

УДК 616.992-085.282

Новые препараты для лечения инвазивных микозов

Н.Н. Климко¹, А.В. Веселов²¹ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия² НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Инвазивные микозы становятся все более актуальной проблемой практической медицины. Это связано с увеличением численности иммунокомпрометированных популяций пациентов. Несмотря на то, что основными возбудителями инвазивных микозов до сих пор остаются *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* и *Cryptococcus neoformans*, растет число случаев системной грибковой инфекции, вызванной редкими мицелиальными грибами и не-*albicans* штаммами грибов рода *Candida*. Смена спектра возбудителей и высокая частота нежелательных явлений при использовании системных антимикотиков

привели к потребности в создании новых противогрибковых препаратов, как в ряду уже существующих классов, так и путем создания новых химических структур. В статье рассмотрены основные представители новых антимикотиков для системного применения, сделана попытка их сравнительной характеристики, включая особенности их фармакокинетики, фармакодинамики, спектра активности, нежелательных явлений, а также перспектив применения в клинической практике.

Ключевые слова: инвазивные микозы, антимикотики, противогрибковая терапия.

New Antifungals for the Treatment of Invasive Mycoses

N.N. Klimko¹, A.V. Veselov²¹ Saint-Peterburg Medical Academy for Postgraduate Education, St.-Petersburg, Russia² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Invasive mycoses becoming more and more important problem of the modern medicine that is reflecting the increasing number of immunocompromised patients population. Despite the fact that the main causative agents remain *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* and *Cryptococcus neoformans*, the number of cases of systemic fungal infection due to rare molds and non-*albicans* strains of *Candida* spp. is increasing. Changes in the spectrum of causative agents and unacceptable high number of adverse events during the therapy

with many of the traditional systemic antifungals leads to the necessity of creating new antifungal agents by widening of existing classes and by making new ones. In this article an attempt to describe the main representatives of the new antifungals and comparative analysis including pharmacokinetic, spectrum of activity, adverse events and the perspectives of their usage is made.

Key words: invasive mycoses, antifungals, antifungal therapy.

Контактный адрес:
Николай Николаевич Климко
Эл. почта: n_klimko@mail.ru

Введение

Внедрение в клиническую практику новых медицинских технологий (трансплантация органов и тканей, высокодозная иммуносупрессивная терапия, инвазивные диагностические и лечебные процедуры), пандемия ВИЧ-инфекции и широкое применение антибактериальных препаратов привели к увеличению популяции иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском развития инвазивных микозов. Количество инвазивных грибковых инфекций прогрессивно увеличивается, а атрибутивная летальность остается неприемлемо высокой [1].

Основными возбудителями инвазивных микозов до сих пор остаются *Candida* spp., *Aspergillus fumigatus* и *Cryptococcus neoformans*. Вместе с тем отмечается рост частоты инфекций, обусловленных резистентными к наиболее широко применяемым антимикотикам штаммами *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Rhizopus* spp., *Mucor* spp. и др. [2]. Другой важной проблемой является возрастание числа *Candida* spp., в частности *C. glabrata* и *C. krusei*, резистентных к азолам первого поколения и со сниженной чувствительностью к амфотерицину В [3]. Повышается частота инвазивного аспергиллеза, рефрактерного к стандартной терапии амфотерицином В и итраконазолом [4].

Длительное время в арсенале врачей имелось только несколько препаратов для лечения инвазивных микозов: амфотерицин В, азолы первого поколения (кетоназол, итраконазол, флуконазол) и 5-фторцитозин. В последние годы число новых противогрибковых препаратов увеличивается. Некоторые из них, такие как вориконазол, каспифунгин и микафунгин, уже рекомендованы для использования в клинической практике, другие находятся на стадии клинических испытаний. К последним относятся равуконазол, позаконазол, альбаконазол, анидулафунгин, липосомальный нистатин и представители таких новых групп препаратов, как никкомицины, сордарины и др. [5, 6].

В настоящем обзоре представлены данные литературы по сравнительной характеристике новых антимикотиков, включая особенности их фармакокинетики, фармакодинамики, спектра активности, нежелательных явлений (НЯ), что позволяет судить о перспективах их применения в клинической практике.

Азолы

Азолы, как и прежде, остаются одними из наиболее часто используемых препаратов для лечения инвазивных грибковых инфекций, вызванных как

Candida spp. (флуконазол), так и мицелиальными грибами (итраконазол). Среди препаратов данной группы к категории новых антимикотиков можно отнести триазолы второго поколения – вориконазол (Pfizer Inc.), равуконазол (Bristol-Myers Squibb), позаконазол (Schering-Plough) и альбаконазол (Grupo Uriach). Вориконазол и равуконазол являются дериватами флуконазола, а позаконазол и альбаконазол производными итраконазола (рис. 1).

Вориконазол

Вориконазол отличается от своего предшественника – флуконазола – прежде всего более широким спектром антифунгальной активности.

Механизм действия его основан на блокаде синтеза фермента С14 α -деметилазы, связанного с продукцией эргостерола – важного компонента мембраны клетки грибов. Ингибирование фермента является дозозависимым процессом. Вориконазол сильнее, чем другие азолы, воздействует на данный фермент за счет связывания с большим числом аминокислот субстрата. На дрожжевые грибы вориконазол, как и другие азолы, действует фунгистатически, хотя в отношении некоторых мицелиальных возбудителей препарат обладает фунгицидной активностью [5, 7].

Вориконазол высокоактивен в отношении *Candida* spp., в том числе резистентных к флуконазолу штаммов *C. krusei* и *C. glabrata*. В целом, МПК вориконазола для *C. albicans* в 10–100 раз ниже, чем флуконазола. Максимальная активность в отношении *C. albicans* достигается уже при концентрации вориконазола в 4 раза превышающей значения его МПК, а для *C. glabrata* и *C. tropicalis* – при концентрациях, совпадающих с показателями МПК (0,007–4 мг/л). Установлено, что вориконазол обладает высокой активностью *in vitro* и против других дрожжей, в том числе *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon asahii* и *Saccharomyces cerevisiae* [8]. Вориконазол активен в отношении *Aspergillus* spp., в том числе резистентных к амфотерицину В штаммов *A. terreus*. На *A. fumigatus* и *A. flavus* вориконазол оказывает фунгицидное действие. Минимальная летальная концентрация (МЛК) для аспергилл варьирует от 0,5 до 8 мг/л, при среднем значении ≤ 4 мг/л [9, 10]. Вориконазол также активен (МПК 1 мг/л) в отношении штаммов *A. fumigatus*, резистентных к итраконазолу (МПК > 16 мг/л) [11]. МПК вориконазола в отношении *Scedosporium apiospermum* составляет 0,5 мг/л, в то время как для итраконазола и амфотерицина В данный показатель составляет 2 и 8 мг/л соответственно [12]. В отношении *Fusarium* spp. показатели МПК сопоставимы с таковыми амфотерицина В и

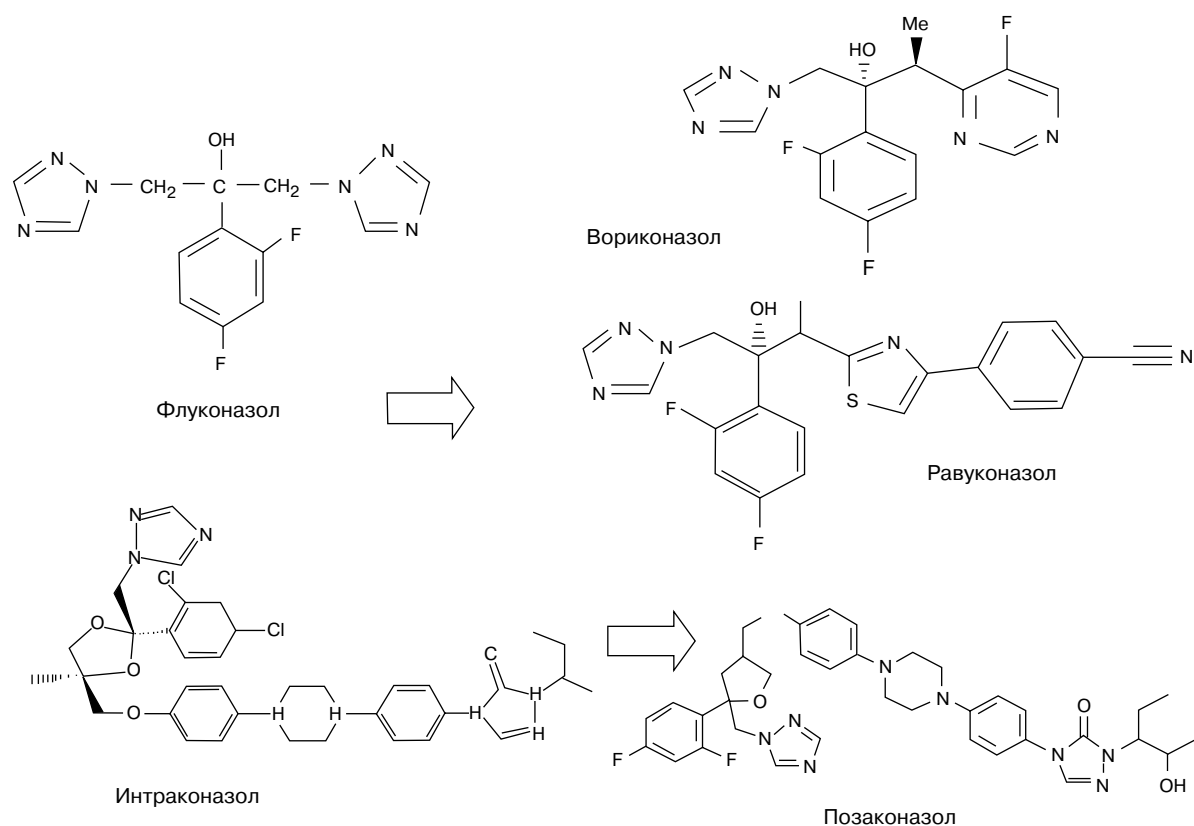


Рис. 1. Химическая структура азолов.

ниже значений МПК итраконазола. Однако, в отличие от амфотерицина В и итраконазола, вориконазол обладает фунгицидной активностью против *Fusarium* spp. Зигомицеты к вориконазолу не чувствительны [10].

Вориконазол может применяться как внутривенно, так и внутрь. Препарат имеет высокую биодоступность при приеме внутрь (до 90%), на которую не влияет рН желудочного содержимого. Отличается нелинейной фармакокинетикой. При удвоении нагрузочной дозы его площадь под фармакокинетической кривой увеличивается в 4 раза. Вориконазол создает высокие концентрации в тканях и спинномозговой жидкости (табл. 1). Метаболизируется в печени, менее 5% препарата выводится с мочой в неизменном виде. Пиковая концентрация в сыворотке крови достигается через 2 ч, период полувыведения составляет около 6 ч [13]. Для вориконазола характерны свойственные азолам лекарственные взаимодействия: концентрация вориконазола в плазме может снижаться при его совместном использовании с рифампицином, карбамазепином, барбитуратами пролонгированного действия; циметидин, ранитидин, эритромицин, азитромицин и индинавир незначительно снижают кон-

центрацию вориконазола в плазме. Сам вориконазол замедляет метаболизм таких препаратов, как терфенадин, астемизол, цизаприд, хинидин, повышение концентрации которых в крови может сопровождаться удлинением интервала QT и развитием желудочковых аритмий [14, 15].

Эффективность вориконазола доказана в клинических исследованиях [16, 17]. В многоцентровом рандомизированном исследовании сравнивали эффективность вориконазола и амфотерицина В при стартовой терапии инвазивного аспергиллеза у 277 иммунокомпрометированных пациентов. В конце 12-недельного лечения вориконазолом клинический эффект наблюдался у 53% больных, амфотерицином В – у 32%. Выживаемость при лечении вориконазолом составила 71%, амфотерицином В – 58% (p 0,02). Результаты исследования показали, что вориконазол является более эффективным препаратом при стартовой терапии инвазивного аспергиллеза, чем амфотерицин В [16].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали эффективность вориконазола (0,4 г/сут) с флуконазолом (0,2 г/сут) у 391 пациента с кандидозом пищевода. Установлена сходная эффективность вориконазола

Таблица 1. Сравнительная характеристика азолов

| Показатель | Флуконазол | Вориконазол | Позаконазол |
|---|---|--|--|
| T _{1/2} , ч | 24 | 6–24 | 8–24 |
| Путь выведения | С мочой (80%) | С желчью | Через ЖКТ (90%) |
| Степень проникновения в ликвор | +++ | +++ | + / +++ |
| Уровень ингибирования ферментов печени (СУР 3А4*) | + / – | +++ (СУР 3А4 и 2С9*) | +++ |
| Возможность приема внутрь | Да (таблетки) | Да (таблетки) | Да (суспензия) |
| Возможность парентерального введения | Да (в/в) | Да (в/в) | В стадии разработки |
| Спектр активности | <i>Candida</i> spp., <i>C. neoformans</i> , не действует на <i>Aspergillus</i> spp. | То же, что и для флуконазола + <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp. | То же, что и для вориконазола + зигомицеты |

Примечание: *изоферменты цитохрома Р450, отвечающие за метаболизм препаратов в печени.

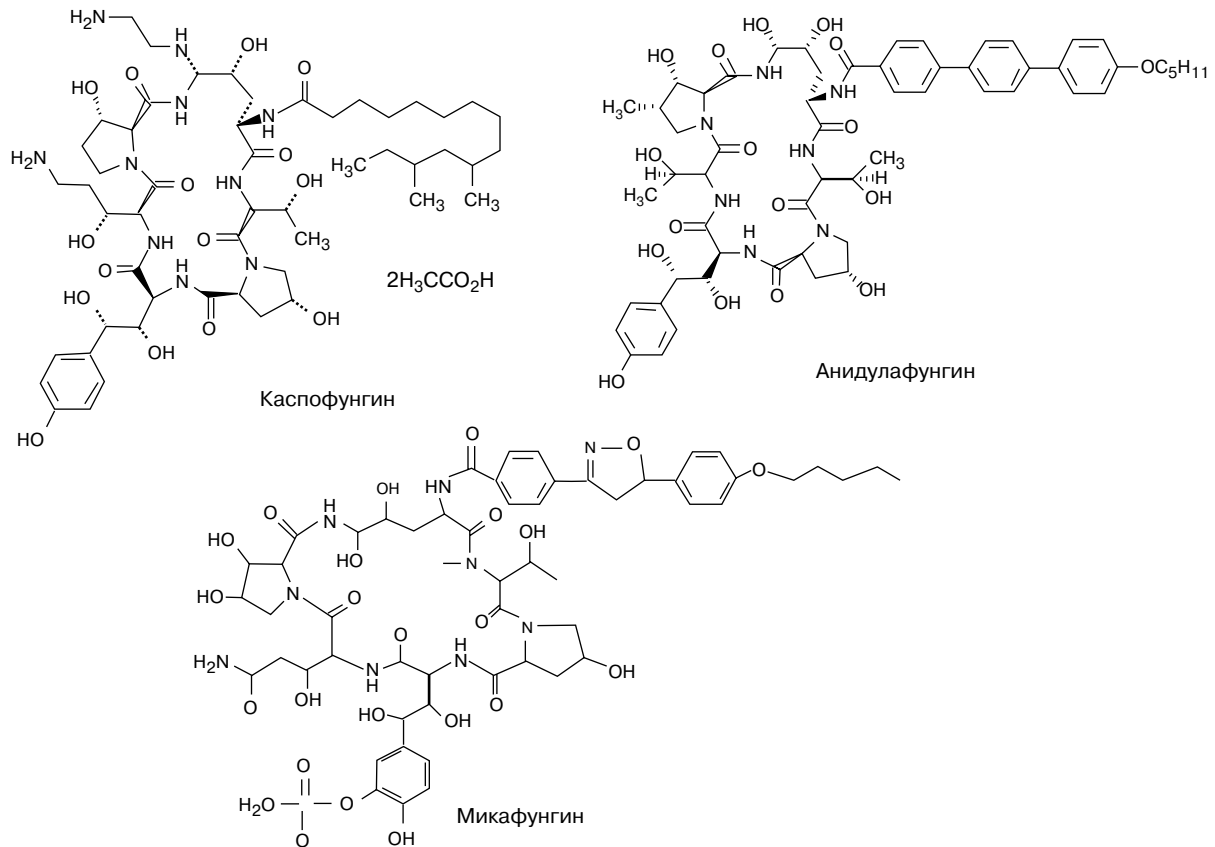


Рис. 2. Химическая структура эхинокандинов.

и флуконазола, составившая по данным эзофагоскопии 95% в группе вориконазола и 90% – в группе флуконазола [17]. В настоящее время заканчивается многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности вориконазола и амфотерицина В при инвазивном кандидозе у больных без нейтропении.

Возможность эмпирического применения вориконазола при нейтропенической лихорадке изучена в крупном многоцентровом рандомизированном исследовании ($n=837$). По принятым в исследовании критериям, по эффективности вориконазол достоверно не отличался от препарата сравнения – липосомального амфотерицина В. Вместе с тем ин-

вазивные микозы на фоне эмпирической терапии вориконазолом развились в 1,9% случаев, а у пациентов, получавших липосомальный амфотерицин В – в 5% случаев ($p=0,02$) [18].

Эффективность использования вориконазола при инвазивном сцедоспориозе и фузариозе, которые, как правило, не поддаются лечению традиционными антимикотиками, была показана в открытых клинических исследованиях. При лечении инфекций, вызванных *Scedosporium apiospermum*, эффективность препарата составила 63%, инфекций, вызванных *Fusarium* spp. – 43% [19, 20].

В многоцентровом исследовании изучали возможность применения вориконазола у 273 пациентов с инвазивными микозами, рефрактерными к предшествующей терапии, и у 28 пациентов с микозами с невыясненным эффектом лечения. У этих пациентов вориконазол был эффективен в 50% случаев (при аспергиллезе – в 44%, кандидозе – 58%, криптококкозе – 39%, фузариозе – 46%, сцедоспориозе – 30%, пенициллезе – в 90% случаев). Выживаемость на 90-е сутки после начала лечения составила в целом 66% [21].

В другом исследовании изучена эффективность вориконазола у 69 детей в возрасте от 9 мес до 15 лет с инвазивными микозами, рефрактерными к стандартной противогрибковой терапии. У 45% пациентов было отмечено полное выздоровление, у 19% – улучшение, у 36% пациентов терапия оказалась неэффективной [22].

Исследования показали хорошую переносимость препарата. Наиболее частой *нежелательной лекарственной реакцией* (НЛР), не наблюдавшейся при использовании других азолов, является обратимое нарушение зрения. Кроме того, возможно развитие кожной сыпи, повышение уровня аминотрансфераз и билирубина и реакции фотосенсибилизации. Все эти явления обычно носят транзиторный характер и не требуют отмены или снижения дозы препарата [23].

В настоящее время вориконазол разрешен для медицинского применения в странах Европы и США. Начало применения в России ожидается с 2004 года. Вориконазол позиционируется как препарат выбора для лечения инвазивного аспергиллеза и инфекций, вызванных *S. apiospermum* и *Fusarium* spp., а также как средство лечения других инвазивных микозов, рефрактерных к стандартной противогрибковой терапии.

Равуконазол

Равуконазол (BMS-207147) имеет химическую структуру, сходную с флуконазолом и вориконазолом. Препарат характеризуется широким спектром

антимикотической активности, включающим и полирезистентные штаммы. Он обладает активностью в отношении *Candida* spp., в том числе *C. krusei* и *C. glabrata*, а также в отношении *Scedosporium* spp., *Aspergillus* spp. и *Cryptococcus neoformans* [24–27]. По данным, полученным при исследовании *in vitro*, равуконазол высокоэффективен в отношении *Candida* spp. (МПК₉₀ 0,25 мг/л, для 98% штаммов МПК₁ ≤ 1 мг/л), однако менее активен в отношении штаммов *Candida* spp., умеренно резистентных и резистентных к флуконазолу [28].

В одном из исследований *in vivo* у морских свинок равуконазол продемонстрировал более высокую клиническую эффективность при инвазивном аспергиллезе по сравнению с амфотерицином В и итраконазолом. В группе контроля (противогрибковые препараты не применялись) летальность составила 100%; в группах животных, получавших равуконазол в дозе 5 и 10 мг/кг/сут, летальных исходов не было; среди животных, получавших препарат в дозе 25 мг/кг/сут, был один летальный исход. В группе, получавших итраконазол в дозах 5 и 10 мг/кг/сут, были зарегистрированы соответственно два и один летальный исход. В группе амфотерицина В (1,25 мг/кг/сут) был отмечен один летальный исход [29].

Равуконазол выпускается в формах для парентерального введения и приема внутрь. Обладает высокой биодоступностью. Характеризуется очень длительным периодом полувыведения (до 100 ч) и относительно небольшим числом лекарственных взаимодействий. В настоящее время препарат находится на стадии клинических испытаний [30].

Позаконазол

Позаконазол (SCH 56592) является производным итраконазола. Препарат имеет очень низкую растворимость в воде, в настоящее время доступен только в лекарственной форме для приема внутрь [30].

Позаконазол характеризуется широким спектром антимикотического действия. Он высокоактивен в отношении дрожжей, включая *Candida* spp. и *Cryptococcus neoformans*, а также большинства мицелиальных возбудителей микозов, в том числе полирезистентных штаммов *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp. Важной особенностью позаконазола, отличающей его от большинства других антимикотиков, является активность против зигомицет – *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Absidia* spp. (табл. 2). В исследованиях *in vivo* препарат был эффективен при инфекциях, вызванных *Candida* spp., *Aspergillus* spp. и зигомицетами. По переносимости и профилю нежелательных реакций сравним с другими азолами [31–36].

В настоящее время препарат находится на стадии клинических испытаний. Имеются сообщения об успешном применении позаконазола при инвазивном зигомикозе [37] и множественных абсцессах головного мозга, вызванных *S. apiospermum* [38]. По предварительным данным, позаконазол является перспективным препаратом для лечения зигомикоза, фузариоза, а также рефрактерного аспергиллеза [39].

Альбаконазол

Альбаконазол (UR-9825) является наименее изученным из рассмотренных азолов. Характеризуется широким спектром активности *in vitro*, в том

Таблица 2. Активность азолов в отношении зигомикетов (сводные данные)

| Препараты | МПК, мг/л | |
|------------------------|------------|-------------------|
| | диапазон | МПК ₉₀ |
| <i>Rhizopus</i> spp. | | |
| Итраконазол | 0,25–32 | 4 |
| Вориконазол | 4–64 | 16 |
| Позаконазол | 0,125–1 | 0,5 |
| <i>Mucor</i> spp. | | |
| Итраконазол | 1–32 | – |
| Вориконазол | 16–64 | – |
| Позаконазол | 0,5–2 | – |
| <i>Absidia</i> spp. | | |
| Итраконазол | 0,03–0,25 | 0,25 |
| Вориконазол | 2–16 | 16 |
| Позаконазол | 0,06–0,25 | 0,125 |
| <i>Rhizomucor</i> spp. | | |
| Итраконазол | 0,06–0,125 | – |
| Вориконазол | 4 | – |
| Позаконазол | 0,06–0,125 | – |

числе против *Candida* spp., *Aspergillus* spp. и *Paecilomyces* spp. Особого внимания заслуживает установленная *in vitro* и *in vivo* активность альбаконазола в отношении *Scedosporium prolificans* – возбудителя микозов с очень высокой летальностью, резистентного ко всем существующим в настоящее время антимикотикам [40].

Эхинокандины

Эхинокандины являются новым классом антимикотиков, хотя исследования данной группы препаратов продолжаются уже около 15 лет. Эхинокандины обладают отличным от других антимикотиков механизмом действия, связанным с блокадой синтеза 1,3- β -D-глюкана – важного структурного и функционального компонента клеточной стенки грибов. В связи с тем, что 1,3- β -D-глюкан отсутст-

вует в организме человека, эхинокандины обладают очень хорошей переносимостью с минимальным количеством нежелательных лекарственных реакций. Спектр активности эхинокандинов включает в себя *Aspergillus* spp. (в том числе штаммы, резистентные к амфотерицину В и итраконазолу), *Candida* spp. (включая резистентные к флуконазолу), *Pneumocystis carinii*. Препараты этой группы действуют на некоторые редкие мицелиальные грибы, такие как *Acremonium* spp., *Curvularia* spp., *Bipolaris* spp. Эхинокандины не активны против *Cryptococcus* spp., *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp. У эхинокандинов отсутствует перекрестная резистентность с азолами и полиенами [41].

В настоящее время группа эхинокандинов представлена тремя препаратами: каспофунгином (MSD), микафунгином (Fujisawa) и анидулафунгином (Vicuron).

Каспофунгин

Каспофунгин является полусинтетическим водорастворимым липопептидом, образующимся за счет ферментации продуктов жизнедеятельности гриба *Glarea lozoyensis* [42].

Каспофунгин обладает цидной активностью против *Candida* spp., включая штаммы, резистентные (*C. krusei*) и со сниженной чувствительностью (*C. glabrata*) к азолам первого поколения, а также штаммы, резистентные к амфотерицину В (*C. lusitanae*). В целом показатели МПК каспофунгина варьируют от 0,015 до 4 мг/л. В отношении штаммов *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* значения МПК₉₀ составляют ≤ 1 мг/л (0,125–1 мг/л). В то же время для *C. krusei*, *C. guilliermondii* и *C. famata* данный показатель находится в пределах от 1 до 2 мг/л [43]. Каспофунгин не активен в отношении *Cryptococcus neoformans*, среднее значение МПК для которого составляет 32 мг/л. Отсутствие активности против данного возбудителя может быть связано с низким содержанием поверхностного 1,3- β -D-глюкана, наличием полисахаридной капсулы, что затрудняет проникновение препарата [44, 45].

Каспофунгин действует статически на *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus*, в том числе и на резистентные к амфотерицину В штаммы. Показатели его МПК находятся на уровне $< 0,5$ мг/л [46, 47]. Активен против *Acremonium* spp., *Curvularia* spp., *Bipolaris* spp., *Trichoderma* spp. и *Alternaria* spp. Активность каспофунгина в отношении других мицелиальных грибов варьирует в зависимости от вида. Например, каспофунгин действует на *Paecilomyces variotii* (МПК $\leq 0,5$ мг/л) и *Scedosporium apiospermum*, но не активен против

Paecilomyces lilacinus (МПК от 3 до 100 мг/л) и *Scedosporium prolificans* [47, 48]. Каспофунгин не активен в отношении *Fusarium* spp. (МПК >50 мг/л) и *Rhizopus* spp. (МПК >100 мг/л) [47–49].

Каспофунгин действует на диморфные грибы, в частности *Blastomyces dermatitidis* и *Histoplasma capsulatum*. Менее активен в отношении *Sporothrix schenckii* (средняя МПК 5,4 мг/л) [50, 51]. В отличие от амфотерицина В и триазолов, каспофунгин действует на *Pneumocystis carinii*, клеточная стенка которого содержит 1,3-β-D-глюкан. В то же время препарат не активен против вегетативных форм данного возбудителя, которые не содержат этого компонента [52].

Каспофунгин вводится внутривенно, биодоступность при пероральном приеме низкая. Препарат растворим в воде. Отличается высокой степенью связывания с белками плазмы крови (97%). Создает высокие концентрации в почках, печени, селезенке и легких, более низкие – в головном мозге. После введения 70 мг концентрация препарата в сыворотке крови составляет 12 мг/л, через 24 ч – 1–2 мг/л. Каспофунгин метаболизируется в печени, не связан с изоферментами цитохрома Р450. Почечный клиренс минимальный, в связи с чем модификация дозы при нарушении функции почек не требуется. Время полувыведения – 9–11 ч. В отличие от азолов лекарственные взаимодействия каспофунгина немногочисленны: рифампицин, дексаметазон и карбамазепин умеренно повышают, а циметидин снижает клиренс каспофунгина, в связи с чем может потребоваться коррекция дозы препарата. Применение вместе с циклоспорином не рекомендуется.

Эффективность каспофунгина при кандидозе пищевода у различных категорий иммунокомпрометированных пациентов оценена в трех контролируемых клинических исследованиях. В двух из них каспофунгин (35, 50 и 70 мг в сутки) сравнивали с амфотерицином В (0,5 мг/кг/сут). Статистически достоверного различия эффективности каспофунгина и амфотерицина В выявлено не было, в то же время исследователи отметили достоверно более высокую токсичность амфотерицина В. При сравнении каспофунгина (50 мг/сут) и флуконазола (200 мг/сут внутривенно) достоверного различия в эффективности препаратов также выявлено не было [53–55].

Эффективность каспофунгина (70 мг в первый день, затем 50 мг/сут) и амфотерицина В (0,6–1,0 мг/кг/сут) при инвазивном кандидозе сравнивали в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании. Всего было включено 239 пациентов, эффективность терапии была оценена у

224 из них. Эффективность терапии в группе каспофунгина была сравнима с таковой в группе амфотерицина В, составляя соответственно 73,4 и 61,7% (95% доверительный интервал – 0,7 и 26,0). Однако при оценке эффективности через 5 дней после начала терапии показатели эффективности каспофунгина были достоверно выше, чем у амфотерицина В: 80,7 и 64,9% соответственно (95% доверительный интервал – 1,1 и 29,7). При оценке выживаемости через 6–8 нед данный показатель был одинаков в обеих группах [56].

Эффективность каспофунгина также оценивалась при инвазивном аспергиллезе, рефрактерном к терапии амфотерицином В или итраконазолом. Из 90 пациентов, включенных в исследование, оценка клинической эффективности была проведена у 83. Эффективность каспофунгина составила 45% среди пациентов, получавших лечение более 1 дня, и 56% в группе пациентов, получавших препарат не менее 7 дней [57].

Активно исследуется эффективность комбинированного применения каспофунгина с другими антимикотиками (обычным и липосомальным амфотерицином В, вориконазолом, итраконазолом и др.) при различных микозах, рефрактерных к стандартному лечению. При рефрактерном к липосомальному амфотерицину В инвазивном аспергиллезе эффективность комбинированной терапии каспофунгином и липосомальным амфотерицином В, по данным разных исследований, составила 45% [58] и 60% [59].

Проведенные исследования продемонстрировали очень низкую токсичность каспофунгина. Такие НЛР, как лихорадка, тошнота, рвота, флебит были отмечены менее чем у 3% пациентов и, как правило, не требовали снижения дозы или отмены препарата [55, 56].

Каспофунгин разрешен для медицинского применения в России, странах Европы и США. В настоящее время показаниями к применению каспофунгина являются кандидоз пищевода, инвазивный кандидоз, а также рефрактерный к стандартной терапии инвазивный аспергиллез.

Микафунгин

Микафунгин (FK-463) является полусинтетическим препаратом, получаемым путем химической модификации продуктов жизнедеятельности гриба *Coleophoma empedri*. Обладает широким спектром активности *in vitro*, который включает *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, в том числе резистентные к азолам и амфотерицину В штаммы. Препарат активен в отношении *Aspergillus* spp., хотя и не оказывает на них цидного действия. Как и все эхинокандины, микафунгин не обладает

активностью против *Cryptococcus* spp., *Fusarium* spp. и *Trichosporon* spp. [60, 61].

В завершившейся недавно II фазе клинического исследования микафунгина при инвазивном аспергиллезе была продемонстрирована его эффективность в качестве препарата для моно- или комбинированной терапии у 283 детей и взрослых. Клиническая и микробиологическая эффективность микафунгина в монотерапии составила 45%, в комбинированной терапии – 35% [62].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании была показана эффективность применения микафунгина для профилактики инвазивных микозов при трансплантации костного мозга [63].

Как и другие кандиды, микафунгин отличается низкой частотой НЛР, которые, как правило, не требуют модификации дозы или отмены препарата.

В настоящее время препарат разрешен для клинического применения в Японии. Микафунгин рассматривается как средство лечения рефрактерных к стандартному лечению инвазивных микозов.

Анидулафунгин

Анидулафунгин (LY303366) обладает спектром активности, сходным с каспофунгином и микафунгином. Препарат высокоактивен *in vitro* в отношении *Candida* spp., включая штаммы, резистентные к флуконазолу. В одном исследовании активность анидулафунгина против *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* и *C. krusei* была достоверно выше ($p < 0,05$), чем флуконазола и итраконазола, но в то же время он был менее активен против *C. famata* и *C. parapsilosis* [64]. В отношении *Aspergillus* spp. анидулафунгин более активен (МПК₉₀ $\leq 0,03$ мг/л) по сравнению с вориконазолом (МПК₉₀ 0,12 мг/л), итраконазолом (МПК₉₀ 0,12 мг/л) и амфотерицином В (МПК₉₀ 1 мг/л) [65]. Сведения о безопасности и переносимости анидулафунгина ограничены, но предварительные данные исследований позволяют предположить, что по данным показателям он не будет уступать другим представителям группы эхинокандинов [66, 67]. Кроме того, было отмечено, что на фармакокинетику анидулафунгина не оказывают влияние нарушение функции печени и почек [68]. В настоящее время препарат находится на стадии клинических испытаний.

Липосомальный нистатин

Полиеновый антимикотик широкого спектра действия нистатин более 50 лет используется для местной терапии поверхностных микозов [69, 70]. В связи с низкой биодоступностью нистатина при приеме внутрь исследовалась возможность его па-

рентерального введения. Однако эти попытки сопровождались развитием серьезных НЛР. Для решения данной проблемы была создана липосомальная форма нистатина [71].

Т. Wallace и соавт. оценивали эффективность липосомального нистатина (2 мг/кг/сут) при лечении инвазивного аспергиллеза у мышей с индуцированной нейтропенией. Летальность в группе животных, получавших препарат, была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой (без лечения, солевой раствор и пустые липосомы) [72]. А. Groll и соавт. провели два исследования, в которых оценивалась безопасность и эффективность липосомального нистатина у кроликов с легочным аспергиллезом и диссеминированным кандидозом. При применении липосомального нистатина повышалась выживаемость, снижалась степень повреждения тканей и их обсемененность в сочетании с достаточно хорошей переносимостью лечения. Также отмечено, что липосомальный нистатин обладает меньшей нефротоксичностью по сравнению с амфотерицином В и ему свойственна дозозависимая активность [73].

К настоящему времени количество сообщений о клиническом изучении липосомальной формы нистатина невелико. В 1993 году завершилась I фаза исследования безопасности, переносимости и фармакокинетики липосомального нистатина, который назначали в виде одной дозы 17 пациентам с ВИЧ-инфекцией. Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от дозы получаемого препарата: 0,25, 0,5, 0,75 и 1 мг/кг. Клинически значимых НЛР выявлено не было. Период полувыведения препарата составил 5 ч, параметры фармакокинетики не зависели от используемой дозы. Было отмечено увеличение площади под фармакокинетической кривой при повышении дозы от 0,25 до 0,75 мг/кг [74].

В другом исследовании у 5 пациентов с инвазивным аспергиллезом, рефрактерным к амфотерицину В, липосомальный нистатин применяли в дозе 4 мг/кг/сут в течение 21–31 дня. У 4 пациентов лечение оказалось эффективным, один умер от бактериальной пневмонии. У одного пациента развилась острая токсическая реакция в виде озноба, лихорадки и диспноэ, которая купировалась после назначения глюкокортикоидов. У всех пациентов на фоне предшествовавшей терапии амфотерицином В регистрировалось повышение уровня сывороточного креатинина (до 184–256 мкмоль/л), который нормализовался после назначения липосомального нистатина [75]. В настоящее время проводятся клинические исследования эффективности липосомального нистатина при инвазивном кандидозе у

пациентов без нейтропении, у пациентов с нейтропенической лихорадкой, а также при рефрактерных к стандартному лечению микозах.

Препараты других групп

В настоящее время в стадии разработки находится большое количество антимикотиков, являющихся представителями как новых, так и уже существующих фармакологических групп.

Коринекандин

Является новым гликолипидным аналогом одного из структурных вариантов папулакандина (хитекандина), полученным биосинтетическим путем из культуры *Coryneum modonium*. МПК₅₀ коринекандина в отношении *C. albicans* составляет 12,9 мг/л, что сопоставимо с показателями папулакандина В (1,9 мг/л) и цилофунгина (52 мг/л) [76].

Фузакандин

Фузакандин выделен из *Fusarium sambucinum* и представляет собой еще один структурный вариант хитекандинов. Основным его отличием от других представителей данного класса является то, что по своей структуре он относится к трисахаридам, в то время как другие препараты являются дисахаридами. В опытах *in vivo* фузакандин проявлял довольно низкую противогрибковую активность, что обусловлено прежде всего крайне высокой степенью связывания его с белками плазмы [77].

Сордарины

Сордарин был получен в 1971 г. из культуры *Sordaria araneosa*, но его механизм действия оказался выясненным только недавно. Сордарины ингибируют синтез белка путем стабилизации комплекса, состоящего из фактора элонгации 2 и рибосомы. Препараты этой группы оказывают специфическое действие на синтез белка клетками грибов и не действуют на белковый синтез млекопитающих. Несмотря на то, что сордарины активны в отношении *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. kefyr* (МПК для большинства штаммов <0,01 мг/л), они почти в 100 раз менее активны в отношении *C. glabrata* и *C. krusei*. Сордарины активны против *A. flavus*, но не действуют на *A. fumigatus* [78, 79].

Циспентацин

Получен из культуры *Bacillus cereus* и является циклической β-аминокислотой. Имеет двойной механизм действия, связанный с воздействием на транспорт аминокислот через клеточную стенку

гриба и их метаболизм. В то же время на активность самого циспентацина могут оказывать влияние некоторые аминокислоты. Это обуславливает его высокую активность *in vivo* и относительно низкие показатели активности *in vitro*. Один из дериватов циспентацина, PLD-118 (Pliva), в настоящее время проходит II фазу клинических испытаний [80–82].

Азоксисациллин

Представляет собой алифатическую аминокислоту, полученную из *B. cereus* и обладающую широким спектром противогрибковой активности. Показатели МПК в отношении *Candida* spp. (включая резистентные к азолам штаммы) и *Aspergillus* spp. составляют <10 мг/л. Препарат не активен против *C. neoformans*. Для решения вопроса о возможности клинического применения азоксисациллина необходима модификация его молекулы с целью улучшения фармакокинетических свойств [83, 84].

Заключение

В последние годы число противогрибковых препаратов быстро увеличивается. В арсенале врачей появились новые эффективные и безопасные антимикотики для лечения инвазивных микозов, в частности вориконазол и каспофунгин. Терапия таких тяжелых микозов, как рефрактерный аспергиллез и фузариоз, сегодня стала возможной благодаря появлению вориконазола. По всей видимости, с внедрением в клиническую практику позаконазола станет возможной альтернативная терапия зигомикозов, до сегодняшнего дня отвечавших на терапию только амфотерицином В. Каспофунгин, а также другие эхинокандины в настоящее время стали препаратами резерва при лечении рефрактерных форм кандидоза и аспергиллеза. Липосомальный нистатин, несмотря на обнадеживающие результаты первых исследований, требует дальнейшего изучения, но не исключено, что данный препарат будет использоваться для терапии случаев инвазивного аспергиллеза и кандидоза, не отвечающих на терапию другими группами препаратов. Появляющиеся новые классы противогрибковых препаратов, такие как папулакандины и сордарины, требуют дальнейшего тщательного изучения. Возможно, что в ближайшие несколько лет число противогрибковых препаратов достигнет нескольких десятков, а разрабатываемые в настоящее время режимы терапии займут свое достойное место в лечении таких серьезных заболеваний, как системные микозы.

Литература

- Groll A.H., Shah P.M., Mentzel C., et al. Trends in post-mortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996; 33:23-32.
- Singh N. Trends in epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1692-6.
- Liebowitz L.D., Ashbee H.R., Evans E.G.V., et al. A two year global evaluation of the susceptibility of *Candida species* to fluconazole by disk diffusion. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 4:27-33.
- Denning D.W. Therapeutic outcome of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996; 23:608-15.
- Kontoyiannis D.P., Mantadakis E., Samonis G. Systemic mycoses in the immunocompromised host: an update in antifungal therapy. *J Hosp Infect* 2003; 53:243-58.
- Wills E.A., Redinbo M.R., Perfect J.R., Del Poeta M. New potential targets for antifungal development. *Emerg Ther Targets* 2000; 4:1-32.
- Johnston D., Zhon X., Fukuoka T., et al. Voriconazole is highly active against the 14 α -demethylase of *Candida krusei*. Proceedings of the 39th ICAAC, San Francisco, September 18, 1995. Abstract 125.
- Klepser M.E., Malone D., Lewis R.E., et al. Evaluation of voriconazole pharmacodynamics using time-kill methodology. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1917-20.
- Pearson M.M., Rogers D., Cleary J.D., Chapman S.W. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Ann Pharmacother* 2003; 37:420-32.
- Johnson E.M., Szekely A., Warnock D.W. In vitro activity of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against filamentous fungi. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:741-5.
- Johnston D., Cannom R.R.M., Filler S.G. Amino acid substitutions in the *Aspergillus fumigatus* ERG11 gene product render it resistant to itraconazole yet susceptibility to voriconazole is maintained. Proceedings of the 40th ICAAC, Toronto; September 19, 2000. Abstract 1953.
- Espinel-Ingroff A. *In vitro* fungicidal activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against opportunistic moniliaceous and dermatiaceous fungi. *J Clin Microbiol* 2001; 39:954-8.
- Patterson B.E., Coates P.E. UK-109-496, a novel, wide-spectrum triazole derivative for the treatment of fungal infections: pharmacokinetics in man. Proceedings of the 35th ICAAC, San Francisco; September 18, 1995. Abstract F78.
- Greer N.D. Voriconazole: the newest triazole antifungal agent. *BUMC Proceedings* 2003; 16:241-8.
- Ghahramani P., Wood N.D., Kleinermans D., Love E.R. No significant pharmacokinetic interactions between voriconazole and indinavir. Proceedings of the 40th ICAAC, Toronto; September 18, 2000. p. 24.
- Herbrecht R., Denning D.W., Patterson T.F., et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408-15.
- 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.
- Walsh T.J., Pappas P., Winston D.J., et al. Voriconazole compared with Liposomal Amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346:225-34.
- Torre-Cisneros J., Gonsales-Ruiz A., Hodges M.R., Lutsar I. Voriconazole for the treatment of *S. apiospermum* and *S. prolificans* infection. Proceedings of the Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (New Orleans); 2000. Abstract 305.
- Perfect J.R., Lutsar I., Gonsales-Ruiz A. Voriconazole for the treatment of resistant and rare fungal infection. Proceedings of the 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (New Orleans); 2000. Abstract 303.
- Perfect J.R., Marr K.A., Walsh T.J., et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1122-31.
- Walsh T.J., Lutsar I., Driscoll T., et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:240-8.
- Johnson L.B., Kauffman C.A. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36:630-7.
- Fung-Tomc J.C., Huczko E., Minassian B., Bonner D.P. *In vitro* activity of a new oral triazole, BMS-207147 (ER-30346). *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:313-8.
- Carrillo A.J., Guarro J. *In vitro* activities of four novel triazoles against *Scedosporium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2151-3.
- Roberts J., Schock K., Marino S., Andriole V.T. Efficacies of two new antifungal agents, the triazole ravuconazole and the echinocandin LY-303366, in an experimental model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:3381-8.
- Yamazumi T., Pfaller M.A., Messer S.A., et al. *In vitro* activities of ravuconazole (BMS-207147) against 541 clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2883-6.
- Pfaller M.A., Messer S.A., Hollis R.J., et al. *In vitro* activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic antifungal agents against 6970 clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1723-7.
- Kirkpatrick W.R., Perea S., Coco B.J., Patterson T.F. Efficacy of ravuconazole (BMS-207147) in a guinea pig model of disseminated aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 49:353-7.
- Groll A.H., Piscitelli S.C., Walsh T.J. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. *Adv Pharmacol* 1998; 44:343-50.
- Petraitiene R., Petraitis V., Groll A.H., et al. Antifungal activity and pharmacokinetics of posaconazole (SCH

- 56592) in treatment and prevention of experimental invasive pulmonary aspergillosis: correlation with galactomannan antigenemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:857-69.
32. Manavathu E.K., Cutright J.L., Loebenberg D., Chandrasekar P.H. A comparative study of the *in vitro* susceptibilities of clinical and laboratory selected resistant isolates of *Aspergillus* spp. to amphotericin B, itraconazole, voriconazole and posaconazole (SCH 56592). *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:229-34.
33. Cacciapuoti A., Loebenberg D., Corcoran E., et al. *In vitro* and *in vivo* activities of SCH 56592 (posaconazole), a new triazole antifungal agent, against *Aspergillus* and *Candida*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2017-22.
34. Marco F., Pfaller M.A., Messer S.A., Jones R.N. *In vitro* activity of a new triazole antifungal agent SCH56592, against clinical isolates of filamentous fungi. *Mycopathol* 1998; 141:73-7.
35. Connolly P., Wheat L.J., Schnizlein-Bick C., et al. Comparison of a new triazole, posaconazole, with itraconazole and amphotericin B for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in immunocompromised mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2604-8.
36. Barchiesi F., Schimizzi A.M., Najvar L.K., et al. Interactions of posaconazole and flucytosine against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:135-9.
37. Tobon A.M., Arango M., Fernandez D., Restrepo A. Mucormycosis (Zygomycosis) in a heart-kidney transplant recipient: recovery after posaconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1488-91.
38. Mellingshoff I.K., Winston D.J., Mukwaya G., Schiller G.J. Treatment of *S. apiospermum* brain abscesses with posaconazole. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1648-50.
39. Hachem R.Y., Raad I., Afif C.M., et al. An open, noncomparative multicenter study to evaluate efficacy and safety of posaconazole (SCH 56592) in the treatment of invasive fungal infections (IFI) refractory to or intolerant (I) to standard therapy (ST). Proceedings of the 40th ICAAC; Toronto, Canada; 2000. Abstract 112.
40. Capilla J., Yustes C., Mayayo E., et al. Efficacy of albicanazole (UR-9825) in treatment of disseminated *Scedosporium prolificans* infection in rabbit. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1948-51.
41. Denning D.W. Echinocandins: a new class of antifungal. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:889-91.
42. Letscher-Bru V., Herbrecht R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:513-21.
43. Vazquez J.A., Lynch M., Boikov D., Sobel J.D. *In vitro* activity of a new pneumocandin antifungal, L-743,872, against azole-susceptible and -resistant *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1612-4.
44. Krishnarao T.V., Galgiani, J.N. Comparison of the *in vitro* activities of the echinocandin LY303366, the pneumocandin MK-0991, and fluconazole against *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1957-60.
45. Feldmesser M., Kress Y., Mednick A., Casadevall A. The effect of the echinocandin analogue caspofungin on cell wall glucan synthesis by *Cryptococcus neoformans*. *J Infect Dis* 2000; 182:1791-5.
46. Arikan S., Lozano-Chiu M., Paetznick V., Rex J.H. *In vitro* susceptibility testing methods for caspofungin against *Aspergillus* and *Fusarium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:327-30.
47. Pfaller M.A., Marco F., Messer S.A., Jones R.N. *In vitro* activity of two echinocandin derivatives, LY303366 and MK-0991 (L-743,792), against clinical isolates of *Aspergillus*, *Fusarium*, *Rhizopus*, and other filamentous fungi. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30:251-5.
48. Del Poeta M., Schell W.A., Perfect J.R. *In vitro* antifungal activity of pneumocandin L-743,872 against a variety of clinically important molds. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1835-6.
49. Arikan S., Lozano-Chiu M., Paetznick V., Rex J.H. *In vitro* synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:245-7.
50. Espinel-Ingroff A. Comparison of *in vitro* activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *J Clin Microbiol* 1998; 36:2950-6.
51. Kohler S., Wheat L.J., Connolly P., et al. Comparison of the echinocandin caspofungin with amphotericin B for treatment of histoplasmosis following pulmonary challenge in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1850-4.
52. Matsumoto Y., Matsuda S., Tegoshi T. Yeast glucan in the cyst wall of *Pneumocystis carinii*. *J Protozoology* 1989; 36:21S-22S.
53. Villanueva A., Arathoon E.G., Gotuzzo E., et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1529-35.
54. Arathoon E.G., Gotuzzo E., Noriega L.M., et al. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:451-7.
55. Villanueva A., Gotuzzo E., Arathoon E.G., et al. A randomized, double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002; 113:294-9.
56. Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C., et al. Caspofungin versus amphotericin B deoxycholate in the treatment of invasive candidiasis in neutropenic and non neutropenic patients: a multicentre randomized double-blind study. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:33-4.
57. Maertens J., Raad I., Petrikos G., et al. Update of the multicenter, noncomparative study of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to other antifungal agents: an analysis of 90 patients. Proceedings of the 42nd ICAAC, San Diego, USA; 2002. p. 388.
58. Kantoyiannis D.P., Hachem R., Lewis R.E., et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposo-

- mal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Cancer* 2003; 98:292-9.
59. Aliff T.B., Maslak P.G., Jurcic J.G., et al. Refractory *Aspergillus* pneumonia in patients with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin B. *Cancer* 2003; 97:1025-32.
 60. Uchida K., Nishiyama Y., Yokota N., Yamaguchi H. *In vitro* antifungal activity of a novel lipopeptide antifungal agent, FK463, against various fungal pathogens. *J Antibiot* 2000; 53:1175-81.
 61. Mikamo H., Sato Y., Tamaya T. *In vitro* antifungal activity of FK463, a new water-soluble echinocandinlike lipopeptide. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:485-7.
 62. Ullmann A.J., Van Burik J.A., McSweeney P., et al. An open phase II study of the efficacy of micafungin (FK463) alone and in combination for the treatment of invasive aspergillosis in adults and children. Proceedings of the 13th ECCMID; Glasgow, UK; May 10-13, 2003. Abstract O400.
 63. Van Burik J., Ratanatharathorn V., Lipton J., et al. Randomized, double-blind trial of micafungin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing hemopoietic stem cell transplant. Proceedings of the 42nd ICAAC; San Diego, USA; 2002. p. 401.
 64. Arevalo M.P., Carrillo-Munoz A.J., Salgado J., et al. Antifungal activity of the echinocandin anidulafungin (VER002, LY-303366) against yeast pathogens: a comparative study with M27-A microdilution method. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:163-6.
 65. Serrano M.C., Valverde-Conde A., Chavez M.M., et al. *In vitro* activity of voriconazole, itraconazole, caspofungin, anidulafungin (VER002, LY-303366) and amphotericin B against *Aspergillus* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45:131-5.
 66. Moore C.B., Oakley K.L., Denning D.W. *In vitro* activity of a new echinocandin, LY303366, and comparison with fluconazole, flucytosine and amphotericin B against *Candida* species. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:11-6.
 67. Cuenca-Estrella M., Mellado E., Diaz-Guerra T.M., et al. Susceptibility of fluconazole-resistant clinical isolates of *Candida* spp. to echinocandin LY303366, itraconazole and amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:475-7.
 68. Dowell J., Stogniew M., Krause D. Anidulafungin dosage adjustments are not required for patients with hepatic and/or renal impairment. Proceedings of the 13th ECCMID; Glasgow, UK; May 10-13, 2003. Abstract P1222.
 69. Pace H.R., Schantz S.I. Nystatin (Mycostatin) in the treatment of monilial and nonmonilial vaginitis. *J Am Med Assoc* 1956; 162:268-71.
 70. Stark J.E. Allergic pulmonary aspergillosis successfully treated with inhalations of nystatin. *Dis Chest* 1967; 51:96-9.
 71. Ng A.W., Wasan K.M., Lopez-Berestein G. Development of liposomal polyene antibiotics: an historical perspective. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2003; 6:67-83.
 72. Wallace T.L., Paetznick B., Cossu P.A., et al. Activity of liposomal nystatin against disseminated *Aspergillus fumigatus* infection in neutropenic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2238-43.
 73. Groll A.H., Gonzales C.E., Giri N., et al. Liposomal nystatin against experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits: efficacy, safety and non-compartmental pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:95-103.
 74. Rios A., Rosenblum M., Crofoot G., et al. Pharmacokinetics of liposomal nystatin in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1993; 168:253-4.
 75. Krupova Y., Mistrik M., Bojtarova E., et al. Liposomal nystatin (L-NYS) in therapy of pulmonary aspergillosis refractory to conventional amphotericin B in cancer patient. *Support Care Cancer* 2002; 9:209-10.
 76. Gunawardana G., Rasmussen R.R., Scherr M., et al. Corynecandin: a novel antifungal glycolipid from *Coryneum monodum*. *J Antibiot* 1997; 50:884-6.
 77. Jackson M., Frost D.J., Karwowski J.P., et al. Fusacandins A and B: Novel antifungal antibiotics of the papulacandin class from *Fusarium sambucinum*. I. Identity of the producing organism, fermentation and biological activity. *J Antibiot* 1995; 48:608-13.
 78. Dominguez J.M., Kelly V.A., Kinsman O.S., et al. Sordarins: A new class of antifungals with selective inhibition of the protein synthesis elongation cycle in yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2274-8.
 79. Dominguez J.M., Martin J.J. Identification of elongation factor 2 as the essential protein targeted by sordarins in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2279-83.
 80. Konishi M., Nishio M., Saitoh K., et al. Cispentacin, a new antifungal antibiotic. I. Production, isolation, physico-chemical properties and structure. *J Antibiot* 1989; 42:1749-55.
 81. Capobianco J.O., Zakula D., Coen M.L., Goldman R.C. Anti-Candida activity of cispentacin: The active transport by amino acid permeases and possible mechanisms of action. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 190:1037-44.
 82. Oki T., Hirano M., Tomatsu K., et al. Cispentacin, a new antifungal antibiotic. II. *In vitro* and *in vivo* antifungal activities. *J Antibiot* 1989; 42:1756-62.
 83. Fujiu M., Sawairi S., Shimaka H., et al. Azoxybacillin, a novel antifungal agent produced by *Bacillus cereus* NR2991. *J Antibiot* 1994; 47:833-5.
 84. Aoki Y., Kondah M., Nakamura M., et al. A new methionine antagonist which has antifungal activity: Mode of action. *J Antibiot* 1994; 47:909-15.