

Менеджмент кандидемии и инвазивного кандидоза у взрослых.

February 01, 2021

Введение

Кандидемия это наличие грибов вида *Candida* в крови. Кандидемия является наиболее распространенным проявлением инвазивного кандидоза. Кандида в посевах крови никогда не должна рассматриваться как контаминация и всегда должна побуждать к поиску источника инфекции кровотока. Для многих пациентов кандидемия является проявлением инвазивного кандидоза, который мог возникнуть в различных органах, тогда как для других кандидемия возникает из инфицированного внутривенного катетера. Лечение кандидемии у взрослых будет рассмотрено в этой статье. Эпидемиология, патогенез, клинические проявления и диагностика кандидемии обсуждаются отдельно; обзор кандидозных инфекций и лечения других форм инвазивного кандидоза также представлен в других разделах. Лечение кандидемии у новорожденных и детей подробно обсуждается отдельно.

Эпидемиология

C. albicans является наиболее распространенной причиной кандидемии, но в последние годы наблюдается повышение частоты не-альбиганс видов *Candida*. Наиболее заметными были *C. glabrata* и *C. parapsilosis*, за которыми следовали *C. tropicalis* и *C. krusei*. Это важно, поскольку некоторые изоляты *C. glabrata* устойчивы к флуконазолу, и все изоляты *C. krusei* устойчивы к флуконазолу. Факторы риска и эпидемиология кандидемии подробно обсуждаются отдельно.

Менеджмент

Наиболее распространенными противогрибковыми средствами, применяемыми для лечения кандидемии, являются эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин) и Флуконазол. Препараты Амфотерицина В назначаются реже из-за риска токсичности. И эхинокандины, и азолы переносятся лучше, чем препараты Амфотерицина В. Во всех случаях кандидемия требует лечения противогрибковым средством; никогда не следует предполагать, что удаление катетера само по себе является адекватной терапией кандидемии. Несколько исследований отметили увеличение смертности, связанные с кандидемией, и показали, что смертность наиболее высока у тех пациентов, которые не получали противогрибкового препарата. Кроме того, решающее значение имеет своевременное начало терапии.

Выбор стартового препарата

Пациенты без нейтропении

● У пациентов с кандидемией, без нейтропении, мы предлагаем начальную терапию эхинокандином (табл.1). Дозы эхинокандинов составляют:

* Анидулафунгин: нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг внутривенно (внутривенно) ежедневно.

* Каспофунгин: нагрузочная доза 70 мг, затем 50 мг внутривенно ежедневно.

* Микафунгин: 100 мг внутривенно ежедневно

● Флуконазол (нагрузочная доза 800 мг [12 мг/кг], затем 400 мг [6 мг/кг] перорально или внутривенно ежедневно) может быть использован в качестве альтернативного средства у пациентов, которые НЕ находятся в критическом состоянии и у которых маловероятно наличие резистентного к флуконазолу организма, такого как *C. glabrata* или *C. krusei*. Поскольку Флуконазол обладает высокой биодоступностью, пероральная терапия подходит большинству пациентов. Внутривенная терапия (в той же дозе) должна назначаться пациентам, которые не могут принимать пероральные препараты, у которых ожидается плохая желудочно-кишечная абсорбция или которые тяжело больны.

● Липидный амфотерицин В (от 3 до 5 мг/кг внутривенно ежедневно) является альтернативой при наличии непереносимости, ограниченной доступности или резистентности к другим противогрибковым препаратам.

Пациенты с нейтропенией

● У нейтропенических пациентов с кандидемией мы предлагаем начальную терапию эхинокандином в дозах, указанных выше.

● Альтернативой является липидный Амфотерицин В (от 3 до 5 мг / кг ежедневно), но этот режим более токсичен (табл.1).

● Флуконазол (нагрузочная доза 800 мг [12 мг/кг], затем 400 мг [6 мг/кг] перорально или внутривенно ежедневно) следует ограничивать клинически стабильными пациентами, которые ранее не подвергались воздействию азолов. Поскольку Флуконазол обладает высокой биодоступностью, пероральная терапия подходит большинству пациентов. Внутривенная терапия (в той же дозе) должна назначаться пациентам, которые не могут принимать пероральные препараты, у которых ожидается плохая желудочно-кишечная абсорбция или которые тяжело больны.

C. glabrata и *C. krusei*

- Эхинокандин предпочтительнее Амфотерицина В для лечения кандидемии, вызванной *C. glabrata* и *C. krusei*. Вориконазол одобрен для этого показания, но, вероятно, существует перекрестная резистентность между Флуконазолом и Вориконазолом среди изолятов *C. glabrata*. Это перекрестная резистентность не встречается у *C. krusei*.

- Некоторые исследования показали увеличение темпов резистентности к эхинокандинам среди *C. glabrata* выделенных из кровотока. Резистентность следует подозревать у пациентов, получавших эхинокандины в недавнем прошлом, и у пациентов, у которых развивается кандидемия во время приема эхинокандина для профилактики или эмпирической терапии (например, при нейтропенической лихорадке); в этих ситуациях следует использовать препарат Амфотерицин В до тех пор, пока не будут получены результаты тестирования противогрибковой чувствительности.

- *C. krusei* обычно чувствителен к эхинокандинам и вориконазолу, но устойчив к флуконазолу. Эти изоляты также могут демонстрировать высокие минимальные ингибирующие концентрации (MIC) к Амфотерицину В, и по этой причине при инфекции *C. krusei* следует применять более высокие дозы этого препарата (5 мг/кг в сутки липидного препарат).

C. auris - в 2016 году Центр США по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и Public Health England (PHE) выпустили предупреждения о появлении вида *Candida* с множественной лекарственной устойчивостью *C. auris*. Этот патоген вызывал инвазивные инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, во многих странах на нескольких континентах и был связан с высоким уровнем смертности. Продолжают выявляться новые случаи заболевания. У пациентов с кандидемией или инвазивным кандидозом, вызванным *C. auris*, мы предлагаем начальную терапию эхинокандином в дозах, указанных выше. Важно отметить, что *C. auris* часто устойчив к препаратам других противогрибковых классов, в частности к азолам. Поскольку *C. auris* может быстро развить резистентность, пациенты, получающие противогрибковую терапию, должны тщательно контролироваться с помощью серии посевов. Имели место как рецидивирующие, так и персистирующие инфекции кровотока *C. auris*. Если пациент клинически не реагирует на эхинокандин или имеет стойкую кандидемию в течение нескольких дней, пациент может быть переведен на липидный Амфотерицин В 5 мг/кг внутривенно ежедневно. Учитывая опасения по поводу резистентности и передачи *C. auris* в медицинских учреждениях, существуют специальные рекомендации по скринингу и мерам инфекционного контроля для пациентов, которые колонизированы или инфицированы *C. auris*.

Пероральная понижающая (step-down) терапия - пациенты без нейтропении и клинически стабильные с нейтропенией, имеющие изоляты *Candida*, чувствительные к флуконазолу, и имеющие отрицательные повторные посевы крови, могут быть переведены на пероральный Флуконазол через пять-семь дней. Для большинства видов *Candida* Флуконазол следует назначать в дозе 400 мг (6 мг/кг) перорально один раз в день для понижающей терапии. Клинические и эпидемиологические значения отсечения для флуконазола выше для *C. glabrata*, чем для многих других видов *Candida*; институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI) определяет изоляты *C. glabrata* с MIC 32 мкг/мл как "чувствительные дозозависимые", подразумевая, что следует использовать более высокие дозы флуконазола. Для пероральной понижающей терапии при инфекции вызванной *C. glabrata* с MIC, которые считаются восприимчивыми или чувствительными к препаратам, следует назначать более высокие дозы флуконазола 800 мг (12 мг/кг) перорально ежедневно или вориконазола 200-300 мг (3-4 мг/кг) дважды в день. При серьезных инфекциях мы предпочитаем продолжать терапию эхинокандином. Вориконазол рекомендуется в качестве пероральной понижающей терапии пациентам с *C. krusei*, так как этот вид обладает врожденной устойчивостью к флуконазолу. Для других изолятов *Candida* Вориконазол не дает явного преимущества по сравнению с Флуконазолом.

Продолжительность - соответствующая продолжительность терапии кандидемии не изучалась. Для пациентов без метастатических осложнений в большинстве клинических испытаний используется минимум две недели терапии после того, как посевы крови становятся отрицательными, и это рекомендуемая продолжительность в рекомендациях Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) 2016 года. Посевы крови следует проводить ежедневно или через день после начала терапии, чтобы определить дату стерилизации. Если посевы крови остаются положительными, то необходимо провести поиск метастатического очага, такого как абсцесс или эндокардит. Кроме того, все пациенты должны иметь разрешение симптомов, связанных с кандидемией, и разрешение нейтропении (например, абсолютное количество нейтрофилов >500 клеток/мкл и последовательную тенденцию к увеличению) до прекращения противогрибковой терапии. У пациентов с метастатическими очагами инфекции, такими как эндофтальмит или эндокардит, требуется более длительная терапия и консультация со специалистом по инфекционным заболеваниям.

Комбинированная терапия - следует ли использовать более одного противогрибкового средства вместе для лечения кандидемии, не

установлено, хотя комбинированная терапия обычно не назначается для лечения кандидемии. В одном исследовании 219 пациентов с кандидемией, без нейтропении, были рандомизированы на Флуконазол (800 мг/сут) в течение двух недель или Флуконазол (800 мг/сут) плюс Амфотерицин В (0,7 мг/кг в день) в течение первых четырех-семи дней, после чего Флуконазол был назначен только для завершения двухнедельного курса. При начальной комбинированной терапии наблюдалось более быстрое исчезновение фунгемии, но общие показатели успеха были одинаковыми в обеих группах.

Противогрибковые средства — терапевтические противогрибковые классы для лечения кандидоза включают полиены, азолы и эхинокандины. Относительные преимущества и недостатки доступных препаратов обсуждаются в этом разделе. Несколько рандомизированных исследований показали, что Флуконазол так же эффективен, как и Амфотерицин В, для лечения кандидемии у иммунокомпетентных пациентов. Эхинокандины, по-видимому, столь же эффективны и лучше переносятся, чем препараты Амфотерицина В, а в одном исследовании — более эффективны, чем Флуконазол. Большинство пациентов в этих исследованиях не были нейтропеническими. В 2008 году метаанализ 15 рандомизированных исследований сравнил различные противогрибковые средства для лечения инвазивного кандидоза и обнаружил, что не было никаких различий в смертности между Флуконазолом и Амфотерицином В или эхинокандинами. Однако у пациентов, получавших Флуконазол, наблюдалась более высокая частота микробиологической недостаточности по сравнению либо с амфотерицином (относительный риск [ОР] 1,52, 95% Ди 1,12-2,07), либо с эхинокандином анидулафунгином (ОР 2,0, 95% Ди 1,16-3,44). В количественном обзоре 2012 года оценивались данные наблюдений, собранные у 1915 пациентов, включенных в семь рандомизированных исследований лечения кандидемии и инвазивного кандидоза, включая описанные выше. Пациенты, получавшие эхинокандины, имели улучшенную выживаемость по сравнению с теми, кто получал азол или амфотерицин В (отношение шансов 0,65, 95% Ди 0,45-0,94). Данные более ограничены у нейтропенических пациентов с кандидемией. Ни одно рандомизированное исследование не было адекватно разработано для оценки эффективности противогрибковой терапии у пациентов с нейтропенией, и данные получены из небольших анализов рандомизированных исследований, открытых исследований и ретроспективных исследований. Учитывая широкое применение флуконазола для профилактики у пациентов с нейтропенией и, как следствие, повышенную распространенность не-альбиганс видов *Candida* со сниженной восприимчивостью к флуконазолу, большинство нейтропенических пациентов с кандидемией лечат препаратом эхинокандина или Амфотерицина В.

Эхинокандины - эхинокандины включают каспофунгин, анидулафунгин и микафунгин. Эхинокандины являются неконкурентными ингибиторами синтеза 1,3-бета-D-глюкана, являющегося неотъемлемым компонентом

клеточной стенки грибов. Они являются эффективными для большинства видов *Candida*, имеют благоприятные профили токсичности и одобрены для лечения кандидемии и других форм инвазивного кандидоза. Эхинокандины предпочтительнее азолов для первоначального лечения кандидемии, если *C. glabrata* или *C. krusei* идентифицируется или подозревается, или если пациент ранее лечился азольным агентом. Благодаря своей широкой активности в отношении видов *Candida* эхинокандины широко используются при кандидемии и инвазивном кандидозе. Самые высокие уровни MIC для Эхинокандинов обнаружены у *C. parapsilosis* и *C. guilliermondii*. До недавнего времени устойчивость к эхинокандинам отмечалась лишь в нескольких единичных случаях. Однако все чаще сообщалось о приобретенной резистентности, особенно у *C. glabrata*. Механизм резистентности к эхинокандинам одинаков у всех видов и включает мутации в генах FKS1 или FKS2, контролирующим фермент, на который нацелены эхинокандины. Когда изолят демонстрирует устойчивость к одному эхинокандину с приобретенными мутациями в "горячих точках" гена FKS, он обычно устойчив ко всему классу; однако сообщалось об исключениях из этого правила, особенно у изолятов *C. kefyr*. Дозировка эхинокандинов обсуждается выше. Побочные эффекты всех эхинокандинов, как правило, слабо выражены и включают лихорадку, тромбофлебит, головную боль и повышение уровня аминотрансфераз. В нескольких рандомизированных исследованиях сравнивалась эффективность эхинокандинов либо с препаратом Амфотерицина В, либо с Флуконазолом у пациентов с инвазивным кандидозом. Большинство пациентов имели кандидемию и не были нейтропеническими.

Эхинокандины, по-видимому, столь же эффективны и лучше переносятся, чем препараты Амфотерицина В, а в одном исследовании - более эффективны, чем Флуконазол, что иллюстрируется следующими наблюдениями:

- В одном рандомизированном исследовании было показано, что каспофунгин эквивалентен по эффективности амфотерицину В. Пациенты были рандомизированы в две различные группы лечения, контролируемые показатели нейтропении и АРАСН II. В анализе, исключавшем пациентов, которые не имели документированной инфекции или получали менее одного дня лечения препаратом, эти два препарата продемонстрировали эквивалентную эффективность (73% для каспофунгина против 62% для Амфотерицина В). Каспофунгин ассоциировался с меньшей токсичностью.
- Рандомизированное многонациональное исследование сравнило микафунгин с липосомальным амфотерицином В. В модифицированном анализе показатели успеха клинического и микробиологического лечения были одинаковыми (74 и 70 процентов для микафунгина и липосомального Амфотерицина В соответственно). Микафунгин ассоциировался с меньшим количеством побочных эффектов. В более позднем анализе подгрупп только

тех пациентов, которые имели инфекцию *C. glabrata* или *C. krusei*, результаты были сходны между теми, кто получал микафунгин, и теми, кто получал липосомальный амфотерицин В.

- В другом рандомизированном исследовании анидулафунгин приводил к более высокому сочетанному клиническому и микробиологическому ответу по сравнению с Флуконазолом (65 против 49 процентов при двухнедельном наблюдении), хотя 60-дневная смертность была аналогичной, как обсуждалось выше. Данные ограничены у нейтропенических пациентов с кандидемией по сравнению с не нейтропеническими пациентами. Данные об эффективности эхинокандинов у пациентов с нейтропенией получены из анализа небольших подгрупп рандомизированных исследований и открытых исследований. Хотя эффективность эхинокандинов у пациентов с нейтропенией не может быть надежно установлена на основе этих исследований, частота ответа на эхинокандины, по-видимому, аналогична или лучше, чем на препараты Амфотерицина В. Отдельный вопрос - относительная эффективность различных эхинокандинов. Это было рассмотрено в рандомизированном исследовании взрослых с кандидемией и другими формами инвазивного кандидоза, в котором сравнивались две дозы микафунгина (100 мг или 150 мг ежедневно) друг с другом и с каспофунгином (70 мг один раз с последующим 50 мг ежедневно). Более низкая доза микафунгина была эквивалентна как более высокой дозе микафунгина, так и каспофунгину. В более позднем анализе подгрупп только тех пациентов, у которых была инфекция *C. glabrata* или *C. krusei*, результаты были сходными среди трех групп лечения. В другом исследовании сравнивались две различные дозы каспофунгина (70 мг однократно с последующим 50 мг ежедневно против 150 мг ежедневно) у пациентов, получавших лечение от инвазивного кандидоза. Были отмечены сходные показатели смертности (через восемь недель), и значительные побочные эффекты наблюдались в группе с более высокими дозами.

Азолы - Флуконазол широко используется для лечения кандидоза с момента его утверждения Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в 1990 году. Азолы действуют главным образом путем ингибирования цитохром Р450 - зависимого фермента ланостерол-14-Альфа-деметилазы. Этот фермент необходим для превращения ланостерола в эргостерин, жизненно важный компонент клеточной мембраны грибов. Флуконазол обладает отличным профилем безопасности, доступен в виде внутривенных и пероральных препаратов, а также является недорогим, поскольку имеются дженерики. Флуконазол обладает высокой биодоступностью, что делает пероральную дозировку подходящей для большинства пациентов. Большинство исследований, оценивающих эффективность флуконазола при кандидемии, использовали 400 или 800 мг. Дозировка флуконазола представлена выше. Другие доступные азолы включают Вориконазол, Позаконазол, Итраконазол и Изавуконазол.

- Активность вориконазола в отношении видов *Candida* превосходит активность флуконазола. Однако наблюдается перекрестная резистентность между Флуконазолом и Вориконазолом, особенно у *C. glabrata*. Вориконазол

обладает значительно большей активностью *in vitro* в отношении изолятов *S. krusei* по сравнению с Флуконазолом из-за более эффективного связывания его изофермента цитохрома P450.

- Позаконазол выпускается в виде пероральных таблеток пролонгированного действия и внутривенных препаратов. Он одобрен для применения в качестве профилактического средства при грибковых инфекциях у реципиентов аллогенного трансплантата гемопоэтических клеток с болезнью "трансплантат против хозяина" и у пациентов с длительной нейтропенией вследствие химиотерапии гематологических злокачественных новообразований. Он также одобрен для лечения кандидоза ротоглотки, но не для системного кандидоза.

- Итраконазол выпускается в виде пероральных капсул и суспензии. Он иногда используется при кандидозе слизистых оболочек, но не используется при системных инфекциях.

- Изавуконазол был одобрен для лечения аспергиллеза в 2015 году и выпускается в виде таблеток и внутривенных препаратов. Он сформулирован как пролекарство, изавуконазониум, который быстро расщепляется в организме до активного агента, изавуконазола. Изавуконазол не одобрен для лечения кандидоза.

Азолы взаимодействуют с несколькими различными ферментами цитохрома P450; альтернативные противогрибковые средства, такие как эхинокандины, могут быть предпочтительными, если пациенты принимают другие лекарства, использующие цитохром P450. Подробную информацию о конкретных взаимодействиях можно получить с помощью инструмента Lexicomp drug interactions, входящего в состав UpToDate. Эти взаимодействия и другие аспекты фармакологии азолов также обсуждаются отдельно. Несколько крупных рандомизированных исследований показали, что Флуконазол так же эффективен, как и Амфотерицин В, для лечения кандидемии у иммунокомпетентных пациентов. В рандомизированном исследовании Флуконазол сравнивали с Анидулафунгином для лечения инвазивного кандидоза у 245 пациентов: 89% имели кандидемию и только 3% были нейтропеническими. Частота комбинированного клинического и микробиологического ответа была значительно выше у пациентов, получавших анидулафунгин, как в конце терапии (74 против 57%), так и в течение двух недель наблюдения (65 против 49%). Показатели смертности в 60-дневный период были аналогичны. Эффективность вориконазола при кандидемии была показана в рандомизированном исследовании у пациентов с нейтропенией, которые получали либо один Вориконазол, либо Амфотерицин В в течение трех-семи дней с последующим приемом флуконазола. Терапия вориконазолом привела к стерилизации кровотока так же быстро, как и последовательная терапия. Показатели успеха в конце лечения (66% для вориконазола и 71% для последовательной терапии Амфотерицином В и Флуконазолом) были аналогичны тем, которые отмечались в предыдущих исследованиях с другими противогрибковыми

схемами лечения кандидемии. Клиническая роль вориконазола по сравнению с эхинокандинами остается неясной. Серьезную озабоченность вызывает перекрестная резистентность к вориконазолу, которая наблюдается у многих изолятов *C. glabrata*, устойчивых к флуконазолу. В многонациональном рандомизированном исследовании III фазы пациентов с кандидемией или инвазивным кандидозом внутривенный изавуконазол с последующим пероральным изавуконазолом сравнивали с каспофунгином с последующим пероральным вориконазолом. Успешный общий ответ, определяемый комбинированной конечной точкой в конце внутривенной терапии (первичная конечная точка), наблюдался у 60,3% пациентов в группе изавуконазола и 71,1% в группе каспофунгина (скорректированная разница -10,8, 95% Ди -19,9 -1,8); Смертность от всех причин, безопасность и медиана времени до клиренса культур крови были сопоставимы между группами. Через две недели после окончания лечения общие показатели успеха у пациентов, получавших пероральную терапию, составили 82,6% для тех, кто получал изавуконазол, против 77,5% для тех, кто получал каспофунгин с последующим вориконазолом (скорректированная разница 4,8%, 95% Ди -7,9-17,5).

Амфотерицин В - это полиеновый противогрибковый агент, который нарушает синтез клеточной стенки грибов из-за своей способности связываться со стероидами, в первую очередь эргостеролом, что приводит к образованию пор, которые позволяют вытекать клеточным компонентам. Дезоксихолат Амфотерицина В, который был стандартным препаратом для лечения кандидоза в течение десятилетий, демонстрирует быструю цидную активность *in vitro* против большинства видов *Candida*, но он связан со значительной нефротоксичностью. Из-за этого он теперь редко используется. Вместо этого большинство врачей используют липидную формулу Амфотерицина В, либо липосомальный амфотерицин В, либо липидный комплекс Амфотерицина в (ABLC). Эти соединения на основе липидов обладают гораздо меньшей токсичностью, чем дезоксихолат Амфотерицина, но значительно дороже. Дозирование липидных составов Амфотерицина В представлено выше. Препараты Амфотерицина В доказали свою эффективность в нескольких рандомизированных исследованиях. Однако применения Амфотерицина В часто избегают из-за его повышенной токсичности по сравнению с азолами и эхинокандинами. Они остаются полезными в тех случаях, когда есть подозрение или доказана устойчивость к другим классам противогрибковых препаратов. Мета-анализы, сравнивающие различные противогрибковые препараты, обсуждаются выше.

Паттерны восприимчивости - тестирование чувствительности к противогрибковым препаратам *Candida* становится все более доступным и широко используемым. Тест на противогрибковую чувствительность к

азолам рекомендуется проводить для всех изолятов из кровотока и других клинически значимых изолятов *Candida*. Тестирование на чувствительность к эхинокандину следует рассматривать у пациентов, которые ранее получали лечение эхинокандином, а также у пациентов, инфицированных *C. glabrata* или *C. parapsilosis*. Ниже приводится информация о специфической лекарственной устойчивости различных видов *Candida*. Тестирование на противогрибковую чувствительность обсуждается более подробно отдельно. *C. albicans* - частота резистентности *C. albicans* остается низкой. Анализ чувствительности *in vitro* примерно 90 000 изолятов *C. albicans*, собранных в 40 странах с 1997 по 2005 год, показал, что только 1,5% из них были устойчивы к флуконазолу. Более поздние исследования показывают, что устойчивость к флуконазолу колеблется от 0,3 до 2%. Отдельные случаи и небольшие серии инвазивной инфекции Флуконазол-резистентным *C. albicans* были зарегистрированы в нескольких клиниках и обычно встречаются у пациентов с иммуносупрессией, которые хронически принимают Флуконазол для профилактики. Большинство изолятов *C. albicans* чувствительны к эхинокандинам, хотя сообщалось и о резистентности. Подавляющее большинство изолятов *C. albicans* чувствительны к амфотерицину В. *C. krusei* - у *C. krusei* природная устойчивость к флуконазолу из-за измененного изофермента цитохрома P450. Эта устойчивость не может быть преодолена при использовании более высоких доз лекарств. Вориконазол более эффективно связывается с изоферментом цитохрома P450 у *C. krusei*, чем Флуконазол, что приводит к более высоким показателям восприимчивости. Существуют географические различия в распространенности резистентности к вориконазолу. В международном наблюдательном исследовании, включавшем почти 3500 изолятов *C. krusei*, 326 были изолятами из кровотока. Резистентность к вориконазолу отмечалась у 7,4% всех изолятов кровотока, но была редкой у изолятов из Северной Америки и Европы и наиболее распространенной у изолятов из Латинской Америки. изоляты *C. krusei* обычно чувствительны к позаконазолу. В крупном наблюдательном исследовании, описанном выше, все изоляты *C. krusei* были чувствительны к эхинокандинам (каспофунгину, микафунгину и анидулафунгину). Однако сообщалось об отдельных случаях резистентности к эхинокандинам. *C. krusei* демонстрирует пониженную восприимчивость к амфотерицину В, требуя для лечения более высоких доз (1 мг/кг дезоксихолата Амфотерицина В в день или 5 мг/кг препаратов на липидной основе в день). *C. krusei* обычно устойчив к флуцитозину.

C. glabrata - многие изоляты *C. glabrata* устойчивы к азолам, в основном из-за способности выведения лекарства. Этот тип резистентности иногда можно преодолеть с помощью более высоких доз флуконазола, но это обычно не делается при инвазивных инфекциях. Перекрестная устойчивость среди азолов характерна для *C. glabrata*. Среди видов *Candida* наиболее высокие значения MIC для вориконазола наблюдаются у *C. glabrata*. Изоляты, устойчивые к флуконазолу, как правило, также устойчивы к вориконазолу. *C. glabrata* также проявляет фенотипическую гетерорезистентность к

флуконазолу, что было связано с персистирующей инфекцией. Эхинокандины, как правило, сохраняют превосходную активность в отношении *C. glabrata*, но устойчивость к этому классу противогрибковых средств, по-видимому, возрастает среди изолятов *C. glabrata*. Предшествующее воздействие эхинокандинов связано с наличием мутаций FKS, которые опосредуют резистентность к эхинокандинам. Следует отметить, что все большее беспокойство вызывает тот факт, что некоторые изоляты *C. glabrata*, устойчивые к флуконазолу и вориконазолу, также могут стать устойчивыми к эхинокандинам. Этот вопрос был исследован в следующих исследованиях:

- В наблюдательном исследовании восприимчивости *in vitro* 1669 изолятов из кровотока *C. glabrata*, собранных в США в период с 2006 по 2010 год, 162 изолята (9,7%) были устойчивы к флуконазолу, из которых 98,8% также не были чувствительны к вориконазолу и 9,3, 9,3 и 8,0% не были чувствительны к анидулафунгину, каспофунгину и микафунгину соответственно. Было отмечено, что из 162 изолятов, устойчивых к флуконазолу, 18 (11,1%) также были устойчивы к одному или нескольким эхинокандинам с ассоциированными мутациями в генах FKS1 или FKS2. Для сравнения, среди 110 устойчивых к флуконазолу изолятов *C. glabrata*, протестированных в период с 2001 по 2004 год, когда эхинокандины использовались крайне редко, не было обнаружено резистентных к эхинокандину штаммов.

- В популяционном анализе резистентности к эхинокандину 1380 изолятов *C. glabrata* из четырех городов США, собранных в период с 2008 по 2013 год, от 3 до 4 процентов штаммов были устойчивы ко всем трем эхинокандинам, и примерно одна треть резистентных к эхинокандину штаммов была перекрестно резистентна к флуконазолу. Почти все изоляты с мутацией FKS1 или FKS2 были устойчивы по крайней мере к одному эхинокандину.

- 10-летнее исследование инфекций кровотока *C. glabrata* в одном медицинском центре США показало увеличение резистентности к эхинокандину с 4,9% в 2001 году до 12,3% в 2010 году. Эта устойчивость была подтверждена наличием мутаций FKS. При многофакторном анализе резистентность к эхинокандину была связана с предшествующим воздействием эхинокандина.

- В другом ретроспективном одноцентровом исследовании сообщалось, что мутации FKS были выявлены у 18% из 72 пациентов с кандидемией *C. glabrata* и были связаны с восьмикратным риском неудачи лечения, а среди 65 пациентов с гематологическими заболеваниями инфекция эхинокандин-резистентным штаммом *C. glabrata*, *C. parapsilosis* или *C. tropicalis* была связана с трехкратным повышением показателей 14 - и 30-дневной смертности. Амфотерицин В обладает замедленной кинетикой уничтожения против *C. glabrata in vitro*; при лечении известной инфекции *C. glabrata* рекомендуются более высокие дозы Амфотерицина В (1 мг/кг дезоксихолата Амфотерицина в в день или 5 мг/кг препаратов на липидной основе в день).

C. parapsilosis - *C. parapsilosis* очень чувствителен к большинству противогрибковых средств. Международное исследование 9371 изолята *C. parapsilosis*, собранных в период с 2001 по 2005 год, выявило высокие показатели восприимчивости к флуконазолу (91-96%) и вориконазолу (95-98%) во всех географических регионах, за исключением Африки и Ближнего Востока (79 и 86% восприимчивых к флуконазолу и вориконазолу соответственно). Более поздние наблюдения показали, что резистентность к флуконазолу колеблется от 2 до 6 процентов. MIC для *C. parapsilosis* для всех эхинокандинов выше, чем для других видов *Candida*. Клинические последствия этих данных *in vitro* неясны. При анализе пяти исследований применения каспофунгина у пациентов с инвазивным кандидозом общий (клинический и микробиологический) показатель успеха среди пациентов с *C. parapsilosis* (74%) был аналогичен пациентам с инвазивным кандидозом, вызванным другими видами *Candida*. Многоцентровое проспективное обсервационное исследование кандидемии, вызванной *C. parapsilosis* в Испании не выявил различий в исходах у пациентов, получавших эхинокандин, по сравнению с теми, кто получал азол. Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку это не было рандомизированное исследование, но маловероятно, что такое исследование будет проведено вновь. *C. tropicalis* — *C. tropicalis* как правило, чувствительны к азолам, амфотерицину В, и эхинокандинам. Инфекции кровотока *C. tropicalis* с резистентностью к каспофунгину редко регистрировались у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями. Резистентность к флуконазолу была отмечена в крупных наблюдательных исследованиях изолятов *Candida*, но обычно остается ниже 3% .

C. lusitanae - *C. lusitanae* уникален среди видов *Candida* тем, что он часто устойчив или быстро становится устойчивым к амфотерицину В; однако он обычно чувствителен к азолам и эхинокандинам. *C. guilliermondii* - *C. guilliermondii*-редкий вид *Candida*, который в некоторых исследованиях, как оказалось, чаще вызывает инфекции у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями. Лечение может быть проблематичным, поскольку некоторые изоляты имеют пониженную восприимчивость к флуконазолу, а многие-к эхинокандинам. изоляты *C. guilliermondii* могут быть чувствительны к другим азолам, таким как Вориконазол и Позаконазол, но часто устойчивые к Флуконазолу штаммы также устойчивы к другим азолам. Однако *C. guilliermondii* обычно чувствителен к амфотерицину В. *C. dubliniensis* - *C. dubliniensis* имеет много общих фенотипических признаков с *C. albicans*, и многие изоляты ранее были ошибочно идентифицированы как *C. albicans*. В микробиологической лаборатории должны быть применены специальные методы для дифференциации этих двух видов. *C. dubliniensis* приобрел большое значение в середине 1990-х годов, когда он был признан в первую очередь

причиной Флуконазол-резистентного кандидоза ротоглотки у больных СПИДом. Впоследствии было показано, что этот вид вызывает болезни и в других популяциях, и восприимчивость к ним сходна с таковой у *C. albicans*. Теперь ясно, что большинство изолятов *C. dubliniensis* чувствительны к азолу и поэтому может быть применен Флуконазол; они также чувствительны к эхинокандинам и амфотерицину В.

C. auris - большинство изолятов *C. auris* были высокорезистентны к флуконазолу; Устойчивость к вориконазолу была переменной, от 3 до 73 процентов изолятов были устойчивы, в то время как Позаконазол, Итраконазол и Изавуконазол проявляли лучшую активность. Устойчивость к амфотерицину В отмечена у 13-35% изолятов. Хотя большинство изолятов были чувствительны к эхинокандинам, MIC у них выше, чем у *C. albicans*. Некоторые изоляты имели повышенный MIC для всех трех основных классов противогрибковых агентов (азолы, полиены и эхинокандины). Предварительные контрольные точки MIC для резистентности составляют ≥ 32 мкг/мл для флуконазола, ≥ 2 мкг/мл для Амфотерицина В, ≥ 2 мкг/мл для каспофунгина и ≥ 4 мкг / мл для анидулафунгина и микафунгина. Эти контрольные точки выделены на основании контрольных точек для близкородственных видов *Candida* и экспертном заключении, особенно для Амфотерицина В, для которого нет контрольных точек ни для одного вида *Candida*. Все изоляты *C. auris* должны пройти тестирование на противогрибковую чувствительность.

Офтальмологическое обследование - все пациенты с кандидемией, независимо от наличия у них глазных симптомов, должны пройти офтальмологическое обследование у офтальмолога для поиска признаков эндофтальмита, как это рекомендовано в рекомендациях Американского общества инфекционных заболеваний по лечению кандидоза. Более подробно это обсуждается отдельно.

Удаление центрального венозного катетера - руководство IDSA по лечению кандидоза 2016 года дает различные рекомендации для пациентов с нейтропенией и без нейтропении; многие пациенты с нейтропенией имеют химиотерапевтический мукозит и вероятный желудочно-кишечный источник кандидемии. У пациентов с нейтропенией центральный венозный катетер (ЦВК) должен быть удален как можно раньше, если предполагается, что источником является ЦВК. Для пациентов с нейтропенией факторы, осложняющие соотношение риска и пользы удаления ЦВК, включают повышенный риск кандидемии из-за мукозита и повышенную вероятность тромбоцитопении из-за химиотерапии (что может привести к повышенному риску кровотечения при удалении или замене катетера). Поэтому подход к ЦВК должен определяться на индивидуальной основе. Клиренс кандидемии происходит быстрее при удалении ЦВК, а при его сохранении регистрируется

более высокая смертность. Кроме того, требуется лечение противогрибковым средством; никогда не следует предполагать, что удаление катетера само по себе является адекватной терапией кандидемии. Некоторые авторитетные ученые предположили, что удаление катетера может не потребоваться у пациентов с желудочно-кишечным источником кандидемии, таких как пациенты с химиотерапевтическим мукозитом. Некоторые клиницисты будут пытаться сохранить катетеры у таких пациентов, особенно учитывая риск удаления ЦВК в условиях тромбоцитопении, которая часто возникает после цитотоксической химиотерапии.

Несколько исследований, хотя и с ограничениями, оценили, является ли удаление ЦВК полезным:

- Ретроспективный подгрупповой анализ двух рандомизированных исследований лечения пациентов с кандидемией был проведен в попытке оценить потенциальную пользу раннего или позднего удаления ЦВК или его отсутствия. В одномерном анализе раннее удаление ЦВК (в течение 24 или 48 часов) не улучшало время до микологической эрадикации или частоту персистирующей или рецидивирующей кандидемии, но было связано с улучшением успеха лечения и выживаемости. Однако при многофакторном анализе эти преимущества были утрачены.

- Исследование на онкологических больных использовало пятикратную разницу в количественных культурах, взятых из центрального катетера и периферической вены, чтобы помочь определить катетер-ассоциированную кандидемию. Используя эти критерии, пациенты с некатетерными источниками не получали пользы от удаления катетера в дополнение к противогрибковым препаратам.

- В отличие от описанных выше исследований, количественный обзор на уровне отдельных пациентов, оценивавший данные наблюдений, собранные в семи рандомизированных исследованиях лечения кандидемии и инвазивного кандидоза, главным образом у пациентов с нейтропенией, показал, что удаление ЦВК было связано со снижением смертности (отношение шансов 0,50, 95% Ди 0,35-0,72). Существует множество ограничений для обсервационных исследований и подгруппового анализа рандомизированных исследований, включая непризнанные конфаундеры, предвзятость лечения, отсутствие стандартизированных критериев удаления катетера или данных о времени до удаления, а также отсутствие статистической мощности. Не было опубликовано ни одного рандомизированного исследования, в котором оценивалась бы эффективность удаления ЦВК.

Трансфузия гранулоцитов - трансфузии гранулоцитов с мобилизованным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF) могут

рассматриваться в качестве дополнительной терапии в случаях персистирующей кандидемии с ожидаемой затяжной нейтропенией, поскольку персистирующая нейтропения ассоциирована с повышенным риском неудачи лечения. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что переливание гранулоцитов может быть полезным у пациентов с персистирующей кандидемией и длительной нейтропенией. Однако польза от переливания гранулоцитов четко не установлена. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование было преждевременно остановлено и не показало пользы.

Эмпирическая противогрибковая терапия

Эмпирическая противогрибковая терапия обычно назначается пациентам с нейтропенической лихорадкой, поскольку они подвергаются значительному риску инвазивного кандидоза. Кроме того, у пациентов с нейтропенией, которые имеют стойкую лихорадку или необъяснимую гипотензию, несмотря на антибактериальные препараты широкого спектра действия, может быть кандидемия или инвазивный кандидоз. Этим пациентам может быть полезна эмпирическая терапия противогрибковым средством. В целом подход к применению противогрибковых средств для эмпирической терапии у пациентов с нейтропенией такой же, как и для лечения кандидемии. Критерии необходимости эмпирической терапии у пациентов с нейтропенией остаются слабо определенными и должны включать клиническую оценку факторов риска (например, центральные венозные катетеры, парентеральное питание, гемодиализ, травма, антибиотики широкого спектра действия, недавняя хирургия [особенно абдоминальная хирургия]), некультурные суррогатные маркеры инвазивного кандидоза (например, бета-D-глюкан) и культуральные данные о колонизации *Candida* в нестерильных участках. В руководствах американского общества инфекционных заболеваний 2016 года говорится, что эмпирическую противогрибковую терапию следует рассматривать у критически больных пациентов, подверженных риску инвазивного кандидоза и имеющих персистирующую лихорадку и отсутствие других известных причин лихорадки; решение об эмпирической терапии должно основываться на клинической оценке факторов риска, суррогатных маркеров инвазивного кандидоза (например, бета-D-глюкана) и/или данных посевов из нестерильных участков. Эмпирическую терапию следует начинать как можно раньше у пациентов с факторами риска инвазивного кандидоза и признаками септического шока из-за высокой летальности в этой группе больных. Для пациентов, которые не реагируют на эмпирическую противогрибковую терапию через четыре-пять дней и у которых нет признаков инвазивного кандидоза после начала эмпирической терапии, включая отрицательный анализ бета-D-глюкана (который имеет высокую отрицательную прогностическую ценность), следует рассмотреть вопрос о прекращении противогрибковой терапии. Мы согласны с таким подходом.

Неясно, полезно ли эмпирическое применение противогрибковых средств у пациентов отделения интенсивной терапии (ОИТ). Одно многоцентровое рандомизированное исследование в условиях ОРИТ не выявило различий в частоте инвазивного кандидоза или исходах между пациентами, получавшими Флуконазол эмпирически, и пациентами, получавшими плацебо; инвазивный кандидоз наблюдался только у 9 пациентов в группе флуконазола и у 11 пациентов в группе плацебо (5 против 9 процентов), что является несущественной разницей. Однако это исследование было недостаточно мощным, так как у столь небольшого числа пациентов развился инвазивный кандидоз, что значительная польза от лечения не могла быть показана. В рандомизированном исследовании взрослые в отделении интенсивной терапии, которые считались подверженными высокому риску инвазивного кандидоза, были рандомизированы на прием каспофунгина или плацебо; наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости в группе каспофунгина. У 102 пациентов, получавших каспофунгин, было выявлено 10 кандидозных инфекций, а у 84 пациентов, получавших плацебо, - 14. Различий в смертности между двумя группами не было. Однако это исследование пришлось прекратить до того, как конечная точка была достигнута из-за трудностей с регистрацией достаточного числа пациентов. В другом исследовании пациенты с высоким риском, нуждающиеся в хирургическом вмешательстве по поводу внутрибрюшной инфекции, были рандомизированы для получения терапии либо микафунгином, либо плацебо. Частота инвазивного кандидоза составила 11,1% у пациентов, получавших микафунгин, и 8,9% у пациентов, получавших плацебо (разница 2,24%, 95% Ди -5,52-10,20). Не было никакой разницы между группами в среднем времени до инвазивного кандидоза. Вполне возможно, что это исследование не принесло пользы, потому что терапия была начата слишком поздно, чтобы предотвратить инвазивный кандидоз. В многоцентровом рандомизированном исследовании (EMPIRICUS) 260 НЕ нейтропенических критически пациентов с колонизацией *Candida* в нескольких местах, полиорганной недостаточностью и приобретенным сепсисом в отделении интенсивной терапии эмпирическое лечение микафунгином в течение 14 дней не привело к улучшению выживаемости в течение 28 дней, но снизило частоту новых грибковых инфекций. Несколько других исследований у пациентов, перенесших операцию на кишечнике или имевших перфорацию кишечника, показали некоторую пользу эмпирического применения флуконазола в этих условиях. Для эмпирической терапии у пациентов отделения интенсивной терапии мы рекомендуем эхинокандин. Флуконазол может быть использован в качестве альтернативы у пациентов, которые ранее не получали флуконазол и которые колонизированы чувствительными к флуконазолу видами.

Профилактика у пациентов отделения интенсивной терапии

Поскольку смертность остается высокой у пациентов с кандидемией, противогрибковая профилактика была изучена как средство

предотвращения ее возникновения. Однако оптимальный подход остается неясным. Мы не рекомендуем регулярно использовать профилактические противогрибковые средства в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ). Однако можно рассмотреть вопрос об использовании профилактики у отдельных пациентов в отделениях интенсивной терапии с высокой частотой (>5%) инвазивного кандидоза. Только пациенты с самым высоким риском инвазивных заболеваний должны быть нацелены на профилактику; к факторам риска относятся центральные венозные катетеры, парентеральное питание, гемодиализ, травмы, антибиотики широкого спектра действия и недавние операции (особенно абдоминальные). У таких пациентов можно использовать либо Флуконазол, либо эхинокандин, в зависимости от риска развития резистентных видов *Candida*. Ежедневное купание пациентов отделения интенсивной терапии с хлоргексидином также можно рассматривать как эту меру снижения частоты инфекций кровотока, включая кандидемию. Широкое применение флуконазола в условиях интенсивной терапии показало снижение инвазивного кандидоза в некоторых исследованиях, но в других не показало. Однако большинство отделений интенсивной терапии не применяют рутинную профилактику Флуконазолом, поскольку широкое его применение, вероятно, будет способствовать повышению резистентности к флуконазолу. В небольшом исследовании была показана более селективная профилактика Флуконазолом пациентов с высоким риском развития внутрибрюшного кандидоза. Было опубликовано несколько мета-анализов на тему противогрибковой профилактики в условиях интенсивной терапии. Все эти метаанализы отметили снижение инвазивного кандидоза, но только один показал снижение смертности (отношение риска 0,60, 95% Ди 0,45-0,81).

Исходы

При нелеченной кандидемии смертность составляет более 60%. При лечении общая смертность от кандидемии составляет примерно 30-40%. Задержка в лечении может увеличить смертность. Например, в одном ретроспективном когортном исследовании 230 пациентов с кандидемией количество дней, прошедших от уведомления о первой положительной культуре дрожжей до начала приема флуконазола, коррелировало с увеличением смертности следующим образом: ноль дней (15%), один день (24%), два дня (37%) и три дня (41%). Среди кандидемических больных с септическим шоком результаты еще хуже. В ретроспективном когортном исследовании госпитализированных пациентов с септическим шоком и положительной культурой крови на *Candida spp.* 155 из 224 пациентов (64%) умерли во время госпитализации. Уровень госпитальной смертности среди 142 пациентов, которые имели адекватный контроль источника в течение 24 часов после начала септического шока и противогрибковую терапию, назначенную в течение 24 часов после начала септического шока, составил 53 процента по сравнению с 98 процентами среди 82 пациентов, для которых эти цели не были достигнуты. При многофакторном анализе как

неспособность достичь своевременного контроля источника (скорректированное отношение шансов [AOR] 77,4, 95% Ди 21,5-278,4), так и несвоевременная противогрибковая терапия (AOR 33,8, 95% Ди 9,7-118,0) были высоко связаны с Госпитальной летальностью. Другие факторы, которые были независимо связаны с Госпитальной смертностью при многофакторном анализе, включали переливание эритроцитов, солидную опухоль с метастазами, застойную сердечную недостаточность IV класса и более высокий балл APACHE II. Факторы, которые были связаны с повышенной смертностью в других исследованиях госпитализированных пациентов с кандидемией, включают более высокие баллы APACHE II; неадекватное дозирование флуконазола; инфекцию эхинокандин-резистентным штаммом *C. glabrata*, *C. parapsilosis* или *C. tropicalis*; удержание центрального венозного катетера; возраст; использование иммуносупрессивной терапии; и инфекцию *C. tropicalis*. *C. parapsilosis* был связан с более низкими показателями смертности, чем другие виды *Candida*. У пациентов отделения интенсивной терапии (ОИТ) сахарный диабет, иммуносупрессия и искусственная вентиляция легких были связаны со смертью в одном исследовании, в то время как у НЕ-ОИТ пациентов использование глюкокортикоидов в то время, когда была взята положительная культура крови, было связано с повышенной смертностью в другом исследовании. Среди онкологических больных персистирующая нейтропения, более высокий балл APACHE III и висцеральная диссеминация были связаны с плохим прогнозом.

РЕЗЮМЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ

- Для пациентов с кандидемией, не страдающих нейтропенией и с нейтропенией (включая новые виды *Candida auris*), мы рекомендуем эхинокандин, а не флуконазол или амфотерицин В (класс 1В).
- Эхинокандины вводят внутривенно следующим образом:* Каспофунгин назначают в начальной дозе 70 мг в первый день лечения, затем 50 мг ежедневно; при нарушении функции печени требуется снижение дозы.* Анидулафунгин вводят в начальной дозе 200 мг в первый день, затем 100 мг ежедневно.* Микафунгин назначают в дозе 100 мг в день при кандидемии; нагрузочная доза не требуется.
- Альтернативные агенты обсуждаются выше. (См. "не нейтропенические пациенты" выше и "Нейтропенические пациенты" выше.)
- Пациенты с нейтропенией и без нейтропении, клинически стабильные, у которых есть изоляты *Candida*, чувствительные к флуконазолу, и у которых есть отрицательные повторные культуры крови, могут быть переведены на пероральный Флуконазол через пять-семь дней. Для большинства видов *Candida* Флуконазол следует назначать в дозе 400 мг (6 мг/кг) перорально один раз в день для понижающей терапии. (См. выше раздел "пероральная понижающая терапия".)

- Посевы крови следует проверять ежедневно или через день после начала противогрибковой терапии, пока они не станут отрицательными. (См. "Продолжительность" выше.)

- Все пациенты, страдающие кандидемией, независимо от наличия у них глазных симптомов, должны пройти офтальмологическое обследование у офтальмолога для выявления признаков эндофтальмита.

- У пациента только с кандидемией лечение следует продолжать в течение 14 дней после того, как из посева крови не элиминируется грибок. Кроме того, все пациенты должны иметь разрешение симптомов, связанных с кандидемией, и разрешение нейтропении до прекращения противогрибковой терапии. Больные кандидемией и метастатическими очагами инфекции (например, глаз, кости, сердце, печень, селезенка) нуждаются в более длительной терапии.

- Центральные венозные катетеры (ЦВК) должны быть удалены у большинства пациентов с кандидемией как можно скорее. У пациентов, у которых кандидемия, вероятно, исходит из желудочно-кишечного тракта в условиях индуцированного химиотерапией мукозита, следует рассмотреть вопрос об удалении ЦВК, признавая риск удаления ЦВК в условиях тромбоцитопении (что часто встречается у таких пациентов). Некоторые клиницисты попытаются сохранить катетер у этих пациентов.

- Эмпирическую противогрибковую терапию следует рассматривать у критических пациентов, подверженных риску инвазивного кандидоза и имеющих персистирующую лихорадку и не имеющих других известных причин лихорадки; решение о проведении эмпирической терапии должно основываться на клинической оценке факторов риска, суррогатных маркеров инвазивного кандидоза (например, бета-D-глюкана) и/или данных культурального анализа нестерильных участков.

- Рекомендации по эмпирической противогрибковой терапии у пациентов с нейтропенической лихорадкой и противогрибковой профилактике у пациентов с нейтропенией подробно обсуждаются в другом месте.

https://www.uptodate.com/contents/management-of-candidemia-and-invasive-candidiasis-in-adults?sectionName=EMPIRIC%20ANTIFUNGAL%20THERAPY&search=%D0%B8%D0%BD%D0%B2%D0%B0%D0%B7%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D0%BA%D0%B0%D0%BD%D0%B4%D0%B8%D0%B4%D0%BE%D0%B7&topicRef=2462&anchor=H230581572&source=see_link#H230581572