

*Журнал\** цитируется в: *Medline; Ind Chem; Index Medicus; Ind Sci Rev; Curr Biothech Abstr; Current Contents (Life Sciences)*

*Cited in: Medline; Ind Chem; Index Medicus; Ind Sci Rev; Curr Biothech Abstr; Current Contents (Life Sciences)*

### Оригинальные статьи

*Воробейчиков Е. В., Степанов А. В., Волков М. Ю., Василенко А. Ж., Пономаренко В. М., Синица А. В.*  
Иммунотропные эффекты пробиотического комплекса Бактистатин на фоне применения антибиотиков

### В помощь практикующему врачу

*Сидоренко С. В., Агапова Е. Д., Александрова И. А., Бичуль О. К., Верещачагина С. А., Галеева Е. В., Денисова О. И., Еремина Л. В., Иванов Д. В., Иванова Т. А., Иванова С. Ф., Катосова Л. К., Кирилин Д. Н., Костина Г. В., Козлова Н. С., Макеева Н. Н., Марусина Н. Е., Монахова С. И., Морозова Н. А., Москвитина Е. Н., Плахошчнюк Л., Розанова С. М., Соловьева Т. Д., Сухорева М. В., Сычѳев И. Н., Тихонов Ю. Г., Шумилова М. О., Фурлетова Н. М., Шустрова Т. А.*

Перекрестная и ассоциированная антибиотикорезистентность грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae, устойчивых к цефалоспорином III поколения  
*Митрохин С. Д., Соколов А. А., Широкопад В. И., Забазный Н. П.*  
Сравнительное изучение эффективности применения цефуроксима, амоксициллина/клавулановой кислоты и фосфомицина для профилактики госпитальных инфекций у онкологических больных после оперативного вмешательства  
*Мазо Е. Б., Карабак В. И., Попов С. В.*  
Современные подходы к антимикробной терапии хронического бактериального простатита

### Безопасность лекарственных препаратов

*Дмитриев В. А., Сычев Д. А., Кукес В. Г.*  
Проблема взаимодействия антибиотиков с нестероидными противовоспалительными средствами (миниобзор)

### Фармакоэкономика

*Крысанов И. С., Куликов А. Ю.*  
Фармакоэкономическая оценка лечения госпитальной пневмонии

### По страницам журналов

### Юбилей

### Original Papers

**3** *Vorobeichikov E. V., Stepanov A. V., Volkov M. Yu., Vasilenko A. Zh., Ponomarenko V. M., Sinitza A. V.*  
Immunotropic Effects of Probiotic Complex Bactistatin Used Simultaneously with Antibiotics

### Guidelines for Practitioners

**10** *Sidorenko S. V., Agapova E. D., Aleksandrova I. A., Bichul O. K., Vereshchagina S. A., Galeeva E. V., Denisova O. I., Eremina L. V., Ivanov D. V., Ivanova T. A., Ivanova S. F., Katosova L. K., Kirilin D. N., Kostina G. V., Kozlova N. S., Makeeva N. N., Marusina N. E., Monakhova S. I., Morozova N. A., Moskvitina E. N., Plakhoshchnyuk L., Rozanova S. M., Solovyeva T. D., Sukhoreva M. V., Sychev I. N., Tikhonov Yu. G., Shumilova M. O., Furletova N. M., Shustrova T. A.*

Cross and Associated Antibiotic Resistance of Gramnegative Bacteria of the Family Enterobacteriaceae Resistant to the 3<sup>rd</sup> Generation Cephalosporins

**19** *Mitrokhin S. D., Sokolov A. A., Shirokorad V. I., Zabazny N. P.*  
Comparative Study on the Efficacy of Cefuroxime, Amoxycillin/Clavulanic Acid and Fosfomycin in Prophylaxis of Nosocomial Infections in Oncologic Patients after Surgical Operations

**25** *Mazo E. B., Karabak V. I., Popov S. V.*  
Up-to-Date Approaches to Antimicrobial Therapy of Chronic Bacterial Prostatitis

### Safety of Drugs

**30** *Dmitriev V. A., Sychev D. A., Kukes V. G.*  
Problem of Antibiotic Interaction with Nonsteroid Antiinflammatory Agents (Minireview)

### Pharmacoeconomics

**33** *Krysanov I. S., Kulikov A. Yu.*  
Pharmacoeconomic Evaluation of Nosocomial Pneumonia Treatment

### 39 Abstracts

### 47 Anniversary

\* Журнал входит в перечень ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук.

# Сравнительное изучение эффективности применения цефуроксима, амоксициллина/клавулановой кислоты и фосфомицина для профилактики госпитальных инфекций у онкологических больных после оперативного вмешательства

С. Д. МИТРОХИН, А. А. СОКОЛОВ, В. И. ШИРОКОРАД, Н. П. ЗАБАЗНЫЙ

Городская клиническая онкологическая больница № 62, Москва

## Comparative Study on the Efficacy of Cefuroxime, Amoxicillin/Clavulanic Acid and Fosfomycin in Prophylaxis of Nosocomial Infections in Oncologic Patients after Surgical Operations

S. D. MITROKHIN, A. A. SOKOLOV, V. I. SHIROKORAD, N. P. ZABAZNY

Municipal Clinical Oncologic Hospital No. 62, Moscow

Организация рациональной антибиотикопрофилактики и антибактериальной терапии госпитальных инфекций является актуальной проблемой для всех областей хирургии. Особенно остро стоит вопрос о необходимости усовершенствования антимикробной химиотерапии и профилактики нозокомиальных инфекций при неотложных состояниях у пациентов онкологического стационара. В статье представлены данные о разработке рациональных схем антибактериальной профилактики госпитальных инфекций, возникающих в послеоперационном периоде у больных с раком мочевого пузыря, как одно из нежелательных осложнений лечения основного заболевания. Показано, что применение в схемах антибиотикопрофилактики препарата фосфомицин, является более эффективным, нежели чем использование схем с традиционными бета-лактамами антибиотиками.

*Ключевые слова:* рак мочевого пузыря, антибиотикопрофилактика, цефуроксим, амоксициллин/клавулановая кислота, фосфомицин.

Rational antibiotic prophylaxis and antibacterial therapy of nosocomial infections is an actual problem in surgery. Improvement of antimicrobial chemotherapy and prophylaxis of nosocomial infections is of special importance in urgent cases in oncologic units. Data on the design of rational schemes for antibacterial prophylaxis of nosocomial infections developing during the postoperative period in patients with cancer of the urinary bladder as one of the unfavourable complications of the main disease treatment are presented. The use of fosfomycin in the schemes of the antibiotic prophylaxis was shown to be more efficient vs. the use of the traditional beta-lactam antibiotics.

*Key words:* urinary bladder cancer, antibiotic prophylaxis, cefuroxime, amoxicillin/ clavulanic acid, fosfomycin.

### Введение

Инфекция типична для больных злокачественными новообразованиями, в 80-х годах прошлого века она являлась непосредственной причиной смерти 87% больных лимфомами и 93% больных солидными опухолями [1].

Можно выделить несколько факторов, предрасполагающих к более частому развитию инфекционных процессов у онкологических больных, и хотя большинство из них связано с влиянием злокачественной опухоли на орга-

низм, отчасти они обусловлены и проводимым лечением. Так, хирургическое лечение, химиотерапия и облучение влияют на состояние естественных анатомических барьеров, обеспечивающих устойчивость организма к инвазии инфекционных агентов из внешней среды или изменению патогенности представителей микрофлоры, постоянно обитающих на коже и слизистых оболочках. Следует добавить, что химиотерапия и облучение угнетают воспалительную и иммунную реакции организма больного. Кроме того, выздоровление от тяжёлых инфекционных процессов большинства больных зависит от способности их организма отве-

© Коллектив авторов, 2007

Адрес для корреспонденции: 117105 Москва, Нагатинская ул., д. За. ГНЦА

чать на действие инфекции увеличением продукции гранулоцитов. Поэтому реакция больных с гранулоцитопенией и сопутствующим инфекционным заболеванием на терапию антибиотиками, как правило, является субоптимальной. Поскольку нейтропения является состоянием, характерным для больных, получающих лечение по поводу злокачественного новообразования, риск развития инфекционного осложнения этих пациентов является практически постоянным.

Причём наиболее часто, по данным анализа, выполненного 20 лет назад [1], у онкологических больных развивается генерализованная инфекция, госпитальная пневмония (ГП) и инфекция мочевыводящих путей (ИМП).

По результатам мониторинга за госпитальными инфекциями (ГИ), проводимого в нашей клинике с 2001 года, генерализованная инфекция имела место значительно реже [2], а ИМП наряду с ГП является одной из основных причин тяжёлых осложнений и смерти при онкологических заболеваниях и, в частности, при инвазивном раке мочевого пузыря [3].

Организация рациональной антибиотикопрофилактики (АБП) и антибактериальной терапии (АБТ) ГИ является актуальной проблемой для всех областей хирургии [4]. Особенно остро стоит вопрос о необходимости усовершенствования схем АБП и АБТ у пациентов онкологического стационара, в частности, в практике блока интенсивной терапии [5].

Это обусловлено, с одной стороны, широким распространением лекарственно-устойчивых возбудителей нагноений, снижением иммунного статуса значительных контингентов населения и, с другой стороны, особенностями взаимодействия экосистемы «паразит — хозяин» [6].

С 60-х годов прошлого века за рубежом было начато применение защиты онкологического больного от воздействия факторов окружающей среды и профилактическое применение антибиотиков. Были организованы специальные стерильные палаты с ламинарными потоками воздуха. Для угнетения флоры толстой кишки больным внутрь назначали неадсорбируемые антибиотики. При таком режиме достигалось угнетение развития основных возбудителей инфекционных осложнений с уменьшением возможности приобретения новых возбудителей за счёт поступления их из внешней среды [1].

В нашей стране наибольшее применение получили такие виды профилактики инфекционных осложнений, как селективная деконтаминация кишечника (например, аминогликозиды + макролиды + нитроимидазолы + антимиотики) и интраоперационная профилактика (цефалоспорины I—II поколений или защищённые

пенициллины) при химиотерапевтическом и хирургическом методах лечения онкологических больных [7, 8].

К сожалению, методических материалов, позволяющих на современном уровне развития медицины проводить АБП ГИ у онкологических больных недостаточно. Отдельные справочные пособия, вышедшие в отечественной печати в конце 1990 — начале 2000 годов, естественно не могут достаточно подробно осветить все аспекты данной проблемы.

В связи с вышеизложенным в нашей клинике начиная с 2001 г. проводятся исследования, касающиеся разработки алгоритмов АБП у онкологических больных, которым показано хирургическое лечение.

Среди широкого выбора препаратов для периоперационной антибиотикопрофилактики наше внимание привлекла парентеральная форма широко известного антибиотика для лечения уроинфекций фосфомицина — фосфомицина динатриевая соль, выпускаемая под торговым наименованием Урофосфабол® фармацевтической компанией ООО «АБОЛмед». Фосфомицин (Урофосфабол®) — антибиотик широкого спектра действия, обладающий целым рядом уникальных свойств. Спектр активности фосфомицина распространяется на устойчивые к другим антибиотикам штаммы стафилококков, энтерококков, стрептококков и энтеробактерий, а в комбинациях с другими антибиотиками (пенициллинами, цефалоспоридами, аминогликозидами, гликопептидами) во много раз усиливается их действие и расширяется спектр активности (синергидный и аддитивный эффекты). Это крайне важно учитывать, когда приходится лечить инфекции, вызванные устойчивыми возбудителями. Устойчивость бактерий к фосфомицину развивается очень редко и медленно, он не токсичен, не вызывает серьезных побочных эффектов, может применяться в любой возрастной группе. Немаловажно, что фосфомицин препятствует адгезии бактерий к уроэпителию, тем самым предупреждая персистенцию и рецидивы инфекций МВП, снижает токсическое влияние на почки, среднее ухо, клетки крови ряда токсичных противоопухолевых препаратов, антибиотиков (аминогликозиды), обладает иммуномодулирующей активностью. Такие эффекты не свойственны ни одному из известных антимикробных средств. Фосфомицин обладает очень высокой биодоступностью благодаря простому строению молекулы и низкому молекулярному весу; проникает во все органы и ткани организма, в том числе в фагоциты (нейтрофилы, макрофаги). Есть данные клинических исследований, в которых фосфомицин с успехом применяли для лечения инфекций у больных на фоне химио- и лучевой

**Впервые в России парентеральная форма  
уникального антибиотика**

# УРОФОСФАБОЛ®

(ФОСФОМИЦИН)



## ВСЕГДА ДОСТИГАЕТ НАМЕЧЕННОЙ ЦЕЛИ

- **Уникальные механизм действия и фармакокинетика**
- **Активен в отношении бактерий с множественной устойчивостью**
- **Препарат выбора для лечения инфекций мочевыводящих путей**
- **Широкий диапазон терапевтических дозировок**
- **Безопасен при использовании в любом возрасте**
- **Выраженный синергизм в комбинациях с другими антибиотиками**

**ABOLMED**  
ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Центральный офис:  
Россия, 127055, МОСКВА  
ул. Лесная, д.57, стр. 4.  
ООО "АБОЛмед"  
тел.: (495) 660-9110, 660-9111  
[www.abolmed.ru](http://www.abolmed.ru)

**Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=100)**

Группа	Вид антибиотикопрофилактики	Пол		Возраст (M±m)	Основное заболевание
		м	ж		
1	Без профилактики (контрольная группа)	15	10	44,6±11,2	Рак мочевого пузыря
2	Цефуроксим*	15	10	45,3±11,4	Рак мочевого пузыря
3	Амоксициллин/клавулановая кислота**	14	11	48,5±9,8	Рак мочевого пузыря
4	Фосфомицин***	15	10	49,3±9,1	Рак мочевого пузыря
Всего		59	41	46,8±10,3	

**Примечание.** Применяемая схема антибиотикопрофилактики госпитальных инфекций: \* — интраоперационно препаратом **цефуроксим** (цефалоспориновый антибиотик второго поколения, в исследовании был использован препарат Зинацеф, фирмы Glaxo Wellcome, Великобритания) внутривенно по схеме:

- первая доза (1,5 г) за 40–60 мин до начала операции;
- вторая доза (0,75 г) через 8 ч после введения первой дозы;
- третья доза (0,75 г) через 8 ч после введения второй дозы.

\*\* — интраоперационно препаратом **амоксициллин/клавулановая кислота** внутривенно по схеме:

- первая доза (1,2 г) за 40–60 мин до начала операции;
- вторая доза (1,2 г) через 8 ч после введения первой дозы;
- третья доза (1,2 г) через 8 ч после введения второй дозы.

Амоксициллин/клавулановая кислота (комбинированный препарат амоксициллина (группа аминопенициллинов) и клавулановой кислоты — ингибитора бета-лактамаз, в исследовании был использован препарат Амоксиклав фирмы Lek, Словения):

\*\*\* — интраоперационно препаратом **фосфомицин** (антибиотик широкого спектра действия, в исследовании был использован препарат Урофосфабол фирмы Аболмед, Россия) внутривенно по схеме:

- первая доза (1,0 г) за 40–60 мин до начала операции;
- вторая доза (1,0 г) через 8 ч после введения первой дозы;
- третья доза (1,0 г) через 8 ч после введения второй дозы.

**Таблица 2. Клинические варианты инфекционных процессов, осложнивших проведение лечения онкологических больных (n=30)**

Клинический вариант инфекции	Частота развития, %
Глубокие и поверхностные раневые инфекции	4
Пневмония	26
Инфекции мочевыводящих путей	64
Лихорадка неясного генеза	6

**Таблица 3. Частота встречаемости случаев заболевания в зависимости от схемы профилактики госпитальной инфекции**

Группа	Схема антибиотикопрофилактики	Количество заболевших, чел	Частота развития госпитальной инфекции, %
1	Контрольная группа	15	60
2	Цефуроксим	7	28
3	Амоксициллин/клавулановая кислота	5	18
4	Фосфомицин	3	13

терапии, заболеваний крови (в комбинации с цефоперазоном/сульбактамом) [10].

Целью данного исследования являлось сравнительное изучение эффективности разработанных авторами схем АБП ГИ, включающих в себя интраоперационное введение таких антибиотиков, как цефуроксим, амоксициллин/клавулановая кислота и фосфомицин пациентам, у которых планировалось оперативное вмешательство на органах мочевого пузыря. Ожидаемым результатом от применения данных схем должно было стать достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение числа случаев ГИ у онко-

урологических больных в послеоперационном периоде.

## Материал и методы

Группу исследования составили 100 больных, госпитализированных в Хирургическое отделение урологии Московской городской онкологической больницы № 62 по поводу рака мочевого пузыря в период с 2004 по 2006 гг. Средний возраст больных составил  $46,8 \pm 10,3$  лет. Среди них мужчин было 59 (59%), женщин — 41 (41%). Из них были сформированы 4 группы по 25 человек в каждой. Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту, нозологической форме заболевания и тяжести состояния. Помимо этого, обязательным критерием включения пациента в исследование являлось отсутствие у него на предоперационном этапе общих и местных симптомов ИМП.

Характеристика пациентов по группам представлена в таблице 1.

Выбор нами этих трёх антибиотиков для целей АБП был определен полученными ранее результатами микробиологического мониторинга больных раком мочевого пузыря [3].

## Результаты и обсуждение

Следует отметить, что особенностями диагностики инфекции онкологических больных являются:

— у пациентов с онкологической патологией часто отсрочен либо отсутствует воспалительный ответ на инфекционный агент, что определяет атипичную клиническую симптоматику госпитальной инфекции.

— у пациентов с тяжёлыми иммунодефицитами (лучевая и химиотерапия) объективные данные о наличии подобной инфекции могут либо отсутствовать, либо маскироваться сопутствующим заболеванием.

Поэтому для ранней диагностики госпитальных инфекций обязательно выполнение всех приемлемых общеклинических, бактериологических (культуральных), серологических, рентгенографических и других лабораторно-инструментальных методов исследования.

Диагностированные нами клинические варианты госпитальной инфекции, развившейся в послеоперационном периоде у больных с раком мочевого пузыря, представлены в таблице 2.

Таким образом, послеоперационный период у 30 (30%) пациентов из 100 наблюдаемых нами больных с раком мочевого пузыря осложнился развитием той или иной нозологической формы госпитальной инфекции.

Как и предполагали, наиболее часто отмечались инфекции мочевыводящих путей — 64% от всех случаев развития послеоперационных госпитальных инфекций в обследуемой нами группе больных.

Анализ частоты встречаемости случаев ГИ в каждой группе больных представлен в таблице 3.

Как видно из представленных данных таблицы 3 наиболее часто инфекционные осложнения в послеоперационном периоде встречались у больных в первой (контрольной) группе (15 чел из 25), которым АБП не проводилась.

Во второй группе, где АБП проводилась препаратом Зинацеф, частота встречаемости инфекционных осложнений в послеоперационном периоде была ниже в два раза по сравнению с первой группой ( $p \leq 0,05$ ). В третьей группе, где АБП проводилась препаратом Амоксиклав, частота встречаемости инфекционных осложнений в послеоперационном периоде была ещё ниже, чем во второй группе и отличалась от первой группы уже в три раза ( $p \leq 0,05$ ). Самая низкая частота встречаемости инфекционных осложнений в послеоперационном периоде больных раком моче-

вого пузыря была в четвертой группе, где АБП проводилась препаратом Урофосфабол. Разница в частоте встречаемости инфекционных осложнений у пациентов из первой и четвертой групп составляла 4,5 раза ( $p \leq 0,01$ ).

Таким образом, все используемые нами схемы АБП во всех трёх опытных группах достоверно оказались эффективными по сравнению с контрольной группой.

Хотя мы и не выявили ( $p \geq 0,05$ ) статистически достоверной разницы в частоте возникновения ГИ у больных из второй, третьей и четвертой групп, можно говорить о том, что прослеживается определенная тенденция к снижению числа случаев возникновения послеоперационных ГИ при применении схемы АБП с препаратом Урофосфабол, нежели чем при применении схем АБП с препаратом Амоксиклав, и уж тем более с препаратом Зинацеф.

Это можно объяснить, на наш взгляд, следующим: как показали ранее проведённые нами исследования, инфекционная патология у больных раком мочевого пузыря более чем в 50% случаев вызывалась синегнойной палочкой, а около 40% штаммов энтеробактерий, выделенных от этих больных, являлись гиперпродуцентами хромосомных бета-лактамаз и бета-лактамаз расширенного спектра. Среди грамположительных бактерий 30% штаммов стафилококков оказались метициллинорезистентными, а около 50% штаммов энтерококков были устойчивыми к аминопенициллинам [3].

В этом случае и цефуроксим, и амоксициллин/клавулановая кислота будут иметь «пробелы» в своих антимикробных спектрах (например, в отношении синегнойной палочки, энтеробактерий — гиперпродуцентов бета-лактамаз расширенного спектра действия и, конечно, метициллинорезистентных стафилококков), а вот фосфомицин, развитие резистентности к которому у бактерий определяется иным, нежели чем к бета-лактамам механизмом, может быть эффективным в отношении вышеуказанных микроорганизмов. Помимо этого, препарат обладает уникальным свойством *блокировать адгезию бактерий к уроэпителию* [9].

## Заключение

Таким образом, было установлено, что наиболее эффективной по показателю снижения частоты развития ГИ в послеоперационном периоде у онкоурологических больных является схема интраоперационной антибактериальной профилактики, включающая в себя антибиотик фосфомицин.

Эффективность данной схемы, по сравнению со схемами, включающими либо цефалоспорины II поколения (цефуроксим), либо инги-

битор-защищенный аминопенициллин (амоксциллин/клавулановая кислота), обусловлена, очевидно, большей чувствительностью и редким развитием приобретённой устойчивости уропатогенов к фосфомицину, а также уникальным свойством этого антибиотика — способностью блокировать адгезию бактерий к уроэпителию. В настоящее время фосфомицин для парентерального введения (в виде натриевой соли) доступен на отечественном фармацевтическом рынке под

торговым наименованием Урофосфабол (Фармацевтическая компания ООО «АБОЛмед», Россия). Нужно отметить, что в России нет аналогов данному лекарственному средству, а широта показаний к клиническому применению, иммуномодулирующий эффект, способность нивелировать токсические эффекты химиотерапии и доказанный высокий профиль безопасности обосновывают его внедрение и эффективное применение в практике онколога.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Родригес В., Кетчел С. Дж.* Острые инфекционные процессы у больных злокачественными новообразованиями. Срочная медицинская помощь в онкологии/ Под ред. Дж. У. Ярбо, Р. С. Борнстейна. Пер. с англ. М.: 1985; 264—291.
2. *Митрохин С. Д.* Инфекции в онкологической клинике: актуальность, диагностика, профилактика и лечение. *Фарматека* 2003; 13: 26—33.
3. *Митрохин С. Д., Соколов А. А., Минаев В. И. и др.* Применение антибиотиков широкого спектра действия в терапии инфекционных осложнений после радикальных операций по поводу инвазивного рака мочевого пузыря. *Росс онкол журн* 2005; 4: 39—42.
4. *Митрохин С. Д.* Инфекционные осложнения в хирургии: антибактериальная профилактика и терапия. *Инфекц антимикроб химиотер* 2002; 4: 2: 50—58.
5. *Митрохин С. Д., Хотеев А. Ж., Соколов А. А. и др.* Оптимизация лечения госпитальных инфекций в практике интенсивной терапии больных с онкологической патологией. *Здравоохран мед тех* 2006; 4: 28: 56—57.
6. *Митрохин С. Д.* Клиническое значение дисбактериоза. *Университеты практ вр. Инфекции в амбулаторной практике.* М.: 2002; 117—124.
7. *Дмитриева Н. В., Шевела Д.* Антибиотикопрофилактика в медицинской практике. М.: 2000; 128.
8. *Дмитриева Н. В., Петухова И. Н., Смолянская А. З.* Инфекционные осложнения в онкологической клинике. *Практ. онкол.: избр лекц/ Под ред. С. А. Тюляндина и В. М. Моисеенко.* СПб.: 2004; 711—714.
9. *Фосфомицин.* Спектр активности, фармакологические свойства и опыт клинического применения парентеральной формы уникального антибиотика: пособие для врачей. Сост. А. А. Муконин и др. М.: 2006; 52.
10. *Kitamura K., Hirai H., Hosoya N. et al.* Clinical efficacy of fosfomycin in combination with sulbactam/cefoperazone in the treatment of severe infections complicated to blood dyscrasia. Working Group of Kanto Combination Therapy for FOM + SBT/CPZ. *Kansenshogaku Zasshi* 1998; 72: 761—770.