



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
 214019, г. Смоленск, а/я 5.
 Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- Гостев В.В., Сулян О.С., Павлова П.А., Нестерова Е.В., Калиногорская О.С., Чулкова П.С., Трофимова Н.Н., Агеевец В.А., Агеевец И.В., Сидоренко С.В.
- 116** Геномная характеристика *mecA*-положительных *Staphylococcus aureus* ST59, проявляющих чувствительность к оксациллину
- Носов Н.Ю., Образцова О.А., Катунин Г.Л., Плахова К.И., Соломка В.С.
- 123** Филогенез и антибиотикорезистентность *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*
- Сацук А.В., Солопова Г.Г., Плоскирева А.А., Акимкин В.Г.
- 131** Систематический обзор серопревалентности маркеров гепатита В, С и ВИЧ среди пациентов онкогематологического профиля
- Тряпышко А.А., Дехнич Н.Н.
- 142** Комбинация гастропротекторов и пробиотиков в эрадикации инфекции *H. pylori*: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования

Антимикробные препараты

- Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Кулешов В.Г., Васильева И.С., Куркова А.А., Бочанова Е.Н., Елохина Е.В., Попов Д.А., Портнягина У.С., Решетько О.В., Сычев И.Н., Шегимова В.Д., Дрогашевская Д.В., Чеснокова М.С. и российская рабочая группа проекта Global PPS
- 150** Одновременное многоцентровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах: результаты проекта Global-PPS 2021
- Клабукова Д.Л., Титова А.Р., Крысанов И.С., Поливанов В.А., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю.
- 159** Анализ летальных случаев при применении цефтриаксона по данным национальной базы спонтанных сообщений
- Ортенберг Э.А.
- 165** Перспективные антимикотики для терапии инвазивных грибковых инфекций (краткий обзор литературы)
- Петрушин М.А., Мельниченко П.И., Власов П.А., Никифоров И.С., Кудряшова Е.А., Глущенко И.А.
- 171** Особенности проведения антибактериальной терапии у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, получающих вено-венозную экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО)

Антибиотикорезистентность

- Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Сухорукова М.В., Козлов Р.С.
- 179** Системная оценка результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам в медицинских организациях Российской Федерации
- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Чеботарь И.В.
- 187** Хромосомные гены *ESKAPE*-патогенов, мутации в которых индуцируют антибиотикорезистентность

Опыт работы

- Попов Д.А., Осокина Р.А., Вострикова Т.Ю.
- 202** Носительство *K. pneumoniae* и молекулярная структура продуцируемых ими карбапенемаз у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца
- Кондратенко О.В., Зубова К.В.
- 211** Распределение значений минимальных подавляющих концентраций антибактериальных препаратов в отношении представителей порядка *Flavobacteriales*, выделенных из респираторных образцов от пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации

Перспективные антимикотики для терапии инвазивных грибковых инфекций (краткий обзор литературы)

Ортенберг Э.А.

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

Контактный адрес:
Эдуард Анатольевич Ортенберг
Эл. почта: edort72@gmail.com

Ключевые слова: фосманогепикс, ибрексафунгерп, оlorофим, опелконазол, резафунгин, инвазивные микозы, антимикотики.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Данная статья представляет собой обзор наиболее крупных публикаций 2018–2023 гг., посвященных разрабатываемым перспективным антимикотикам и их вероятной роли в лечении больных с инвазивными микозами, включая инфекции, вызванные резистентными штаммами грибов рода *Candida* и *Aspergillus*.

Review

Promising antimycotics for the treatment of invasive infections

Ortenberg E.A.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Contacts:
Eduard A. Ortenberg
E-mail: edort72@gmail.com

Key words: fosmanogepix, ibrexafungerp, olorofim, opelconazole, rezafungin, invasive mycoses, antimycotics.

Conflicts of interest: author reports no conflicts of interest relevant to this article.

This paper provides a review of the largest studies (over the period of 2018 to 2023) of promising novel antimycotics and their possible role in the treatment of invasive mycoses, including infections caused by resistant *Candida* and *Aspergillus* isolates.

Введение

Масштабы использования противогрибковых препаратов (ПГП) как для лечения инвазивных грибковых инфекций (ИГИ), так и для их профилактики растут во всем мире, что, естественно, включает механизмы «селективного давления», ведущего к отбору и распространению резистентных штаммов, в первую очередь, среди грибов рода *Candida* и *Aspergillus* [1].

Преимущественным механизмом возникновения резистентности к полиенам (амфотерицин В (АмВ)) являются мутации, ведущие к снижению содержания эргостерола в клеточной мембране грибов; к триазолам (флуконазол, вориконазол и др.) – повышение количества эргостерола в мембране, в частности, за счет ги-

перпродукции ланостерол-14-деметилазы (кодируется геном *ERG11*), и снижение проницаемости клеточной стенки, а также активный вывод препарата из клетки (эффлюкс); к эхинокандинам – изменение числа локусов для их связывания в стенке (в связи с мутацией генов *FKS* (*FKS1*, *FKS2*), кодирующих продукцию 1,3-β-D-глюкан-синтетазы), и гиперпродукция альтернативных ее компонентов, в частности, хитина [2].

За два последних десятилетия из «традиционных» классов в клиническую практику вошел представитель триазолов – изавуконазол, представитель нового класса ПГП (тритерпеноиды) – ибрексафунгерп, а также новый эхинокандин – резафунгин. Тем не менее, понятны уси-

ля по созданию новых препаратов как традиционных, так и ранее не изучавшихся классов. Потенциальными «кандидатами» для клинического использования являются несколько молекул, представленных шифрами, однако в качестве наиболее перспективных (2–3 фаза) исследователи достаточно единодушно отмечают фосманогепикс, олорофим, опелконазол и пероральную форму АмВ, реже – другие препараты [3–7].

Результаты доклинических исследований, а также испытаний 1 фазы, суммарно сводятся к констатации высокой эффективности и низкой токсичности этих ППП, что и определило целесообразность дальнейшего изучения.

Резафунгин

Достаточно широко представлены данные в отношении резафунгина – эхинокандина длительного действия с периодом полувыведения около 130 часов – в 5 раз больше, чем у аналогичных препаратов [8], что создает возможность введения один раз в неделю. Спектр его активности включает практически все клинически значимые виды родов *Candida* (в том числе *C. auris*) и *Aspergillus*, включая азол- и эхинокандин-резистентные изоляты, а также пневмоцисты.

Как и другие эхинокандины – неконкурентные блокаторы 1,3-β-D-глюкансинтетазы – энзимного комплекса, отсутствующего в клетках млекопитающих, что определяет низкую, в целом, токсичность этого класса, резафунгин представляет собой липопептид. Структура его сходна с таковой у анидулафунгина, однако он расценивается как эхинокандин следующего поколения с лучшей химической стабильностью, в сравнении с классическими эхинокандинами. Резафунгин хорошо всасывается при пероральном введении, обладая при этом более низким риском развития гепатотоксичности [9].

В недавно завершеном клиническом исследовании 2 фазы STRIVE [10] 138 пациентов в 44 центрах 10 стран с клинической картиной кандидемии, подтвержденной микологически, внутривенно получали резафунгин (400 мг в первую неделю лечения и 200 – в последующие), 69 – каспофунгин (нагрузочная доза – 70 мг, затем 50 мг ежедневно) до 4 недель. Первичной конечной точкой было исчезновение симптоматики и микологическая эрадикация, вторичными – состояние пациентов спустя 2 недели лечения, 30-дневная летальность от всех причин и время до получения стерильных культур крови. Оценивались также нежелательные явления (НЯ) и летальность в более поздние сроки наблюдения. Оба режима терапии оказались достаточно эффективны (60–70%) и безопасны. Достоверных различий по большинству параметров исследователи не получили, за исключением более быстрого разрешения кандидемии в группе резафунгина (19,5 часов для резафунгина и 22,8 часов для каспофунгина, $p = 0,02$).

Параллельно проводятся 2 исследования 3 фазы ReSTORE и ReSPECT с большим объемом участников. Первое из них по дизайну аналогично STRIVE, второе оценивает эффективность резафунгина при профилактике ИГИ (кандидоз, аспергиллез, пневмоцистоз) у па-

циентов с аллогенной трансплантацией костного мозга с контрольной группой, получающей стандартную профилактику азолами (флуконазол или позаконазол перорально). Профилактика проводится в течение 13 недель, выживаемость в течение 90 дней принята в качестве первичной конечной точки [11]. Исследование продолжается в настоящее время.

Резафунгин был зарегистрирован FDA в марте 2023 г. (торговое наименование Rezzayo®) для терапии кандидемии и инвазивного кандидоза у взрослых с ограниченными или отсутствующими альтернативными вариантами лечения, и, по сути, это первый более чем за десятилетие новый вариант терапии, одобренный для пациентов с кандидемией и инвазивным кандидозом [12].

Ибрексафунгерп

Ибрексафунгерп является первым представителем класса тритерпеноидов, полусинтетическое производное эмфумафунгина, и обладает аналогичным с эхинокандинами механизмом действия – блокада 1,3-β-d-глюкансинтетазы с нарушением образования 1,3-β-d-глюкана клеточной стенки. Важной особенностью является возможность перорального приема препарата. В клинических исследованиях 1 и 2 фазы при этом спектр НЯ ограничивался нетяжелыми диспепсическими расстройствами [13]. По результатам проведенного исследования 3 фазы CANDLE в июне 2021 г. ибрексафунгерп получил одобрение FDA для терапии вульвовагинального кандидоза, а в декабре 2022 г. к показаниям для применения было добавлено снижение числа случаев рецидива вульвовагинального кандидоза [14].

Активен в отношении большинства видов грибов рода *Candida* и *Aspergillus*, включая изоляты устойчивые к азолам и эхинокандинам за счет различных механизмов резистентности [15, 16], что создает перспективу для препарата и при лечении ИГИ, в том числе для дээскалационной терапии [17], тем более, что в эксперименте ибрексафунгерп продемонстрировал эффективность при диссеминированном кандидозе [18], а также потенциальную возможность применения для профилактики пневмоцистной пневмонии [19]. В отношении *Candida* spp. препарат проявляет фунгицидное, в отношении *Aspergillus* spp. – фунгистатическое действие, которое, однако, значительно превосходит активность АмВ и вориконазола (МПК 0,125, 8 и 2 мкг/мл, соответственно), что, по мнению ряда экспертов, дает основание говорить о возможном использовании ибрексафунгерпа как для моно-, так и для комбинированной терапии инвазивного аспергиллеза [20].

Материалы, представленные 12 лабораториями в рамках Европейского исследования в отношении 456 изолятов кандид, включая *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. auris* позволили высоко оценить конкурентные возможности ибрексафунгерпа в сравнении с азолами и эхинокандинами [21]. Эта позиция согласуется с результатами промежуточного анализа данных многоцентрового открытого исследования 3 фазы FURI, проводимого в настоящее время (критерии эффективности – суммарная

оценка ответа на лечение, частота рецидивирования инфекции, выживаемость к дням 42 и 84 наблюдения), которые подтвердили достаточно высокую эффективность ибрексафунгерпа, в том числе, у пациентов с инвазивным кандидозом и различными формами аспергиллеза [22].

В настоящее время также продолжают другие исследования ибрексафунгерпа – CARES (3 фаза, ИГИ, вызванные *C. auris*) и SCYNERGIA (2 фаза, комбинированная терапия с вориконазолом при инвазивном аспергиллезе) [14]. Несмотря на то, что некоторые исследования небольшие по числу включенных участников [23], они помогут определить его место при ИГИ, в частности, в связи с возможностью приема препарата внутрь, сократить время пребывания в стационаре и снизить затраты на госпитализацию за счет активного внедрения ступенчатой терапии [3].

Фосманогепикс

Фосманогепикс – первый препарат в своем классе, основан на малых молекулах и является пролекарством. Активное вещество – маногепикс, мишенью которого является фермент Gwt1 (инозитолацилтрансфераза), ответственный за ковалентное связывание маннопротеинов с клеточной стенкой грибов, что поддерживает целостность ее структуры. Аналогичный фермент человека при этом не подавляется [24]. Патогенная роль комплекса маннопротеин-гликозилфосфатидилинозитол (GPI) заключается в облегчении прикрепления клетки гриба к клеткам хозяина. Фосманогепикс нарушает созревание GPI-связанных белков, при этом подавляется синтез многих факторов вирулентности, формирование гиф и биопленок, что характеризуется как «плеотропный» эффект [3, 13, 25].

Спектр действия включает дрожжевые (кандиды, в том числе устойчивые изоляты *C. auris* и *C. glabrata*, криптококк) и мицелиальные грибы, включая азол-резистентные *A. fumigatus*, *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Lomentospora prolificans*, Mucorales и целый ряд других патогенов [26]. В рамках международной наблюдательной программы, включившей около 1500 штаммов, на основании показателей минимальной ингибирующей (МПК₉₀) и минимальной эффективной (МЭК₉₀) концентраций, фосманогепикс оказался в 8–64 раз активнее в отношении штаммов как *Candida* spp., так и *Aspergillus* spp., в сравнении с традиционными эхинокандинами и триазолами [27].

К настоящему времени анализируются результаты недавно завершеного многоцентрового открытого исследования APEx, где фосманогепикс использовали в лечении инвазивного кандидоза и кандидемии, вызванных *C. auris* у взрослых пациентов при ограниченных возможностях применения других препаратов (курс 42 дня с последующим месячным периодом наблюдения) [28]. Исследование 2 фазы AEGIS для оценки возможной роли фосманогепикса в терапии инвазивного аспергиллеза и таких относительно редких инфекций как фузариоз и мукормикоз в сравнении со стандарт-

ным лечением (оценка характера клинического течения и летальности к концу курса лечения или к дню 42, а также летальности от всех причин – к дню 84) было досрочно прекращено спонсором. Исследование AEGIS планировалось провести в двух параллельных когортах: в когорту А вошли участники с мицелиальными ИГИ, а в исследовательскую когорту В планировалось включить участников с инвазивным аспергиллезом, у которых был COVID-19 или грипп А/В. В когорту В не было включено ни одного участника и, следовательно, данные по когорте В отсутствуют [29]. Отметим, что в недавнем эксперименте комбинация липосомального АмВ и фосманогепикса при упомянутых нозологиях оказалась более эффективной, чем монотерапия каждым из компонентов [30]. Следует привести результаты исследования 2 фазы, где фосманогепикс использовался в качестве терапии первой линии у пациентов с кандидемией без нейтропении. Терапевтическая эффективность (два подряд отрицательных культуральных исследования крови; пациент жив на момент завершения исследуемой терапии; не было применения других системных ППП) составила 80% (16/20), процент пациентов с терапевтической эффективностью к неделям 2 и 4 после завершения терапии – по 60%; совокупная выживаемость к дню 30 – 85%, доля пациентов с НЯ на фоне терапии – 95,2%, при этом серьезные НЯ были отмечены у 43% [31].

Олорофим

Еще одним перспективным ППП является олорофим – первый представитель нового класса оротоминов. Олорофим обратимо ингибирует фермент дигидрооротатдегидрогеназу, который участвует в биосинтезе пириимидина, что ведет к потере уридин-моно- и трифосфата и, как следствие, блокаде синтеза ключевых нуклеотидов (цитозин, тимин, урацил) с нарушением репликации нуклеиновых кислот, метаболизма и последующим лизисом клетки [32]. На аналогичный фермент у человека влияние практически отсутствует [4], что обуславливает хороший профиль его безопасности [6]. Разработаны пероральная, внутривенная (доклиническая фаза) и ингаляционная (доклиническая фаза) формы олорофима; первая считается приоритетной [5]. Олорофим является уникальным антимикотиком, у которого нет активности в отношении грибов рода *Candida*, но который обладает высокой активностью против изолятов дикого типа и азолорезистентных изолятов *Aspergillus* spp. и редких полирезистентных видов (*A. lentulus*, *A. calidoustus* и др.). Он активен против *Scedosporium* spp. (МПК₅₀/МПК₉₀ 0,06/0,25 мг/л) и *L. prolificans* (МПК₅₀/МПК₉₀ 0,12/0,2 мг/л), диморфных грибов (*Coccidioides* spp., *Sporothrix* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*), но обладает вариабельной активностью против *Fusarium* spp., при этом у него нет активности против Mucorales, *Alternaria* spp., *Exophiala* spp. [13]. Инвазивный аспергиллез представляется наиболее вероятным показанием для применения [33], в связи с чем Европейское медицинское агентство присвоило ему ста-

тус «орфанного препарата» для использования при этой нозологии [34]. Кроме того, сильной стороной представляется хорошее проникновение в ткани, при этом в эксперименте отмечена высокая эффективность при кокцидиомикозе центральной нервной системы, что, видимо, стало основанием для присвоения FDA опелконазолу статуса препарата «прорыва» для лечения этой патологии при рефрактерности к стандартным курсам терапии [3, 35]. При этом дальнейшие систематические исследования продолжаются, в частности, FORMULA-OLS – для оценки эффективности олорофима при устойчивых инвазивных микозах (азолорезистентный аспергиллез, сцедоспориоз, ломентоспориоз и ряд более редко встречающихся ИГИ) у пациентов с отсутствием терапевтических альтернатив [6]. Промежуточные результаты по первым 100 участникам показали полный и частичный ответ на день 42 у 44% с летальностью по всем причинам на уровне 15% [36].

Опелконазол

Активно обсуждаются также способы повышения эффективности ППП с традиционными свойствами за счет создания лекарственных форм для новых путей доставки и наиболее привлекательным с этой точки зрения является препарат из класса триазолов опелконазол.

Опелконазол разрабатывался как ППП для ингаляционного введения с помощью небулайзера с целью создания высоких концентраций в легких, в первую очередь, при аспергиллезе легких без диссеминации у иммунокомпетентных пациентов. Механизм действия аналогичен другим представителям этого класса – блокада синтеза ланостерол-14 α -деметилазы. *In vitro* препарат продемонстрировал более высокую активность в сравнении с поза-, итра- и вориконазолом в отношении 96 изолятов *A. fumigatus*, включавших в том числе азолорезистентные изоляты [37, 38]. Особые физико-химические параметры опелконазола (большая доля липофильных компонентов, микронизированные частицы) способствуют созданию высокой концентрации, длительной задержке в легких за счет медленной абсорбции и, как результат,

низкой концентрации в плазме, других органах и тканях [39] и дают основание для прогноза о высокой целесообразности использования, в частности при сочетании легочного аспергиллеза с COVID-19 [40].

«Энкохлеированный» амфотерицин В

АмВ, включая достаточно давно разработанные липидные формы, остается во многом краеугольным камнем лечения широкого спектра инвазивных микозов, включая инвазивный аспергиллез и мукомикоз, развитие которых, в частности, провоцирует иммуносупрессивная терапия и острый респираторный дистресс-синдром у пациентов с COVID-19 [41, 42], а также криптококковый менингит, в том числе у ВИЧ-инфицированных пациентов [43]. Его применение, однако, лимитировано риском развития нефротоксичности, инфузионными реакциями, а также отсутствием форм для применения внутрь [5].

Именно последнее ограничение пытаются преодолеть с помощью разработки «энкохлеированного» комплекса АмВ. Термин «энкохлеация» подразумевает погружение АмВ (или других препаратов) в особую оболочку – фосфолипидный бислой, осажденный двухвалентными катионами с образованием многослойной структуры, свернутой по спирали (в форме улитки) без внутреннего водного пространства. Эта структура защищает молекулу АмВ, и позволяет использовать препарат перорально. При взаимодействии этой структуры с клетками-мишенями АмВ легко высвобождается в присутствии низких внутриклеточных концентраций кальция, хорошо проникает в макрофаги [4, 44, 45]. В настоящее время проходят исследования (2 фаза) клинической эффективности как при неинвазивных формах кандидоза [46], так и при криптококковом менингите (EnACT) [47].

Таким образом, принимая во внимание приведенные данные, есть основания полагать, что перечисленные препараты в недалеком будущем пополнят арсенал средств борьбы с растущей угрозой ИГИ в условиях все более актуальной проблемы вторичной резистентности и выбора доступных антимикотиков в целом.

Литература

1. Fisher M.C., Alastruey-Izquierdo A., Berman J., Bicanic T., Bignell E.M., Bowyer P., et al. Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20:557-571. DOI: 10.1038/s41579-022-00720-1
2. Logan A., Wolfe A., Williamson J.C. Antifungal resistance and the role of new therapeutic agents. *Curr Infect Dis Rep.* 2022;24(9):105-116. DOI: 10.1007/s11908-022-00782-5
3. Hoenigl M., Sprute R., Egger M., Arastehfar A., Cornely O.A., Krause R., et al. The antifungal pipeline: fosmanogepix, ibrexafungerp, olorofim, opelconazole, and rezafungin. *Drugs.* 2021;81(15):1703-1729. DOI: 10.1007/s40265-021-01611-0
4. Van Daele R., Spriet I., Wauters J., Maertens J., Mercier T., Van Hecke S., Brüggemann R. Antifungal drugs: what brings the future? *Med Mycol.* 2019;57:S328-S343. DOI: 10.1093/mmy/myz012
5. Gintjee T.J., Donnelley M.A., Thompson G.R. III. Aspiring antifungals: review of current antifungal pipeline developments. *J Fungi.* 2020;6(1):28. DOI: 10.3390/jof6010028
6. Rauseo A.M., Coler-Reilly A., Larson L., Spec A. Hope on the horizon: novel fungal treatments in development. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(2):ofaa016. DOI: 10.1093/ofid/ofaa016
7. Lamoth F., Lewis R.E., Kontoyannis D.P. Investigational antifungal agents for invasive mycoses: a clinical

- perspective. *Clin Infect Dis*. 2022;75(3):534-544. DOI: 10.1093/cid/ciab1070
8. Sandison T., Ong V., Lee J., Thye D. Safety and pharmacokinetics of CD101 IV, a novel echinocandin, in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(2):e01627-16. DOI: 10.1128/AAC.01627-16
 9. Garcia-Effron G. Rezafungin – mechanisms of action, susceptibility and resistance: similarities and differences with the other echinocandins. *J Fungi*. 2020;6(4):262. DOI: 10.3390/jof6040262
 10. Thompson G.R. III, Soriano A., Skoutelis A., Vazquez J.A., Honore P.M., Horcajada J.P., et al. Rezafungin versus caspofungin in a phase 2, randomized, double-blind study for the treatment of candidemia and invasive candidiasis: the STRIVE trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e3647-e3655. DOI: 10.1093/cid/ciaa1380
 11. Zhao Y., Perlin S.D. Review of the novel echinocandin antifungal rezafungin: animal studies and clinical data. *J Fungi*. 2020;6(4):192. DOI: 10.3390/jof6040192
 12. Cidara Therapeutics, Inc. Available at: www.cidara.com. Accessed March 2023.
 13. Wiederhold N.P. Pharmacodynamics, mechanisms of action and resistance, and spectrum of activity of new antifungal agents. *J Fungi*. 2022;8(8):857. DOI: 10.3390/jof8080857
 14. Scynexis, Inc. Available at: www.scynexis.com. Accessed March 2023.
 15. Mesquida A., Díaz-García J., Sánchez-Carrillo C., Muñoz P., Escribano P., Guinea J. *In vitro* activity of ibrexafungerp against *Candida* species isolated from blood cultures. Determination of wild-type populations using the EUCAST method. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(1):140.e1-140.e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.09.030
 16. Nunnally N.S., Etienne K.A., Angulo D., Lockhart S.R., Berkow E.L. *In vitro* activity of ibrexafungerp, a novel glucan synthase inhibitor against *Candida glabrata* isolates with *FKS* mutations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(11):e01692-19. DOI: 10.1128/AAC.01692-19
 17. McCarthy M.W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibrexafungerp. *Drugs*. 2022;22(1):9-13. DOI: 10.1007/s40268-021-00376-x
 18. Wring S.A., Randolph R., Park S., Abruzzo G., Chen Q., Flattery A., et al. Preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamic target of SCY-078, a first-in-class orally active antifungal glucan synthesis inhibitor, in murine models of disseminated candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(4):e02068-16. DOI: 10.1128/AAC.02068-16
 19. Barat S.A. Efficacy of ibrexafungerp (formerly SCY-078) in a murine treatment model of *Pneumocystis pneumonia*. Proceedings of the ASM Microbe; San Francisco, CA, USA. June 20-24, 2019.
 20. Ghannoum M., Long L., Larkin E.L., Isham N., Sherif R., Borroto-Esoda K., et al. Evaluation of the antifungal activity of the novel oral glucan synthase inhibitor SCY-078, singly and in combination, for the treatment of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(6):e00244-18. DOI: 10.1128/AAC.00244-18
 21. Quindós G., Miranda-Cadena K., San-Millán R., Borroto-Esoda K., Cantón E., Linares-Sicilia M.J., et al. *In vitro* antifungal activity of ibrexafungerp (SCY-078) against contemporary blood isolates from medically relevant species of *Candida*: A European study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:906563. DOI: 10.3389/fcimb.2022.906563
 22. Pappas P.G. Oral ibrexafungerp outcomes by fungal disease in patients from an interim analysis of a phase 3 open-label study (FURI). *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(Suppl. 1):S73-S74. DOI: 10.1093/ofid/ofab466.123
 23. Spec A., Pullman J., Thompson G.R. III, Powderly W.G., Tobin E.H., Vazquez J., et al. MSG-10: a phase 2 study of oral ibrexafungerp (SCY-078) following initial echinocandin therapy in non-neutropenic patients with invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:3056-3062. DOI: 10.1093/jac/dkz277
 24. Hata K., Horii T., Miyazaki M., Watanabe N.A., Okubo M., Sonoda J., et al. Efficacy of oral E1210, a new broad-spectrum antifungal with a novel mechanism of action, in murine models of candidiasis, aspergillosis, and fusariosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(10):4543-4551. DOI: 10.1128/AAC.00366-11
 25. Shaw K.J., Ibrahim A.S. Fosmanogepix: a review of the first-in-class broad spectrum agent for the treatment of invasive fungal infections. *J Fungi*. 2020;6(4):239. DOI: 10.3390/jof6040239
 26. Pfaller M.A., Huband M.D., Flamm R.K., Bien P.A., Castanheira M. *In vitro* activity of APX001A (manogepix) and comparator agents against 1,706 fungal isolates collected during an international surveillance program in 2017. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(8):e00840-19. DOI: 10.1128/AAC.00840-19
 27. Pfaller M.A., Huband M.D., Rhomberg P.R., Bien P.A., Castanheira M. Activities of manogepix and comparators against 1,435 recent fungal isolates collected during an international surveillance program (2020). *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(11):e0102822. DOI: 10.1128/aac.01028-22
 28. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04148287>. Accessed March 2023.
 29. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04240886>. Accessed March 2023.
 30. Gebremariam T., Gu Y., Alkhazraji S., Youssef E., Shaw K.J., Ibrahim A.S. The combination treatment of fosmanogepix and liposomal amphotericin B is superior to monotherapy in treating experimental invasive mold infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66:e0038022. DOI: 10.1128/aac.00380-22
 31. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03604705>. Accessed March 2023.
 32. du Pre S., Birch M., Law D., Beckmann N., Sibley G.E.M., Bromley M.J., et al. The dynamic influence of olorofim (F901318) on the cell morphology and organization of living cells of *Aspergillus fumigatus*. *J Fungi*. 2020;6:47. DOI: 10.3390/jof6020047
 33. Thyssen Astvad K.M., Jørgensen K.M., Hare R.K., Datcu R., Arendrup M.C. Olorofim susceptibility testing of 1,423 Danish mold isolates obtained in 2018-2019 confirms uniform and broad-spectrum activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(1):e01527-20. DOI: 10.1128/AAC.01527-20
 34. European Medicines Agency. Available at: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-16-1738. Accessed March 2023.
 35. F2G, Inc. Available at: https://f2g.com//press_releases. Accessed March 2023.
 36. Maertens J., Verweij P.E., Lanuza E.F., Harvey E.L., Dane A.,

- Zinzi D., et al. Olorofim for the treatment of invasive mould infections in patients with limited or no treatment options: comparison of interim results from a Phase 2B open-label study with outcomes in historical control populations (NCT03583164, FORMULA-OLS, Study 32). *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(Suppl. 2):ofac492.063. DOI: 10.1093/ofid/ofac492.063
37. Murray A., Cass L., Ito K., Pagani N., Armstrong-James D., Dalal P., et al. PC945, a novel inhaled antifungal agent, for the treatment of respiratory fungal infections. *J Fungi.* 2020;6(4):373. DOI: 10.3390/jof6040373
38. Colley T., Alanio A., Kelly S.L., Sehra G., Kizawa Y., Warrilow A.G.S., et al. *In vitro* and *in vivo* antifungal profile of a novel and long-acting inhaled azole, PC945, on *Aspergillus fumigatus* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(5):e02280-16. DOI: 10.1128/AAC.02280-16
39. Cass L., Murray A., Davis A., Woodward K., Albayaty M., Ito K., et al. Safety and nonclinical and clinical pharmacokinetics of PC945, a novel inhaled triazole antifungal agent. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9(1):e00690. DOI: 10.1002/prp2.690
40. Hoenigl M. Invasive fungal disease complicating COVID-19: when it rains it pours. *Clin Infect Dis.* 2021;73(7):e1645-e1648. DOI: 10.1093/cid/ciaa1342
41. Arastehfar A., Carvalho A., van de Veerdonk F.L., Jenks J.D., Koehler P., Krause R., et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA): from immunology to treatment. *J Fungi.* 2020;6(2):91. DOI: 10.3390/jof6020091
42. Sharma N., Wani S.N., Behl T., Singh S., Zahoor I., Sehgal A., et al. Focusing COVID-19-associated mucormycosis: a major threat to immunocompromised COVID-19. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2023;30(4):9164-9183. DOI: 10.1007/s11356-022-24032-2
43. Ngan N.T.T., Flower B., Day J.N. Treatment of cryptococcal meningitis: how have we got here and where are we going? *Drugs.* 2022;82(12):1237-1249. DOI: 10.1007/s40265-022-01757-5
44. Matinas BioPharma Holdings, Inc. Available at: www.matinasbiopharma.com/Inc-technology/Inc-platform. Accessed March, 2023.
45. Aigner M., Lass-Flörl C. Encochleated amphotericin B: is the oral availability of amphotericin B finally reached? *J Fungi.* 2020;6(2):66. DOI: 10.3390/jof6020066
46. Kibathi L., Kumar P., Lionakis M., Urban A., Ferre E., McManus M., et al. A phase IIa efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetic (PK) study of encochleated amphotericin B in patients with mucocutaneous (esophageal, oropharyngeal, vulvovaginal) candidiasis who are refractory or intolerant to standard non-intravenous therapies. *Open Forum Infect. Dis.* 2018;5:S435-S436. DOI: 10.1093/ofid/ofy210.1244
47. U.S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct04031833>. Accessed April 22, 2022.