

УДК 615.282.07

Системные антимикотики: состояние и перспективы

А.В. Веселов

НИИ антимикробной терапии, Смоленск, Россия

Инвазивные грибковые инфекции – растущая проблема современной медицины. Распространенность инвазивных грибковых инфекций значительно выросла за последние несколько десятилетий параллельно с увеличением популяции иммунокомпрометированных пациентов. Количество доступных и разрешенных к применению системных антимикотиков на сегодняшний день недостаточно, а прогресс в создании новых препаратов не в полной мере соответствует темпам роста распространен-

ности инвазивных микозов. В статье в краткой форме изложены ключевые моменты применительно к существующим и ожидающимся в скором будущем системным антимикотикам, которые могут помочь практикующему врачу сориентироваться с выбором препаратов в той или иной клинической ситуации.

Ключевые слова: антимикотики, противогрибковая терапия, микозы, инвазивные грибковые инфекции.

Systemic Antimycotics: Key Aspects and Perspectives

A.V. Veselov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Invasive fungal infections are still a growing problem of modern medicine. The prevalence of invasive fungal infections significantly increased during the last few decades concurrently with the increasing number of immunocompromised patients. The number of available and approved systemic antimycotics is not that big, and a progress in the development of new preparations does not complete-

ly conform to the rates of invasive mycoses. In this article an attempt to briefly underline the key aspects regarding current and anticipated systemic antimycotics, in order to help the clinicians to make a correct drug choice in different clinical situations, was made.

Key words: antimycotics, antifungal therapy, mycoses, invasive fungal infections

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) являются реально существующей и растущей проблемой современной медицины. Распространенность ИГИ значительно возросла за последние несколько десятилетий параллельно с увеличением популяции иммунокомпрометированных пациен-

тов. Основными факторами риска развития ИГИ являются: применение цитотоксических препаратов и глюкокортикоидов, приводящих к иммунодефициту; использование инвазивных устройств, включая внутривенные катетеры; ВИЧ-инфекция. Отмечаемый прогресс в создании новых *антимикотиков* (АМ) не в полной мере соответствует темпам роста распространенности ИГИ. Основными лимитирующими факторами являются проблема переносимости системных АМ и развитие резистентности к ним возбудителей ИГИ [1]. Главными послед-

Контактные данные:

Александр Валерьевич Веселов

Тел.: (4812) 61 13 21, 61 13 27

Эл. почта: Alex.Veselov@antibiotic.ru

ствиями проблемы резистентности являются клиническая неэффективность и изменение спектра возбудителей, в частности преобладание не-*albicans* видов грибов рода *Candida* и повышение частоты выделения мицелиальных патогенов у разных категорий пациентов [2].

Грибы рода *Candida* являются четвертым по частоте возбудителем инфекций кровотока в США [3] с показателем атрибутивной летальности, достигающим 40% [4]. Установлено, что частота аспергиллеза в США колеблется от 0,5% у реципиентов аутологичных трансплантатов костного мозга до 3,9% у реципиентов костного мозга от несовместимых доноров, а смертность от инвазивного аспергиллеза за 3-месячный период достигает 53,8 и 84,6% для этих групп пациентов соответственно [5]. Эти показатели еще раз подчеркивают, что в настоящее время необходима разработка и внедрение новых АМ.

В целом разработка новых АМ значительно отстает от прогресса в области создания антибактериальных препаратов. Грибы являются эукариотами и, несмотря на наличие клеточной стенки, по структуре они более приближены к клеткам млекопитающих, нежели к бактериям. Кроме того, грибковые клетки размножаются медленнее бактериальных и, как правило, количественный анализ их затруднен, особенно у мицелиальных грибов, что осложняет адекватную и воспроизводимую оценку эффективности того или иного препарата, особенно новых их представителей.

Существуют три мишени действия АМ: клеточная мембрана (полиены и азолы), клеточная стенка (эхинокандины) и синтез ДНК/РНК (фторпиридины). Следует отметить, что эхинокандины стали первым за последние 20 лет новым классом антимикотиков с уникальным механизмом действия с момента внедрения в клиническую практику азолов для системного применения.

В данной статье сделана попытка выделить ключевые моменты применительно к существующим и ожидающимся в скором будущем системным АМ, которые помогут практическому врачу ориентироваться с выбором препаратов в той или иной клинической ситуации (таблица). Умышленно не рассматриваются такие препараты, как тербинафин и гризеофульвин, применение которых ограничено микозами кожи и ее придатков.

Полиены

Применение обычного **амфотерицина В** (АмВ) на сегодняшний день достаточно ограничено. Однако в тех ситуациях, когда нет других системных антимикотиков (азолы, эхинокандины),

использование обычного АмВ оправдано при большинстве ИГИ, учитывая его широкий спектр активности. Осторожность следует соблюдать у пациентов с почечной недостаточностью и электролитным дисбалансом. Нежелательные явления при применении АмВ включают инфузионную лихорадку, ознобы, нарушения сердечного ритма, гипотензию, респираторный дистресс-синдром, тубулярный ацидоз, почечную недостаточность и анемию. В любом случае у пациентов на терапии обычным АмВ следует четко мониторировать почечную функцию и содержание электролитов сыворотки крови, а также осуществлять профилактику инфузионных реакций перед введением препарата. До появления эхинокандинов и новых азолов АмВ долгое время был «золотым стандартом» антимикотической терапии (получен в 1953 г., в клинической практике – с 1957 г.). Основной причиной была крайне низкая частота развития к нему резистентности, за исключением *Trichosporon beigelii*, *Aspergillus terreus*, *Pseudallescheria boydii*, *Malassezia furfur*, *Fusarium* spp. и *Candida lusitanae* [6, 7].

Липидные формы АмВ (липосомальный АмВ, липидный комплекс АмВ, коллоидная дисперсия АмВ) обладают, безусловно, лучшей переносимостью, однако примерно у 20-40% пациентов может быть также отмечено нарушение почечной функции при длительном применении данных препаратов. В целом, двумя основными показаниями являются плохая переносимость терапии и клиническая неэффективность обычного АмВ, а также необходимость применения в более высоких дозах – до 10 мг/кг в сутки. Предпочтение липидным формам АмВ следует отдать при лечении тяжелых пациентов с почечной недостаточностью (если в распоряжении клинициста нет азолов или эхинокандинов). Липидные формы АмВ создают высокие концентрации в ЦНС, в связи с чем они более предпочтительны при ИГИ с поражением головного мозга (например, при церебральном аспергиллезе). Однако сегодня их вряд ли стоит рассматривать как препараты выбора у пациентов с полиорганной недостаточностью или нарушенной почечной функцией, что связано с наличием эхинокандинов, речь о которых пойдет ниже. Кроме того, липидные формы примерно в 30–60 раз дороже обычного АмВ [8].

Липосомальный нистатин (Nyotran[®], Aronex Pharmaceuticals Inc.) пока находится на стадии доклинических и клинических исследований, несмотря на то что разработка данного препарата проводится уже более 15 лет. Отличиями парентеральной формы нистатина, в частности от АмВ, является его более высокая активность в отноше-

нии *Geotrichum* spp., *Candida glabrata*, *Candida krusei* и *Beauveria* spp. В целом данные по клиническому использованию препарата очень ограничены. Есть информация о клинической эффективности липосомального нистатина при инвазивном аспергиллезе у пациентов с онкологическими заболеваниями, а также фармакокинетические данные, полученные у пациентов с ВИЧ-инфекцией [9–11].

Азолы

Сегодня в нашем распоряжении имеется 5 препаратов данной группы для системного применения: кетоконазол, итраконазол, флуконазол, вориконазол и позаконазол. Реально применяются только 4 из них, за исключением кетоконазола, который в силу ограниченного спектра действия и неприемлемого профиля безопасности практически не используется.

Итраконазол сохраняет свое значение как препарат выбора при дерматомикозах, вызванных как дерматомицетами, так и дрожжевыми грибами рода *Candida*. Определенное значение итраконазол сохраняет при лечении инвазивного аспергиллеза на этапах долечивания и поддерживающей терапии, а также в качестве стартовой терапии в сочетании, например с АмВ, или, что реже, в виде монотерапии у клинически стабильных пациентов с ограниченным процессом. Следует учитывать недостатки итраконазола, прежде всего его переменную биодоступность при приеме внутрь и высокий риск нежелательных лекарственных взаимодействий, учитывая его интенсивный метаболизм в печени [12, 13].

Флуконазол продолжает оставаться препаратом выбора для терапии большинства клинических форм поверхностного и инвазивного кандидоза (у пациентов без нейтропении). На большинство клинически значимых мицелиальных возбудителей флуконазол не действует. Хороший профиль безопасности позволяет применять его у широкого контингента больных, включая пациентов с полиорганной, тяжелой почечной недостаточностью, беременных и детей. Важнейшим ограничивающим фактором является вторичная резистентность к нему грибов рода *Candida*, прежде всего таких видов, как *C. krusei* и *C. glabrata*. В связи с этим, при планировании применения флуконазола желательно определение чувствительности выделенных патогенов, особенно если пациент до этого принимал препараты азолового ряда, а в случае выделения *C. krusei* или *C. glabrata* от применения флуконазола следует воздержаться [14, 15].

Вориконазол является относительно новым препаратом, тем не менее он уже официально зарегистрирован по целому ряду показаний. Прежде

всего, во всем мире вориконазол является препаратом первой линии (выбора) у пациентов с инвазивным аспергиллезом. Он применяется у пациентов с инвазивным кандидозом, включая кандидемию при отсутствии нейтропении. Клинически важной является его высокая активность в отношении *C. krusei*, когда он может выступать как альтернатива флуконазолу. Вориконазол – первый препарат, который получил официальное одобрение для использования у пациентов с фузариозом и сцедоспориозом. Вориконазол может быть эффективнее АмВ при лечении мицелиальных микозов, в частности аспергиллеза [16]. Он обладает достаточно приемлемым профилем переносимости. Осторожность следует соблюдать у пациентов с почечной недостаточностью при применении вориконазола внутривенно, в связи с входящим в состав его внутривенной формы циклодекстрином, оказывающим нефротоксическое действие. Отдельное внимание следует уделить лекарственным взаимодействиям (учитывая метаболизм препарата в печени), прежде всего, абсолютно противопоказанным комбинациям с рифампицином, длительно действующими барбитуратами, карбамазепином, сиролимусом, терфенадином и др. [17, 18].

Позаконазол является новым АМ из группы азолов, который пока не зарегистрирован на российском рынке, но уже имеет одобрение Управления США по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA) для профилактики аспергиллеза и кандидоза у пациентов старше 13 лет, относящихся к группе высокого риска по развитию данных инфекций. Важной особенностью позаконазола является его высокая активность в отношении всех видов грибов рода *Candida*, *Aspergillus* и, что наиболее важно, зигомицет (*Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus* и др.), которые в подавляющем большинстве случаев рефрактерны к терапии всеми существующими АМ. В недавно завершеном открытом сравнительном многоцентровом исследовании была показана возможность применения позаконазола в качестве «терапии спасения» у пациентов с рефрактерным инвазивным аспергиллезом или при непереносимости других АМ. В качестве препаратов сравнения выступали эхинокандины и вориконазол. Позаконазол обладает хорошим профилем переносимости. Пока препарат доступен только в форме для приема внутрь (суспензия) [19–21].

Равуконазол (BMS-207147, Bristol-Myers Squibb) и **альбаконазол** (UR-9825, J. Uriach & Cía. S.A.) в настоящее время находятся на стадии доклинических и клинических исследований, и говорить о потенциальных сроках их появления на рынке и показаниях пока является преждевременным.

В частности, равуконазол исследуется в качестве препарата для профилактики ИГИ у пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга. Равуконазол примерно в 2–4 раза активнее итраконазола и более чем в 40 раз сильнее флуконазола в отношении дрожжей, но активность в отношении *Aspergillus* spp. чуть ниже или приближается к таковой итраконазола. Характерной особенностью является то, что период полувыведения равуконазола превышает 100 ч. Альбаконазол высокоактивен в отношении *Candida* spp. и *Aspergillus* spp., *Paecilomyces* spp. и, что наиболее важно, *Scedosporium prolificans*, что является его ключевой особенностью, так как ни один из существующих АМ не активен, как *in vitro*, так и *in vivo*, в отношении данного возбудителя [22, 23].

Эхинокандины

Появление в 2001 г. первого препарата из группы эхинокандинов – каспофунгина было действительно прорывом в антимикотической терапии, что было связано, прежде всего, с уникальным механизмом его действия.

Каспофунгин прочно занял свои позиции в качестве препарата выбора при большинстве клинических форм инвазивного кандидоза, включая пациентов с нейтропенией, полиорганной недостаточностью и тяжелым нарушением функции почек. Он используется при интраабдоминальных абсцессах, перитоните и инфекциях плевры, вызванных *Candida* spp., а также при кандидозе пищевода. Низкая частота вторичной резистентности и прекрасный профиль переносимости каспофунгина, который в целом характерен для данного класса антимикотиков, позволяют смело применять препарат у перечисленных категорий пациентов. Единственное, с чем можно столкнуться при использовании каспофунгина, это крайне незначительное число лекарственных взаимодействий, а также возможность развития флебитов и лихорадки. Каспофунгин также является препаратом выбора для эмпирической терапии у пациентов с инвазивными микозами. При инвазивном аспергиллезе он применяется в качестве «терапии спасения», так как данных о его применении в качестве АМ первого ряда при данном заболевании пока недостаточно. Еще одной уникальной особенностью каспофунгина является его активность в отношении *Pneumocystis jiroveci*, что, однако, пока не нашло своего практического применения [24–27].

В настоящее время в России готовятся к регистрации два новых эхинокандина: микафунгин и анидулафунгин.

Микафунгин уже в течение достаточно долгого времени применяется в ряде стран при канди-

дозе пищевода и для профилактики кандидозов у реципиентов костного мозга. Есть данные экспериментальных исследований, свидетельствующие о потенциальной возможности применения микафунгина при инвазивном аспергиллезе и ряде других ИГИ, вызванных мицелиальными грибами [28–30]. Сложно выделить индивидуальные особенности микафунгина в сравнении с другими эхинокандинами, как по спектру активности, так и по переносимости препарата.

Анидулафунгин является наиболее молодым представителем данного класса, не имея принципиальных отличий от других его представителей. В настоящее время зарегистрирован по двум показаниям: кандидемия и другие формы инвазивного кандидоза (интраабдоминальный абсцесс, перитонит), а также кандидоз пищевода [31–33]. Потенциальных преимуществ перед двумя другими эхинокандинами не имеет.

Аминокандин (IP 960, ранее HMR3270) – абсолютно новый представитель эхинокандинов, который является продуктом ферментации *Aspergillus sydowi*. Разработан компанией Indevus (Lexington, Massachusetts, США). Обладает широким спектром активности, но который, к сожалению, не включает таких возбудителей, как зигомицеты и *Fusarium* spp. В настоящее время находится на стадии доклинических исследований [34, 35].

Фторпиримидины

Данная группа представлена только **флуцитозин** (**5-фторцитозин**), который, несмотря на то что зарегистрирован на российском рынке, практического распространения, как в нашей стране, так и за рубежом, не получил, прежде всего в связи с достаточно высокой гематотоксичностью и частыми нежелательными лекарственными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта, прежде всего печени. Из-за крайне высокого риска вторичной резистентности используется только в комбинации с флуконазолом или АмВ при криптококковом менингите и тяжелых рефрактерных случаях инвазивного кандидоза, вызванных не-*albicans* видами грибов *Candida* [36].

Заключение

В заключение хотелось бы отметить и подчеркнуть еще раз, что количество доступных и разрешенных к применению системных антимикотиков на сегодняшний день не так велико. Однако своевременно и качественно выполненная микробиологическая диагностика позволяет в определенной степени прогнозировать эффективность или неэффективность того или иного антимикотика.

Системные антимикотики: доступные препараты и ближайшие перспективы

| Препараты | Оригинальный препарат в мире/ в России | Компания-производитель | Год одобрения FDA | Путь введения | Показания (FDA) | Наличие регистрации в РФ |
|-------------------------------------|--|---------------------------------|-------------------|---------------|---|--------------------------|
| Полиены | | | | | | |
| Амфотерицин В | Amphotericin [®] , amphotericine В/ Fungisone [®] , amphotericine В | Pfizer, разные компании | 1957 | в/в | Тяжелые жизнеугрожающие ИГИ: аспергиллез, кандидоз, криптококкоз, бластомикоз, коцидиоидомикоз, гистоплазмоз, зигомикозы, споротрихоз; кожно-слизистый лейшманиоз | Да |
| Коллоидная дисперсия амфотерицина В | Amphotec [®] | Three Rivers, InterMune | 1996 | в/в | Инвазивный аспергиллез у пациентов с почечной недостаточностью, плохой переносимостью или неэффективностью обычного АмВ | Нет |
| Липидный комплекс амфотерицина В | Abelcet [®] /Ampholip [®] | Enzon, Bharat Serums & Vaccines | 1995 | в/в | ИГИ у пациентов с плохой переносимостью или неэффективностью обычного АмВ | Да |
| Липосомальный амфотерицин В | AmBisome [®] /то же | Astellas, Gilead Sciences | 1997 | в/в | Эмпирическая терапия ИГИ у пациентов с фебрильной нейтропенией; криптококковый менингит у пациентов с ВИЧ-инфекцией; рефрактерный инвазивный аспергиллез, кандидоз, криптококкоз или при плохой переносимости обычного АмВ; висцеральный лейшманиоз | Нет |
| Азолы | | | | | | |
| Вориконазол | Vfend [®] /то же | Pfizer | 2002 | в/в, внутрь | Инвазивный аспергиллез; кандидемия у пациентов без нейтропении; диссеминированные инфекции кожи, брюшной полости, почек, желчного пузыря, а также раневая инфекция, вызванные грибами рода <i>Candida</i> ; кандидоз пищевода; тяжелые микозы, вызванные <i>Scedosporium apiosporum</i> и <i>Fusarium</i> spp., у пациентов с неэффективностью или плохой переносимостью другой терапии | Да |
| Итраконазол | Sporanox [®] /Orunga [®] | Janssen, Ortho Biotech | 1992 | в/в, внутрь | Эмпирическая терапия ИГИ у пациентов с фебрильной нейтропенией; легочный и висцеральный бластомикоз; гистоплазмоз, включая хронический легочный, диссеминированный и неменингеальный; аспергиллез у пациентов при неэффективности или непереносимости АмВ | Да |

| | | | | | | |
|---------------|-------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------|--|-----|
| Кетоконазол | Nizoral®/то же | Janssen, McNeil | 1981 | Внутрь | ИГИ: кандидоз, хронический слизисто-кожный кандидоз, оральный кандидоз, бластомикоз, кокцидиомикоз, гистоплазмоз, хромомироз, паракокцидиомикоз; тяжелые дерматофитозы, не отвечающие на местную терапию или пероральную терапию гризеофульвином, или при непереносимости последнего | Да |
| Позаконазол | Noxafil® | Schering-Plough | 2006 | Внутрь | Профилактика аспергиллеза и кандидоза у пациентов старше 13 лет, относящихся к группе высокого риска по развитию данных инфекций (тяжелая иммуносупрессия, реципиенты костного мозга, РТПХ, длительный период нейтропении на фоне химиотерапии) | Нет |
| Флуконазол | Diflucan®/то же | Pfizer | 1990 | В/в, внутрь | Вагинальный кандидоз; орофарингеальный кандидоз, кандидоз пищевода; кандидоз мочевыводящих путей, перитонит, системный кандидоз, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и пневмонию; криптококковый менингит; профилактика кандидоза у пациентов после трансплантации костного мозга на фоне химиотерапии | Да |
| Анидулафунгин | Eraxis® | Pfizer | Эхинокандины 2006 | В/в | Кандидемия и другие формы инвазивного кандидоза (интраабдоминальный абсцесс, перитонит); кандидоз пищевода | Нет |
| Каспофунгин | Sancidas®/то же | MSD | 2001 | В/в | Эмпирическая терапия ИГИ у пациентов с фебрильной нейтропенией; кандидемия и другие формы инвазивного кандидоза (интраабдоминальный абсцесс, перитонит и инфекции плевры); кандидоз пищевода; инвазивный аспергиллез у пациентов при неэффективности или непереносимости другой терапии | Да |
| Микафунгин | Mycamine® | Astellas | 2005 | В/в | Кандидоз пищевода; профилактика кандидозов у реципиентов костного мозга | Нет |
| Флуцитозин | Ancobon®/Ancotil® | Valeant, ICN Pharmaceuticals | Пиримидины 1972 | В/в, внутрь | Рефрактерный инвазивный кандидоз; криптококкоз (менингит и легочные формы) | Да |

Выделение возбудителя, определение патогномичных клинических признаков инфекционного процесса и оценка тяжести состояния пациента являются ключевыми моментами для выбора терапии. Хотелось бы подчеркнуть, что определение чувствительности всех выделенных патогенов, особенно мицелиальных грибов, не является обязательной процедурой, так как вторичная резистентность характерна для ограниченного круга патогенов, а первичная легко предсказуема при условии видовой или, по крайней мере, родовой (в некоторых случаях) идентификации гриба. Кроме того, в настоящее время не существует четких прогностических правил в отношении эффективности противогрибковой терапии, даже при выделении устойчивых к тому или иному препарату штаммов. На основании этого было сформулировано правило «90/60», которое гласит, что только 90% штаммов грибов, чувствительных *in vitro*, клинически отвечают на терапию соответствующим антимикотиком, но до 60% штаммов, устойчивых *in vitro*, «поддаются лечению». Это доказывает, что резистентность штамма *in vitro* не всегда является однозначным прогнозом неэффективности противогрибковой терапии [37].

Азолы продолжают оставаться наиболее развивающейся группой антимикотиков, и появление, в частности такого препарата, как позаконазол, открывает новые возможности терапии зигомикозов. Эхинокандины, пожалуй, ключевой класс пре-

паратов для терапии системного кандидоза, включая применение их у наиболее тяжелых пациентов, когда необходимо немедленное начало терапии до выделения возбудителя. Однако следует отметить, что новые препараты (микафунгин, анидулафунгин) не имеют существенных преимуществ перед первым представителем этой группы – каспофунгином, в связи с чем вряд ли стоит рассматривать их как замену каспофунгину в случае его неэффективности. Применение полиенов следует ограничить теми ситуациями, когда у клинициста действительно не имеется в распоряжении других препаратов, так как использование обычного АмВ небезопасно, а его липидные формы труднодоступны с финансовой точки зрения. Флуцитозин, несмотря на то что одобрен для терапии рефрактерного кандидоза и криптококкоза, по всей видимости, в силу неприемлемого профиля переносимости должен оставаться только препаратом глубокого резерва для комбинированной терапии криптококкового менингита.

Очень вероятно, что в ближайшие 2–3 года мы столкнемся с абсолютно новыми представителями противогрибковых препаратов [38], и не исключено, что возможно появятся и принципиально новые классы АМ. Однако в настоящее время практическому врачу необходимо четко ориентироваться в существующих системных АМ, так как знание их клинической фармакологии является одним из немаловажных составляющих успеха противогрибковой терапии.

Литература

1. Sanglard D., Odds F.C. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:73-85.
2. Nucci M., Marr K.A. Emerging fungal diseases. *Clin Infect Dis* 2005; 41:521-6.
3. Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.M., et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:309-17.
4. Gudlaugsson O., Gillespie S., Lee K., et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1172-7.
5. Morgan J., Wannemuehler K.A., Marr K.A., et al. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective Multicenter surveillance program. *Med Mycol* 2005; 43(Suppl 1):S49-58.
6. Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49(Suppl 1):7-10.
7. Kleinberg M. What is the current and future status of conventional amphotericin B? *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27(Suppl 1):12-6.
8. Dupont B. Overview of the lipid formulations of amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:31-6.
9. Ng A.W., Wasan K.M., Lopez-Berestein G. Development of liposomal polyene antibiotics: an historical perspective. *J Pharm Pharm Sci* 2003; 6:67-83.
10. Krupova Y., Mistrik M., Bojtarova E., et al. Liposomal nystatin (L-NYS) in therapy of pulmonary aspergillosis refractory to conventional amphotericin B in cancer patients. *Support Care Cancer* 2001; 9:209-10.
11. 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.
12. Maertens J., Boogaerts M. The place for itraconazole in treatment. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(Suppl 1): i33-i38.
13. Prentice A.G., Glasmacher A. Making sense of itraconazole pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(Suppl 1):i17-i22.
14. Charlier C., Hart E., Lefort A., et al. Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years? *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:384-410.
15. Pfaller M.A., Diekema D.J., Rinaldi M.G., et al. Results

- from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5848-59.
16. 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.
 17. Keady S., Thacker M. Voriconazole in the treatment of invasive fungal infections. *Intensive Crit Care Nurs* 2005; 21:370-3.
 18. Kulemann V., Bauer M., Graninger W., Joukhadar C. Safety and potential of drug interactions of caspofungin and voriconazole in multimorbid patients. *Pharmacology* 2005; 75:165-78.
 19. Hof H. A new, broad-spectrum azole antifungal: posaconazole – mechanisms of action and resistance, spectrum of activity. *Mycoses* 2006; 49(Suppl 1):2-6.
 20. Notheis G., Tarani L., Costantino F., et al. Posaconazole for treatment of refractory invasive fungal disease. *Mycoses* 2006; 49(Suppl 1):37-41.
 21. Walsh T.J., Raad I., Patterson T.F., et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 44:2-12.
 22. Aperis G., Mylonakis E. Newer triazole antifungal agents: pharmacology, spectrum, clinical efficacy and limitations. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15:579-602.
 23. Available from: <http://clinicaltrials.gov/>.
 24. Letscher-Bru V., Herbrecht R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:513-21.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Singh N., Limaye A.P., Forrest G., et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* 2006; 81:320-6.
 28. Groll A.H., Stergiopoulou T., Roilides E., Walsh T.J. Micafungin: pharmacology, experimental therapeutics and clinical applications. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14:489-509.
 29. Ostrosky-Zeichner L., Kontoyiannis D., Raffalli J., et al. International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:654-61.
 30. Clemons K.V., Stevens D.A. Efficacy of micafungin alone or in combination against experimental pulmonary aspergillosis. *Med Mycol* 2006; 44:69-73.
 31. Cohen-Wolkowicz M., Benjamin D.K. Jr., Steinbach W.J., Smith P.B. Anidulafungin: a new echinocandin for the treatment of fungal infections. *Drugs Today (Barc)* 2006; 42:533-44.
 32. Krause D.S., Simjee A.E., van Rensburg C., et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:770-5.
 33. Krause D.S., Reinhardt J., Vazquez J.A., et al. Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2021-4.
 34. Available from: www.indevus.com.
 35. Ghannoum MA, Isham N. Determination of minimum inhibitory concentration of Aminocandin against yeasts and filamentous fungi. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 4342-4.
 36. Vermes A., Guchelaar H.-J., Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:171-9.
 37. Rex J.H., Pfaller M.A. Has antifungal susceptibility testing come of age? *Clin Infect Dis* 2002; 35:982-9.
 38. Hosoe T., Fukushima K., Takizawa K., et al. A new antifungal macrolide, eushearilide, isolated from *Eupenicillium shearii*. *J Antibiot (Tokyo)* 2006; 59:597-600.