікування ІК у новонароджених [38-40] (В-II) і є безпечним [41]. Хоча немає конкретної клінічної інформації щодо оптимальної схеми лікування КМЕ, ліпосомальний амфотерицин В проникає в ЦНС у доклінічній моделі КМЕ і має протигрибкову активність у головному мозку [45]. ABLC 2,5–5 мг/кг/добу в/в є альтернативним агентом як LAMB, так і DAMB (С-II). Докази ефективності та популяційної фармакокінетики ABLC були описані у новонароджених [34]. Крім того, доклінічні дані свідчать, що ABLC ефективний для КМЕ [45]. Нижча оцінка порівняно з іншими препаратами амфотерицину В відображає постійну невизначеність щодо використання цього засобу для лікування ІК загалом (для дітей та дорослих) та відносної недостатності порівнюваних клінічних даних з іншими формами.

Коментар робочої групи:

Оскільки в даній клінічній настанові розглядаються питання надання медичної допомоги при інвазивному кандидозі у новонароджених дітей, мультидисциплінарна робоча група вважає доцільним в таблиці 3 навести дані з прототипу тільки стосовно лікування немовлят.

Таблиця 3. Терапевтичні варіанти для немовлят з інвазивним кандидозом та/або КМЕ

Рекомендація	Коментар	Посилання
Дезоксихолат амфотерицину В 1 мг/кг/добу (В-II)	ФК у новонароджених відносно погано визначена, що призводить	Клінічні випробування у дорослих

Рекомендація	Коментар	Посилання
	до деякої невизначеності щодо оптимального дозування для КМЕ	Фармакокінетика у новонароджених [36] Докази ефективності та токсичності [35]
Ліпосомальний амфотерицин В 2,5-7 мг/кг/добу (В-II)	ФК у новонароджених відносно погано визначена, що призводить до деякої невизначеності щодо оптимального дозування для КМЕ	Докази ефективності у новонароджених [38-40]
Флуконазол 12 мг/кг/добу, з урахуванням навантаження доза 25 мг/кг (В-II)	Відносно обмежені дані щодо лікування ІК	Докази ефективності [43-45] Фармакокінетика у новонароджених [46,47]
Мікафунгін 4-10 мг/кг/добу в/в (В-II)	ЕМА оприлюднила попередження про «чорну скриньку» на основі підвищеної частоти пухлин печінки в щурів, які отримували високі дози та тривалий вплив препарату, ніж зазвичай спостерігається в клінічних контекстах. Ці дослідження для інших ехінокандинів не проводилися. В даний час ліцензована доза становить 2-4 мг/кг/добу. Якщо є КМЕ, доклінічні моделі та ФК-ФД проміжні дослідження показують, що потрібна більш висока доза для ефективної терапії	Докази ефективності, отримані на основі доклінічних моделей [55] Фармакокінетика у новонароджених: [54,56]
Каспофунгін 25 мг/м ² /день (С-II)	Відносно обмежена фармакокінетика та дозування призначені для приблизна експозиція препарату у дорослих, а не КМЕ	Докази ефективності [58-60] Фармакокінетика у новонароджених: [57]
ABLC 2,5-5 мг/кг/добу (С-II)	Експертна група присвоїла ABLC градацію «С» через відносний дефіцит клінічних даних Оптимальна схема лікування КМЕ невідома	Фармакокінетика у новонароджених [42] Доклінічні дані свідчать про те, що ABLC є ефективним засіб для лікування КМЕ [37]

Триазоли

Існує відносно небагато досліджень, які спеціально вивчали ефективність флуконазолу для новонароджених. Флуконазол (12 мг/кг з урахуванням навантажувальної дози 25 мг/кг, хоча необхідні додаткові дослідження безпеки) можна використовувати для лікування ІК у новонароджених, які раніше не отримували цей препарат (В-II). Ця рекомендація заснована на даних щодо

ефективності та безпеки у новонароджених [43-45]. Нещодавні популяційні фармакокінетичні дослідження були використані для визначення відповідної схеми лікування [46, 47]. Немає доклінічних або клінічних даних для визначення остаточних схем лікування КМЕ. Потенційні обмеження флуконазолу включають відносно вузький спектр протигрибкової активності порівняно з іншими протигрибковими засобами та фунгістатичний (на відміну від фунгіцидного) протигрибковий ефект.

Ехінокандини

Ехінокандини все частіше використовуються для лікування ІК у відділенні реанімації. Рекомендації щодо мікафунгіну 4-10 мг/кг/добу (В-II) базується на дослідженні РК-PD і детально РК дослідження [56-58]. Мікафунгін 4 мг/кг наближається до препарату експозиції, досягнуті у дорослих. Якщо вважається, що КМЕ є ймовірним, слід застосовувати більш високі дози (наприклад, 10 мг/кг) через дозозалежне проникнення мікафунгіну в ЦНС [57]. Експертна група відзначає попередження про «чорну скриньку» для мікафунгіну, видане ЕМА, яке вказує, що мікафунгін слід використовувати лише в тому випадку, якщо інші засоби не підходять. Це попередження засноване на підвищеній частоті пухлин печінки у щурів, які отримували тривалу дозу мікафунгіну. На сьогоднішній день немає відповідного клінічного сигналу, незважаючи на широке клінічне використання мікафунгіну у всьому світі. Крім того, аналогічні дослідження не проводилися для інших ехінокандинів, що викликає невизначеність щодо того, чи це є доклінічне відкриття класовим ефектом. Доклінічні дані та дослідження зв'язування РК – PD припускають, що для лікування КМЕ може знадобитися підвищена доза анідулафунгіну [48]. Хоча доступна обмежена РК [49], необхідні подальші клінічні дослідження РК, і доки результати цих досліджень не будуть доступні, експертна група не класифікувала анідулафунгін для використання в цьому випадку. Рекомендована в даний час доза каспофунгіну для немовлят (25 мг/м²/добу) заснована на досягненні АUC, порівнянної з такою у дорослих [50].

Хоча клінічна ефективність була продемонстрована в невеликій кількості повідомлень про випадки та серій випадків [51-53], немає доказів того, що ця доза обов'язково є достатньою для лікування немовлят з ГКМЕ. Крім того, використання площі поверхні тіла як показника розміру може бути неточним у новонароджених. З цих причин і до отримання додаткових даних експертна група пропонує оцінку С-II доцільною.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. European Medicines Agency. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (cpmp/ich/2711/99). 2001. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/271199en.pdf>
2. European Medicines Agency. European community. Regulation (ec) no 1901/2006 of the European parliament and of the council of medicinal products for paediatric use, amended by regulation (ec) no 1902/2006. 2006. <http://serviziwebunimol.it/unimol/allegati/pagine/5762/cecipdf>.
3. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117: 84–92.
4. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003; 112: 634–640.
5. Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Rizzollo S et al. Antifungal prophylaxis in neonates. *Early Hum Dev* 2011; 87 (Suppl 1): S59–S60.
6. Roilides E. Invasive candidiasis in neonates and children. *Early Hum Dev* 2011; 87 (Suppl 1): S75–S76.
7. Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J et al. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 745–750
8. Kaufman DA. Challenging issues in neonatal candidiasis. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1769–1778.
9. Ozturk MA, Gunes T, Koklu E, Cetin N, Koc N. Oral nystatin prophylaxis to prevent invasive candidiasis in neonatal intensive care unit. *Mycoses* 2006; 49: 484–492.
10. Sims ME, Yoo Y, You H, Salminen C, Walther FJ. Prophylactic oral nystatin and fungal infections in very-low-birthweight infants. *Am J Perinatol* 1988; 5: 33–36.
11. Austin N, Darlow BA, McGuire W. Prophylactic oral/topical nonabsorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD003478.
12. Aydemir C, Oguz SS, Dizdar EA et al. Randomised controlled trial of prophylactic fluconazole versus nystatin for the prevention of fungal colonisation and invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 96: F164–F168.
13. Violaris K, Carbone T, Bateman D, Olawepo O, Doraiswamy B, LaCorte M. Comparison of fluconazole and nystatin oral suspensions for prophylaxis of systemic fungal infection in very low birthweight infants. *Am J Perinatol* 2009; 27: 73–78.
14. Wainer S, Cooper PA, Funk E, Bental RY, Sandler DA, Patel J. Prophylactic miconazole oral gel for the prevention of neonatal fungal rectal colonization and systemic infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 713–716.
15. Manzoni P, Mostert M, Leonessa ML et al. Oral supplementation with lactobacillus casei subspecies rhamnosus prevents enteric colonization by candida species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1735–1742.
16. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA* 2009; 302: 1421–1428.
17. Manzoni P, Stolfi I, Messner H et al. Bovine lactoferrin prevents invasive fungal infections in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011; 129: 116–123.
18. Kicklighter SD, Springer SC, Cox T, Hulsey TC, Turner RB. Fluconazole for prophylaxis against candidal rectal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 2001; 107: 293–298.
19. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001; 345: 1660–1666.
20. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Grossman LB. Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive candida infection in high-risk infants of <1000 grams birth weight. *J Pediatr* 2005; 147: 172–179.
21. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007; 356: 2483–2495.
22. Bertini G, Perugi S, Dani C, Filippi L, Pratesi S, Rubaltelli FF. Fluconazole prophylaxis prevents invasive fungal infection in high-risk, very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 147: 162–165.
23. Healy CM, Baker CJ, Zaccaria E, Campbell JR. Impact of fluconazole prophylaxis on incidence and outcome of invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2005; 147: 166–171.
24. Manzoni P, Arisio R, Mostert M et al. Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6-year, retrospective cohort study. *Pediatrics* 2006; 117: e22–e32.
24. Uko S, Soghier LM, Vega M et al. Targeted short-term fluconazole prophylaxis among very low birth weight and extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117: 1243–1252.
25. Aghai ZH, Mudduluru M, Nakhla TA et al. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants: association with cholestasis. *J Perinatol* 2006; 26: 550–555.

26. McCrossan BA, McHenry E, O'Neill F, Ong G, Sweet DG. Selective fluconazole prophylaxis in high-risk babies to reduce invasive fungal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F454–F458.
27. Healy CM, Campbell JR, Zaccaria E, Baker CJ. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight neonates reduces invasive candidiasis mortality rates without emergence of fluconazole-resistant candida species. *Pediatrics* 2008; 121: 703–710.
28. Weitkamp JH, Ozdas A, LaFleur B, Potts AL. Fluconazole prophylaxis for prevention of invasive fungal infections in targeted highest risk preterm infants limits drug exposure. *J Perinatol* 2008; 28: 405–411.
29. Clerihew L, Austin N, McGuire W. Systemic antifungal prophylaxis for very low birthweight infants: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F198–F200.
30. Kaufman D. Fluconazole prophylaxis decreases the combined outcome of invasive candida infections or mortality in preterm infants. *Pediatrics* 2008; 122: 1158–1159; author reply 1159.
31. Kaufman DA, Cuff AL, Wamstad JB et al. Fluconazole prophylaxis in extremely low birth weight infants and neurodevelopmental outcomes and quality of life at 8 to 10 years of age. *J Pediatr* 2011; 158: 759–765.
32. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Gantz MG et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics* 2010; 126: e865–e873.
33. Cohen-Wolkowicz M, Smith PB, Mangum B et al. Neonatal candida meningitis: significance of cerebrospinal fluid parameters and blood cultures. *J Perinatol* 2007; 27(2): 97–100.
34. Linder N, Klinger G, Shalit I et al. Treatment of candidaemia in premature infants: comparison of three amphotericin b preparations. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 663–667.
35. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: a 10-year review. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 458–463.
36. Starke JR, Mason EO Jr, Kramer WG, Kaplan SL. Pharmacokinetics of amphotericin b in infants and children. *J Infect Dis* 1987; 155: 766–774.
37. Groll AH, Giri N, Petraitis V et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin b in experimental candida albicans infection of the central nervous system. *J Infect Dis* 2000; 182: 274–282.
38. Juster-Reicher A, Leibovitz E, Linder N et al. Liposomal amphotericin b (AmBisome) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birth weight infants. *Infection* 2000; 28: 223–226.
39. Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Amitay M, Even-Tov S, Shinwell E, Leibovitz E. High-dose liposomal amphotericin b in the therapy of systemic candidiasis in neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 603–607.
40. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G et al. Micafungin versus liposomal amphotericin b for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 820–826.
41. Weitkamp JH, Poets CF, Sievers R et al. Candida infection in very low birth-weight infants: outcome and nephrotoxicity of treatment with liposomal amphotericin b (AmBisome). *Infection* 1998; 26: 11–15.
42. Wurthwein G, Groll AH, Hempel G, Adler-Shohet FC, Lieberman JM, Walsh TJ. Population pharmacokinetics of amphotericin b lipid complex in neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 5092–5098.
43. Schwarze R, Penk A, Pittrow L. Treatment of candidal infections with fluconazole in neonates and infants. *Eur J Med Res* 2000; 5: 203–208.
44. Driessen M, Ellis JB, Cooper PA et al. Fluconazole vs. Amphotericin b for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1107–1112.
45. Driessen M, Ellis JB, Muwazi F, De Villiers FP. The treatment of systemic candidiasis in neonates with oral fluconazole. *Ann Trop Paediatr* 1997; 17: 263–271.
46. Piper L, Smith PB, Hornik CP et al. Fluconazole loading dose pharmacokinetics and safety in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 375–378.
47. Wade KC, Wu D, Kaufman DA et al. Population pharmacokinetics of fluconazole in young infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 4043–4049.
48. Warn PA, Livermore J, Howard S et al. Anidulafungin for neonatal hematogenous candida meningoencephalitis: identification of candidate regimens for humans using a translational pharmacological approach. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 52: 230.
49. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Piper L et al. Safety and pharmacokinetics of multiple-dose anidulafungin in infants and neonates. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 702–707.
50. Saez-Llorens X, Macias M, Maiya P et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 869–875.
51. Odio CM, Araya R, Pinto LE et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1093–1097.
52. Manzar S, Kamat M, Pyati S. Caspofungin for refractory candidemia in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 282–283.
53. Smith PB, Steinbach WJ, Cotten CM et al. Caspofungin for the treatment of azole resistant candidemia in a premature infant. *J Perinatol* 2007; 27: 127–129.

54. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 1110–1115.
55. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous candida meningoencephalitis: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis* 2008; 197: 163–171.
56. Hope WW, Smith PB, Arrieta A et al. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2633–2637.
57. Saez-Llorens X, Macias M, Maiya P et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 869–875.
58. Odio CM, Araya R, Pinto LE et al. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1093–1097.
59. Manzar S, Kamat M, Pyati S. Caspofungin for refractory candidemia in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 282–283.
60. Smith PB, Steinbach WJ, Cotten CM et al. Caspofungin for the treatment of azole resistant candidemia in a premature infant. *J Perinatol* 2007; 27: 127–129.

Додаток 1**Чинники ризику грибкових інфекцій у ВІГН**

Грибкова інфекція у матері під час вагітності або пологів
Колонізація новонародженої дитини грибками *Candida*
Надзвичайна (екстремальна) недоношеність (термін гестації менше 28 тиж)
Чоловіча стать
Попереднє гіпоксичне ураження, шок
Незрілість шкіри, опіки, пошкодження шкіри
Особливості антибіотикотерапії (застосування антибіотиків широкого спектра дії за тиждень до посіву; використання цефалоспоринів 3-4 генерації або карбапенемів; використання >2 антибіотиків)
Попередня бактеріальна інфекція крові
Використання центрального венозного катетера
Використання дренажних трубок, сечового катетера
Інтубація та необхідність штучної вентиляції легень
Тривала ШВЛ
Застосування жирових емульсій довше 7 днів
Парентеральне харчування довше 5 днів
Відсутність ентерального харчування
Ускладнене захворювання шлунково-кишкового тракту
Абдомінальні хірургічні втручання
Перитонеальний діаліз
Використання H₂-блокаторів, стероїдів
Гіперглікемія, тромбоцитопенія

Додаток 2

Алгоритм лікування підозрюваного або підтвердженого дисемінованого ІК



Додаток 3

Особливості протигрибкових препаратів, рекомендованих до використання в новонароджених

Існують 4 групи системних протигрибкових засобів з доведеною ефективністю щодо лікування ІК: полієни (АмВ дезоксихолат, ліпосомальний АмВ, ліпідний комплекс АмВ та колоїдна дисперсія АмВ), триазоли (ФК, ітраконазол, вориконазол і позаконазол), ехінокандини (мікафунгін, каспофунгін і анідулафунгін), а також аналоги нуклеозидів (флуцитозин). Для використання у новонароджених рекомендуються препарати АмВ (АмВ дезоксихолат, ліпосомальний АмВ, ліпідний комплекс АмВ), ФК, мікафунгін/каспофунгін, а також флуцитозин.

Препарати амфотерицину В (АмВ)

Полієни зв'язують ергостерин у клітинній мембрані грибка, що призводить до порушення цілості останньої і смерті клітини. Більшість видів грибків *Candida* чутливі до АмВ дезоксихолату, який є ефективним і добре переноситься новонародженими.

Побічні ефекти АмВ дезоксихолату у новонароджених спостерігаються рідше, ніж у дітей старшого віку та дорослих. Вони включають гіпокаліємію та гіпомагніємію, спричинені надмірною втратою через нирки, пригнічення кісткового мозку з анемією і тромбоцитопенією та підвищення рівня печінкових ферментів. Ці відхилення трапляються нечасто, залежать від дози і зникають після припинення прийому препарату.

Використання ліпідних препаратів АмВ дозволяє використовувати вищі дози амфотерицину з нижчим рівнем токсичності, але ці препарати значно дорожчі, ніж звичайний АмВ дезоксихолат. Зазвичай вони призначені для новонароджених, в яких під час введення АмВ дезоксихолату виникають реакції, пов'язані з інфузією, або порушення функції нирок. У випадках грибкового ураження сечовивідних шляхів слід уникати призначення ліпідних препаратів АмВ, оскільки вони можуть погано проникати у паренхіму нирок.

АмВ дезоксихолат рекомендується використовувати для лікування ІКН у дозі (1 мг/кг/добу). Ця рекомендація підтверджується відносно обмеженими клінічними даними щодо ІК та ГКМЕ. Рекомендація також підтверджується обмеженими фармакокінетичними даними. Немає конкретної клінічної інформації щодо оптимальної схеми лікування ГКМЕ, хоча АмВ дезоксихолат був ефективним у доклінічній моделі такого ураження. Ліпосомальний АмВ (2,5–7 мг/кг/добу) можна використовувати для лікування ІК у новонароджених, і він є безпечним. Хоча немає конкретної клінічної інформації щодо оптимальної схеми лікування ГКМЕ, ліпосомальний АмВ проникав у ЦНС у доклінічній моделі

ГКМЕ і чинив протигрибкову дію у мозку. Ліпідний комплекс АмВ (2,5-5 мг/кг/добу в/в) є альтернативним щодо інших препаратів АмВ. Існують докази щодо ефективності та популяційної фармакокінетики ліпідного комплексу АмВ в новонароджених. Крім того, доклінічні дані свідчать, що ліпідний комплекс АмВ ефективний у лікуванні ГКМЕ. Нижчий рівень доказовості порівняно з іншими препаратами АмВ відображає триваючу невизначеність щодо використання цього препарату АмВ для лікування ІК загалом (не лише для дітей, а і дорослих) та відносну мізерність клінічних даних порівняно з іншими препаратами.

Триазоли

Триазоли пригнічують активність 14- α -стеролдеметилази у системі цитохрому Р450, яка необхідна для продукції ергостерину, основного компонента клітинної мембрани грибків. Кілька досліджень показали, що ФК, триазол першого покоління, ефективний у лікуванні системного кандидозу в новонароджених. ФК характеризується високою біодоступністю після перорального прийому, що потенційно знижує потребу у внутрішньовенному введенні. Після введення препарату будь-яким шляхом досягаються оптимальні терапевтичні концентрації у всьому організмі, включаючи СМР. Крім того, ФК є ефективним засобом для лікування кандидозних ІСШ, оскільки він виводиться із сечею у незміненому стані у високих концентраціях.

Існує відносно небагато досліджень, які прицільно вивчали ефективність ФК в новонароджених. ФК (12 мг/кг з урахуванням дози навантаження 25 мг/кг, хоча необхідні додаткові дослідження її безпеки) можна використовувати для лікування ІК у новонароджених, які попереднього не отримували цього препарату. Ця рекомендація заснована на даних щодо ефективності та безпеки ФК у новонароджених. Нещодавні популяційні фармакокінетичні дослідження були використані для визначення потрібної схеми лікування. Немає доклінічних або клінічних даних, які б обґрунтовували точну схему лікування ГКМЕ. Потенційні обмеження ФК включають відносно вузький спектр протигрибкової активності порівняно з іншими протигрибковими засобами (резистентність *S. krusei* і *S. glabrata*) та фунгістатичний (на відміну від фунгіцидного) протигрибковий ефект.

Ехінокандини

Ехінокандини запобігають утворенню гліканових полімерів, основного компонента клітинної стінки грибка, шляхом пригнічення ферментного комплексу 1,3- β -d-глюкансинтази. Ехінокандини не рекомендується застосовувати рутинно і потреба їхнього використання може розглядатись у немовлят, для яких застосування ФК та АмВ протипоказано через токсичність або резистентність. Водночас, на практиці ехінокандини все частіше використовуються для лікування ІК у ВІТН. Рекомендації щодо застосування

мікафунгіну (4-10 мг/кг/добу) ґрунтуються на результатах об'єднаного фармакокінетичного і фармакодинамічного дослідження та детальному вивченні фармакокінетики препарату. Мікафунгін, призначений у дозі 4 мг/кг, приблизно забезпечує ту саму експозицію препарату, що досягається у дорослих. Якщо вважається, що ГКМЕ є ймовірним, слід застосовувати вищі дози (наприклад, 10 мг/кг), враховуючи дозозалежне проникнення мікафунгіну у ЦНС. Європейська медична агенція (ЄМА) видала попередження найвищого рівня, яке вказує, що мікафунгін слід використовувати лише в тому випадку, якщо інші засоби не підходять. Це попередження ґрунтується на даних щодо підвищеної частоти пухлин печінки у щурів, які тривало отримували мікафунгін. На сьогодні, однак, не існує відповідних клінічних даних, незважаючи на широке клінічне використання мікафунгіну в усьому світі. Крім того, подібні дослідження не проводилися для інших ехінокандінів, а тому невідомо, чи цей доклінічний результат стосується усієї групи препаратів. Рекомендована доза каспофунгіну для немовлят (25 мг/м²/добу) ґрунтується на досягненні AUC, подібної до кривої у дорослих. Хоча клінічна ефективність була продемонстрована в невеликій кількості повідомлень та серій випадків, немає доказів того, що ця доза є достатньою для лікування немовлят з ГКМЕ. Крім того, використання площі поверхні тіла як показника розміру може бути неточним у новонароджених.

Аналоги нуклеозидів

Призначення флуцитозину як монотерапії супроводжується швидким розвитком резистентності, тому рекомендується застосовувати його лише у комбінації з АмВ в новонароджених з кандидозом ЦНС, якщо СМР не стає стерильною протягом кількох днів лікування або якщо стан пацієнта погіршується на монотерапії АмВ дезоксихолатом. Флуцитозин відмінно проникає у СМР і діє синергічно з АмВ дезоксихолатом. Його рутинне застосування для лікування інфекцій ЦНС також не рекомендується через труднощі підтримання належної концентрації у сироватці крові та ризик токсичності. Під час лікування потрібно контролювати рівні флуцитозину у сироватці крові, щоб уникнути пригнічення кісткового мозку, яке асоціювалось із сироватковим рівнем флуцитозину > 100 мкг/мл.

Додаток 4

Чинники, які потрібно враховувати, призначаючи специфічне лікування ІК

Можливі дві стратегії протигрибкового лікування: цільова терапія або емпіричне/превентивне/діагностичне лікування.

Перша з них полягає у призначенні протигрибкових препаратів на підставі виділення грибків роду *Candida* із крові або інших стерильних внутрішніх органів/порожнин, або ж за наявності високої концентрації грибків у сечі (цільова терапія). Відповідно до іншої емпіричне або превентивне/діагностичне лікування призначають, як у випадку інших пацієнтів з ослабленим імунітетом. Зокрема, лікування слід розпочинати, якщо існує високий ступінь підозри на системну грибкову інфекцію за наявності специфічних клінічних ознак і чинників ризику (емпіричне лікування), або коли ця ситуація супроводжується наявністю прямих або непрямих мікробіологічних даних, які підтверджують клінічну підозру (превентивне/діагностичне лікування).

Надзвичайно важливою є наявність епідеміологічних даних щодо циркуляції і потенційної ролі певних видів грибків *Candida* у відділенні, в якому перебуває дитина. Ця інформація є ключовою для визначення препарату, який буде використовуватись для початкового лікування. Навіть якщо *C. albicans* і *C. parapsilosis* ідентифікуються найчастіше, менша, але важлива частка випадків пов'язана з іншими видами *Candida*, які за своєю природою стійкі (частково або повністю) до флуконазолу (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. krusei*).

Важливою особливістю є здатність протигрибкових препаратів потрапляти у внутрішні середовища організму: у новонароджених гематоенцефалічний бар'єр є відносно легко проникним, що визначає підвищений ризик виникнення кандидозного менінгоенцефаліту. Якщо це виглядає вірогідним, слід використовувати протигрибкові препарати, ефективні для лікування ЦНС й активного впливу на біоплівки *Candida*.

Призначаючи протигрибкову терапію, потрібно враховувати статус грибкової колонізації дитини. Якщо попереднє мікробіологічне обстеження виявляло будь-який вид *Candida* з будь-якої ділянки організму немовляти, ймовірно, що той самий вид грибка може бути причиною системного ІК внаслідок реплікації, проліферації колоній та поширення у кровоплин з первинного локусу колонізації.

Обов'язково потрібно враховувати наявність і тривалість використання центральних венозних й інших катетерів/дренажних трубок у контексті можливості/ймовірності утворення у них грибкових біоплівок. Якщо катетери або дренажі використовуються тривало, це ускладнення є дуже ймовірним. Щоб

виключити катетер-асоційовану грибкову інфекцію, доцільно взяти кров на мікробіологічне дослідження і з центрального катетера, і з периферичної судини.

Необхідно виключити наявність дисемінованого ураження ЦНС і внутрішніх органів: якщо біоплівка, ймовірно, утворилася, існує висока вірогідність відокремлення і потрапляння інфікованих тромбів у кровоплин, тому всі органи слід обстежити за допомогою візуалізації та функціональних тестів, щоб виключити їх ураження. Якщо будуть виявлені вогнища ураження в органах, це вплине на вибір протигрибкових засобів і (найбільше) на тривалість лікування.

Потрібно обов'язково враховувати попередню протигрибкову профілактику, якщо така була. Розвиток грибової інфекції, незважаючи на профілактику ФК, є можливим, якщо: 1) збудник є стійким до флуконазолу; або 2) збудник походить із біоплівок, оскільки вони захищають грибок від дії ФК, який погано впливає на такі утворення. Незалежно від причини неефективності профілактики у такому випадку слід призначити протигрибковий препарат з іншої групи.