

Анидулафунгин: краткий клинико-фармакологический обзор

А.В. Веселов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Инвазивные грибковые инфекции являются актуальной проблемой современной медицины. Это связано как с расширением популяций затрагиваемых пациентов, так и с ростом числа штаммов патогенных грибов, резистентных к ранее широко применявшимся препаратам для лечения. Наиболее частыми возбудителями инвазивных грибковых инфекций являются представители рода *Candida*. Появление класса эхинокандинов было прорывом в антимикотической терапии, в связи с их высокой активностью в отношении *Candida* spp. и ряда других патогенов, а также уникальным профилем безопасности. Последние рекомендации IDSA и ESCMID по терапии кандидозных инфекций четко указывают на необходимость применения эхинокандинов в качестве препаратов первоочередного выбора при большинстве среднетяжелых или тяжелых клинических форм кандидозных инфек-

ций, а также у пациентов, получавших терапию азолами в анамнезе.

Анидулафунгин – последний после каспифунгина и микафунгина из зарегистрированных на рынке представителей эхинокандинов, продемонстрировавший безопасность, хорошую переносимость и эффективность при терапии инвазивного кандидоза и кандидоза пищевода. Особенно важным является отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий анидулафунгина при его использовании у пациентов, получающих сопутствующую терапию, а также у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью, поскольку у данных категорий пациентов отпадает необходимость в коррекции доз анидулафунгина.

Ключевые слова: анидулафунгин, эхинокандины, кандидоз, противогрибковые препараты.

Anidulafungin: Brief Clinical Pharmacology Review

A.V. Veselov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Invasive fungal infections are an actual problem of the modern medicine. This is due to the widening population of the affected patients and the increasing number of fungal strains that are resistant to the previously extensively used antifungal preparations. *Candida* spp. is the most frequent causative agents of invasive fungal infections. The emergence of echinocandins class was

a breakthrough in the antifungal therapy because of their high activity against *Candida* spp. and some other pathogens, as well as their favorable safety profile. The recent IDSA and ESCMID recommendations in the treatment of *Candida* infections are strictly underline the necessity of the echinocandins administration in the majority of moderate and severe forms of *Candida*

Контактный адрес:

Александр Валерьевич Веселов

Тел.: (4812) 45 06 02

Эл. почта: Alex.Veselov@antibiotic.ru

infections, also in patients with a history of the previous therapy with azoles.

Anidulafungin after caspofungin and micafungin is a last of the registered in the market echinocandins representative, which possess good safety and tolerability profile, also a good efficacy in the therapy of invasive and esophageal candidiasis. The absence of clinically signifi-

cant drugs interactions is especially important in patients with concomitant therapy, also in patients with renal or hepatic impairment as long as there are no requirements of anidulafungin dose adjustment in such categories of patients.

Key words: anidulafungin, echinocandins, candidiasis, antifungal agents.

Введение

Инвазивные грибковые инфекции в настоящее время представляют собой актуальную проблему современной медицины. Это связано как с распространением данных заболеваний на все большее число различных популяций пациентов, так и с появлением все более возрастающего числа штаммов патогенных грибов, резистентных к ранее широко применявшимся препаратам для лечения. Это обуславливает необходимость наличия высокоэффективных и безопасных антимикотиков с возможностью применения у различных категорий пациентов.

Среди патогенных грибов *Candida* spp. являются наиболее частой причиной инвазивных грибковых инфекций у людей, при этом спектр заболеваний варьирует от слизистых форм до тяжелых форм, представленных кандидемией и инвазивным кандидозом [1]. Инвазивные микозы, вызванные грибами рода *Candida*, связаны с высокими показателями смертности, в том числе и у пациентов в ОРИТ [2]. Совокупные показатели смертности у данной категории больных составляют от 40 до 75%, при этом атрибутивная летальность при кандидемии достигает 40% [3]. В целом, примерно половина всех зарегистрированных случаев кандидемии в последние годы вызывается не-*albicans* видами *Candida* [4, 5], и имеется ряд публикаций, данные которых говорят о более плохом прогнозе при выделении этих видов в сравнении со случаями, обусловленными *C. albicans* [6].

Безусловно, в такой ситуации выбор антимикотика становится, с одной стороны, сложным, но, с другой стороны, решение этой проблемы представляется в большинстве ситуаций только одним – назначением препаратов с высокой сохраняющейся активностью в отношении грибов рода *Candida*. И этими препаратами на сегодняшний день являются **эхинокандины**. Последние рекомендации *Американского общества по инфекционным болезням (IDSA)* 2009 года [7] и *Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID)* 2011 года [8] по терапии кандидозных инфекций четко указывают на необходимость

применения эхинокандинов в качестве препаратов выбора при большинстве среднетяжелых или тяжелых клинических форм инфекций, вызванных *Candida* spp., а также у пациентов, получавших терапию азоловыми антимикотиками в анамнезе.

Первым зарегистрированным в 2001 году (в России – в 2003 году) эхинокандином был каспифунгин (МК-0991), который и в настоящее время широко и с успехом применяется для терапии различных форм кандидозных инфекций [9]. В 2005 году (в России – в 2009 году) появился еще один представитель класса эхинокандинов – **микафунгин** (FK463) [10]. Последним в клинической практике из эхинокандинов в 2006 году появился **анидулафунгин** (LY303366), который теперь стал доступен и в России.

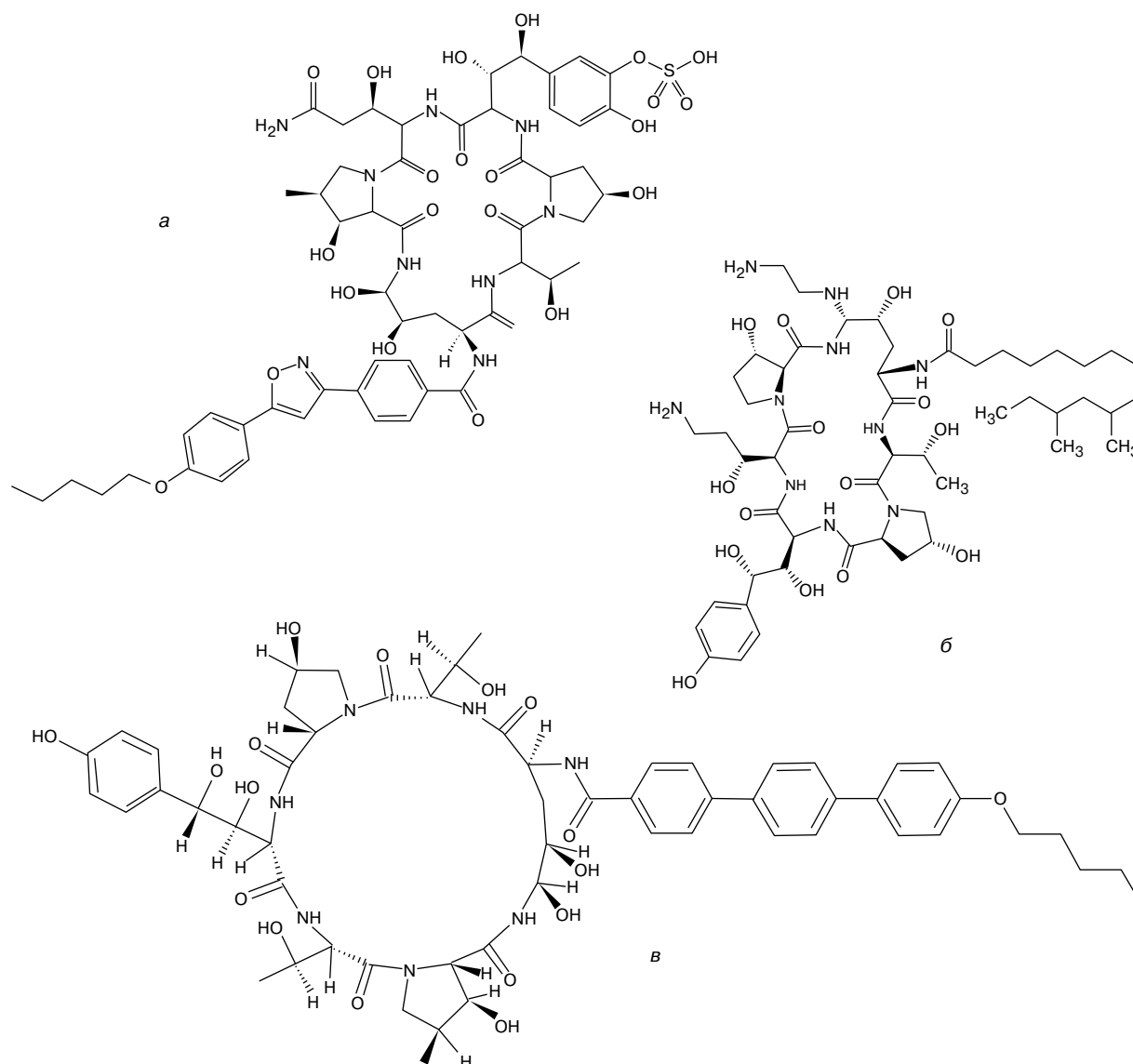
Цель данного обзора – ознакомление специалистов с общей информацией относительно клинико-фармакологических особенностей анидулафунгина и его потенциального места в терапии грибковых инфекций, вызванных, прежде всего, грибами рода *Candida*.

Анидулафунгин: общая характеристика

Эхинокандины являются липопептидными противогрибковыми препаратами и представляют собой производные модифицированных или природных компонентов – *Glarea lozoyensis* (каспифунгин), *Coleophoma empetri* (микафунгин) и *Aspergillus nidulans* (анидулафунгин). Боковые цепи эхинокандинов (см. рисунок) являются ключевыми детерминантами их липофильности и противогрибковой активности в целом [11].

Механизм действия эхинокандинов, в том числе и анидулафунгина, связан с ингибированием фермента 1,3- β -D-глюкансинтетазы клеточной стенки грибов, что является ключевым отличием эхинокандинов от других антимикотиков. Данный фермент отвечает за синтез 1,3- β -D-глюкана – углевода, который необходим для поддержания целостности структуры грибковой клетки [12].

Анидулафунгин – 1-[(4R,5R)-4,5-дигидрокси-N2-[[4 ϵ -ф-(пентокси)[1,1 ϵ :4 ϵ ,1 ϵ -терфенил]-4-ил]карбонил]-L-орнитин] является полусинтетиче-



Химическая структура эхинокандинов
 а – анидулафунгин, б – каспофунгин, в – микафунгин

ским полипептидом, являющимся ферментативным производным *Aspergillus nidulans*, и имеет молекулярную массу 1140,3 Д. Как и другие эхинокандины, анидулафунгин выпускается в лекарственной форме только для внутривенного применения. Более подробную информацию в отношении приготовления раствора и процедуры проведения инфузии можно найти в Инструкции по применению анидулафунгина [13].

Активность анидулафунгина *in vitro*

Как и другие эхинокандины, анидулафунгин обладает высокой фунгицидной активностью в отношении грибов рода *Candida*, включая рези-

стентные к азолам штаммы, и фунгистатической активностью в отношении грибов рода *Aspergillus* [14]. При высокой активности в отношении подавляющего большинства штаммов рода *Candida* отмечена меньшая активность эхинокандинов, включая анидулафунгин, в отношении таких видов, как *C. parapsilosis* и *C. guilliermondii*. Клиническое значение более низкой активности *in vitro* остается до конца невыясненным, принимая во внимание, что клиническая эффективность эхинокандинов при кандидемии *C. parapsilosis* достигает 75%, а показатели смертности в целом являются одними из наиболее низких среди других возбудителей инвазивного кандидоза – примерно 25% [15, 16].

Таблица 1. *In vitro* активность эхинокандинов в отношении штаммов *Candida* spp. [20]

Патоген	МПК _{50/90} , мг/л		
	каспофунгин	микафунгин	анидулафунгин
<i>Candida albicans</i>	0,12 / 0,25	0,03 / 0,06	0,015 / 0,06
<i>C. glabrata</i>	0,25 / 0,25	0,03 / 0,06	0,06 / 0,12
<i>C. parapsilosis</i>	0,5 / 1,0	1,0 / 2,0	2,0 / 2,0
<i>C. tropicalis</i>	0,12 / 0,25	0,06 / 0,06	0,03 / 0,06
<i>C. krusei</i>	0,5 / 0,5	0,12 / 0,25	0,06 / 0,12
<i>C. lusitaniae</i>	0,5 / 0,5	0,12 / 0,25	0,5 / 0,5
<i>C. dubliniensis</i>	0,25 / 0,25	0,06 / 0,12	0,06 / 0,12

Примечание. Определение чувствительности проводилось на основании протокола CLSI M27-A2.

Однако отметим, что есть небольшое число данных, указывающих на более низкие уровни МПК анидулафунгина в отношении *C. parapsilosis* и *C. glabrata* в сравнении с показателями каспофунгина и микафунгина, но клиническое значение этого предстоит еще определить [17-19].

Показатели активности *in vitro* эхинокандинов в отношении грибов рода *Candida* представлены в табл. 1.

Анидулафунгин продемонстрировал высокую активность, в отличие от флуконазола, в отношении клинических штаммов *Candida* spp., образующих биопленки, при этом наиболее часто образование биопленок было отмечено при выделении *C. albicans* (33%), *C. tropicalis* (75%) и *C. parapsilosis* (33%) [21].

Анидулафунгин, как и другие эхинокандины, не активен в отношении *Cryptococcus neoformans* и возбудителей зигомикозов (*Absidia* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и др.).

Фармакокинетика анидулафунгина

Показатели фармакокинетики анидулафунгина являются одними из ключевых характеристик, которые отличают данный препарат от других представителей класса эхинокандинов (табл. 2).

Исследования фармакокинетики анидулафунгина показали низкую и вариабельную абсорбцию при приеме препарата внутрь, что характерно для класса эхинокандинов в целом, в связи с чем анидулафунгин применяется только в форме для внутривенного применения. У здоровых добровольцев анидулафунгин продемонстрировал линейную дозозависимую фармакокинетику с объемом распределения, равным 30–50 л. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составил примерно 24 часа, который является наиболее длительным среди эхинокандинов [22].

В отличие от других эхинокандинов анидулафунгин не подвергается метаболизму в печени, а метаболизируется за счет медленной неферментативной деградации до неактивных метаболитов [23]. Основной продукт метаболизма выводится через желудочно-кишечный тракт, главным образом с желчью.

В исследовании у пациентов с различной степенью печеночной и почечной недостаточности не было обнаружено клинически значимых изменений в фармакокинетическом профиле анидулафунгина в сравнении со здоровыми добровольцами с одинаковой массой тела, возрастом и полом [24]. Статистически значимое снижение пиковой плазменной концентрации и площади под фармакокинетической кривой (ПФК) на 36 и 33% соответственно было отмечено у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью с показателем по Child–Pugh – 10–15 баллов). Однако значения всех фармакокинетических параметров оставались в пределах таковых, полученных у здоровых добровольцев. Снижение отмеченных показателей, по всей видимости, имело место в связи с увеличением объема распределения по причине асцита и отеочно-го синдрома у исследованной популяции пациентов, но в любом случае расценивается как клинически незначимое и не требующее коррекции дозы. Среди пациентов с различной степенью почечной недостаточности, включая терминальную стадию, требующую гемодиализа, не было корреляции клиренса анидулафунгина с клиренсом креатинина. Кроме того, не было обнаружено значимых концентраций анидулафунгина в диализате [25]. На основании этих исследований анидулафунгин не требует коррекции дозировок у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью (включая находящихся на гемодиализе), а также в зависимости от пола или возраста пациента.

Таблица 2. Сравнительные показатели фармакокинетики эхинокандинов

Показатель	Анидулафунгин	Каспофунгин	Микафунгин
Объем распределения, л	33	14	10
Связывание с белками, %	99	96,5	99,5
Метаболизм	Неферментативная деградация	Печень	Печень
$T_{1/2}$, ч	26,5	10	11–17
Нагрузочная доза	Да	Да	Нет
Коррекция дозы при почечной недостаточности	Нет	Нет	Нет
Коррекция дозы при печеночной недостаточности	Нет	Да (среднетяжелая)	Нет
Субстрат для изоферментов цитохрома Р450	Нет	Слабый	Слабый
Категория при беременности	С	С	С
Лекарственные взаимодействия	Нет клинически значимых лекарственных взаимодействий	Лекарственные взаимодействия с циклоспорином, такролимусом, рифампицином и др. индукторами	Лекарственные взаимодействия с сиролимусом, итраконазолом, нифедипином

К настоящему времени исследований, направленных на изучение проникновения анидулафунгина в ткань у человека, не так много. Фармакокинетическое исследование у 20 здоровых добровольцев было проведено с целью оценки проникновения препарата в бронхолегочную систему при совместном применении с вориконазолом внутривенно [26]. Проникновение в жидкость, выстилающую альвеолы, что отражает внеклеточные концентрации, составило 22% от общей концентрации в плазме. Однако проникновение в альвеолярные макрофаги, что отражает внутриклеточные концентрации препарата, достигло показателя, равного 1420%, что почти в 14 раз превышает плазменные концентрации анидулафунгина. Тем не менее, как внеклеточные, так и внутриклеточные концентрации анидулафунгина превышали пороговое значение МПК₉₀ для *Aspergillus* spp. на всем интервале дозирования.

Показатели фармакокинетики анидулафунгина были получены у детей с нейтропенией, имеющих высокий риск развития инвазивных грибковых инфекций. Образцы крови были забраны после введения первой и пятой доз анидулафунгина, равных 0,75-1,5 мг/кг/сутки. Для оценки все дети были разделены на две возрастные группы: от 2 до 11 лет ($n=12$) и от 12 до 17 лет ($n=13$). В обеих группах показатели фармакокинетики анидулафунгина имели дозозависимый характер. Средние равновесные показатели клиренса, объема распределения и периода полувыведения ($T_{1/2}$) составили 0,018 л/ч/кг, 0,54 л/кг и 22,9 ч соответственно, для группы с

более низкой дозой – 0,016 л/ч/кг, 0,43 л/кг и 19,9 ч соответственно. На основании показателей ПФК, дозы, равные 0,75 и 1,5 мг/кг/сут, соответствовали дозам 50 и 100 мг в сутки у взрослых. Обе дозировки имели хорошую переносимость [27].

Лекарственные взаимодействия анидулафунгина

Одним из ключевых отличий анидулафунгина от других представителей эхинокандинов является отсутствие известных клинически значимых лекарственных взаимодействий при совместном использовании с субстратами, индукторами и/или ингибиторами ферментов системы цитохрома Р450. Это связано с отсутствием метаболизма анидулафунгина при участии печеночных ферментов [23].

В табл. 3 перечислены результаты ряда исследований взаимодействий анидулафунгина с препаратами, которые потенциально могут применяться совместно с анидулафунгином.

Клинические исследования анидулафунгина

В настоящее время анидулафунгин одобрен для терапии инвазивного кандидоза и кандидемии, а также кандидоза пищевода. Применение анидулафунгина рекомендовано только у пациентов в возрасте старше 18 лет. В младших возрастных группах анидулафунгин следует применять только в тех ситуациях, когда потенциальная польза превышает возможные риски терапии.

Таблица 3. Результаты исследований потенциальных лекарственных взаимодействий анидулафунгина

Препарат	Результаты исследований
Циклоспорин по 1,25 мг/кг внутрь 2 раза в сутки [28]	Анидулафунгин (200 мг в первый день, затем 100 мг в сутки) применялся у 12 здоровых добровольцев в комбинации с циклоспорином. Было отмечено увеличение равновесной ПФК анидулафунгина на 22%. Показатели фармакокинетики циклоспорина не оценивались. Отдельное исследование <i>in vitro</i> анидулафунгина показало отсутствие его влияния на метаболизм циклоспорина [23]
Вориконазол по 400 мг внутрь 2 раза в сутки в первый день, затем по 200 мг внутрь 2 раза в сутки [29]	17 здоровых добровольцев получали анидулафунгин (200 мг в первый день, затем 100 мг в сутки) в комбинации с вориконазолом. Равновесные C_{max} и ПФК анидулафунгина и вориконазола не претерпели значимых изменений
Такролимус по 5 мг внутрь однократно [30]	35 здоровых добровольцев получали анидулафунгин (200 мг в первый день, затем 100 мг в сутки) в сочетании с однократной дозой такролимуса. Равновесные C_{max} и ПФК анидулафунгина и такролимуса не претерпели значимых изменений
Липосомальный амфотерицин В [13]	Фармакокинетика анидулафунгина оценивалась у 27 пациентов, которые получали сопутствующую терапию липосомальным амфотерицином В. Показатели фармакокинетики анидулафунгина были сопоставимы с данными, полученными в других исследованиях у пациентов, которые не получали амфотерицин В, что позволило сделать вывод об отсутствии значимых изменений фармакокинетики
Рифампицин [13]	Фармакокинетика анидулафунгина оценивалась у 27 пациентов, получавших сопутствующую терапию рифампицином. Показатели фармакокинетики были сопоставимы с данными, полученными в других исследованиях у пациентов, которые не получали рифампицин, что позволило сделать вывод об отсутствии значимых изменений фармакокинетики анидулафунгина

Как уже отмечалось, анидулафунгин применяется только внутривенно, при этом скорость инфузии не должна превышать 1,1 мг/мин, а минимальная продолжительность инфузии должна составлять 90 мин. При кандидемии и инвазивном кандидозе в первые сутки анидулафунгин вводят однократно в дозе 200 мг, а в последующие дни – в дозе 100 мг в сутки. Сроки терапии зависят от клинического ответа пациента, но должны составлять не менее 14 дней после исчезновения симптомов инфекции и эрадикации возбудителя. При кандидозе пищевода в первые сутки анидулафунгин вводят однократно в дозе 100 мг, а в последующие дни – в дозе 50 мг в сутки. Продолжительность лечения зависит от клинического ответа пациента и составляет, как минимум, 14 дней, и не менее 7 дней после исчезновения симптомов инфекции [13].

Кандидемия и инвазивный кандидоз. D.S. Krause и соавт. провели рандомизированное клиническое исследование II фазы с использованием диапазона доз анидулафунгина при лечении инвазивных форм инфекций, вызванных *Candida* spp. [31]. Всего 123 взрослых пациента были рандомизированы в одну из трех групп с различными дозировками анидулафунгина (50, 75 и 100 мг) при лечении инвазивного кандидоза/кандидемии. Продолжительность терапии составляла 2 недели после исчезновения или улучшения всех признаков и симптомов. Основным критерий эффективности оценивался на

визите последующего наблюдения через 2 недели после окончания периода лечения и включал оценку совокупной эффективности (клиническая и микробиологическая эффективность). Под клинической эффективностью понималось исчезновение признаков и симптомов инфекции (выздоровление) или значимое улучшение признаков и симптомов (улучшение). Микробиологическая эффективность определялась как отрицательный результат культурального исследования биологического материала, взятого из стерильных в норме биосубстратов, из которых изначально были выделены грибы рода *Candida* (эрадикация), или невозможность получить биологический образец для культурального исследования у пациента с клинической эффективностью (предположительная эрадикация). Вторичные критерии оценки эффективности включали совокупную эффективность после завершения терапии, а также клинический и микробиологический ответы в конце периода терапии и на визитах последующего наблюдения.

У пациентов во всех группах терапии были отмечены высокие показатели ответа, однако как совокупный, так и клинический, и микробиологический ответы имели тенденцию к более высоким показателям в группах больших дозировок (84, 90 и 89% в группах, получавших 50, 75 и 100 мг соответственно). Показатели эффективности в периоде последующего наблюдения были чуть ниже, но

с той же тенденцией к более высоким значениям в группах больших дозировок (72, 85 и 83% в группах, получавших 50, 75 и 100 мг соответственно). Показатель микробиологической эффективности в конце терапии и на визите последующего наблюдения был также выше в группах терапии с большими дозировками анидулафунгина. Хотя пациенты, рандомизированные в группы с большими дозами имели более высокие показатели по АРАСНЕ II на исходном визите, данные пациенты показали наиболее высокий ответ для анидулафунгина. Переносимость терапии анидулафунгином была хорошей во всех группах (нежелательные явления наблюдались примерно у 5% пациентов в каждой из групп терапии).

На основании полученных результатов исследования по ранжированию доз М.А. Pfaller и соавт. предприняли попытку установить взаимосвязь между показателями чувствительности *Candida* spp. и уровнями эрадикации среди различных видов *Candida* и режимов дозирования анидулафунгина [32]. Результаты указали на недостаточную корреляцию показателей *in vitro* – *in vivo*, что, скорее всего, было обусловлено небольшим количеством штаммов в исследовании. Культуры крови исследовались исходно, во время терапии и на визите последующего наблюдения, а также при появлении клинических показаний. У 94% пациентов имела место кандидемия и только у 10% была выделена *Candida* spp. из стерильного в норме биосубстрата. У всех исходно выделенных штаммов *Candida* ($n=127$) у пациентов, которые получали анидулафунгин, была определена чувствительность к анидулафунгину, флуконазолу, вориконазолу, амфотерицину В и каспофунгину. Совокупная медиана МПК анидулафунгина составила 0,25 мг/л. Уровни эрадикации *Candida* spp. у 68 доступных для оценки пациентов показали дозозависимые тенденции среди 3 групп терапии, в которых исходный патоген был эрадицирован у 61 из 73 пациентов, и у большинства из них ($n=49$) это было подтверждено отрицательными результатами культурального исследования крови.

Ключевым исследованием анидулафунгина, на основании результатов которого анидулафунгин, наряду с другими эхинокандинами, прочно занял одно из ведущих мест в терапии кандидемии и инвазивного кандидоза, было рандомизированное, многоцентровое, двойное-слепое исследование «не меньшей эффективности» внутривенной терапии анидулафунгином (нагрузочная доза 200 мг в сутки в первый день, затем поддерживающая доза 100 мг в сутки) в сравнении с внутривенной терапией флуконазолом (нагрузочная доза 800 мг в сутки

в первый день, затем поддерживающая доза 400 мг в сутки) для терапии инвазивного кандидоза, которое было проведено А.С. Reboli и соавт. [33]. Исследуемые препараты применялись в течение 14–42 дней и, как минимум, в течение 14 дней после получения отрицательного результата культурального исследования крови. По решению исследователя, все пациенты могли быть переведены на пероральную терапию флуконазолом (400 мг в сутки) после, как минимум, 10 дней внутривенной терапии. Исследование изначально было спланировано для оценки «не меньшей эффективности» анидулафунгина в сравнении с флуконазолом, однако двухэтапная статистическая оценка результатов также включала попытку определения превосходства анидулафунгина над флуконазолом.

Из 261 включенного в исследование пациента 245 (127 – в группе анидулафунгина и 118 – в группе флуконазола) были доступны для оценки эффективности в модифицированной ИТТ¹ (МИТТ) популяции. Совокупная эффективность в конце периода внутривенной терапии была достигнута у 96 из 127 (75,6%) пациентов в группе анидулафунгина и у 71 из 118 (60,2%) пациентов в группе флуконазола (различие 15,4%; 95% ДИ 3,9–27). Это указывает на достижение заранее установленных критериев «не меньшей эффективности» для анидулафунгина в сравнении с флуконазолом. Так как доверительный интервал для различия между двумя группами терапии не включал нулевое значение, результаты также показывают превосходство анидулафунгина над препаратом сравнения ($p=0,01$). Среди пациентов с кандидемией (89%) в конце периода терапии благоприятный ответ был отмечен у 88 из 116 (75,9%) в группе анидулафунгина и у 63 из 103 (61,2%) в группе флуконазола (95% ДИ 2,5–26,9; $p=0,02$). У пациентов с другими формами кандидемии благоприятный ответ был также более высоким в группе анидулафунгина – у 8 из 11 (72,7%) пациентов в сравнении с флуконазолом – у 8 из 15 (53,3%) пациентов. При анализе эффективности между двумя группами терапии на основании показателей по шкале АРАСНЕ II также была обнаружена тенденция к более высоким показателям клинического ответа у пациентов на терапии анидулафунгином в сравнении с пациентами, получавшими флуконазол: АРАСНЕ II ≤ 20 на исходном визите у 82 из 101 (81,2%) в группе анидулафунгина и у 60 из 98 (61,2%) – в группе флуконазола. У пациентов,

¹ ИТТ (intent-to-treat) популяция – популяция, включающая пациентов, получивших, как минимум, одну дозу исследуемого препарата.

патоген у которых был выделен исходно, микробиологическая эффективность была достигнута в 88,1 и 76,2% ($p=0,02$) случаев на терапии анидулафунгином и флуконазолом соответственно. Показатель микробиологической эффективности у пациентов с инфекцией *C. albicans* был равен 95,1% в группе анидулафунгина и 81,4% в группе флуконазола ($p=0,01$). В МИТТ популяции пациентов было отмечено большее число смертельных исходов на терапии флуконазолом – 37 из 118 (31,4%) в сравнении с группой анидулафунгина – 29 из 127 (22,8%), однако различие было статистически незначимым ($p=0,13$). Средний временной промежуток до наступления смерти составил 21 день в группе анидулафунгина и 14 дней в группе флуконазола.

В 2012 году были опубликованы результаты открытого проспективного многоцентрового клинического исследования IIIb фазы, целью которого было оценить эффективность и безопасность анидулафунгина при терапии инвазивного кандидоза и кандидемии у отдельных групп тяжелых пациентов в ОРИТ: после абдоминальных хирургических вмешательств, с солидными опухолями, с почечной/печеночной недостаточностью, после пересадки внутренних органов, с нейтропенией и в возрасте >65 лет. Пациенты получали анидулафунгин (200 мг в первый день, затем 100 мг в сутки), который впоследствии мог быть заменен пероральной терапией флуконазолом или вориконазолом. Совокупный ответ (клинический и микробиологический) был отмечен у 69,5% пациентов (107 из 154) в конце периода всей терапии, у 70,7% (111 из 157) в конце периода внутривенной терапии, у 60,2% (77 из 128) через 2 и у 50,5% (55 из 109) через 6 недель после завершения периода терапии. Значимых различий по совокупному и микробиологическому ответам среди пациентов в ОРИТ отмечено не было. Тем не менее, наиболее высокие показатели как клинической, так и микробиологической эффективности имели место у пациентов с печеночной недостаточностью (72 и 84% соответственно), солидными опухолями (75,6 и 76,2% соответственно) и почечной недостаточностью (75,9 и 78,7% соответственно). Помимо этого, положительный совокупный ответ чаще имел место у пациентов, получавших ступенчатую терапию (85,5%), нежели монотерапию анидулафунгином (60,6%). В зависимости от исходно выделенного патогена совокупная эффективность составила 74,4% в случае *C. albicans*, 68,2% – при *C. glabrata* и 66,7% – при *C. parapsilosis*. Нежелательные явления были отмечены у 15,3% (33 из 216) пациентов, у 4 (1,9%) из которых они были расценены как серьезные [34].

Орофарингеальный кандидоз и кандидоз пищевода. J.A. Vazquez и соавт. провели исследование безопасности и эффективности анидулафунгина при рефрактерном к терапии азоловыми антимикотиками кандидозе слизистых оболочек, под которым подразумевались орофарингеальный кандидоз и/или кандидоз пищевода в пределах 1 месяца после 14-дневной пероральной терапии флуконазолом (200 мг в сутки) или вориконазолом [35]. Из 19 включенных в исследование пациентов у 89% имела место ВИЧ-инфекция; у 18 был орофарингеальный кандидоз, у 12 – кандидоз пищевода и у 11 пациентов были зарегистрированы оба состояния. Пациенты получали внутривенно анидулафунгин в дозе 100 мг в первый день, затем 50 мг в сутки в течение 14 дней, при этом общая продолжительность терапии не превышала 21 день. Оценка в периоде последующего наблюдения проводилась через 10–14 дней после завершения терапии или ранее в случае рецидива или неэффективности терапии. Более половины пациентов (58%) имели как орофарингеальный кандидоз, так и кандидоз пищевода, и у всех в анамнезе была терапия флуконазолом, а у 42% – итраконазолом, до включения в исследование. У 50% пациентов в анамнезе были эпизоды рефрактерного к каспифунгину (12%) и вориконазолу (38%) кандидоза слизистых оболочек. *Candida albicans* был наиболее часто выделяемым видом. К концу исследования клиническая эффективность была отмечена у 17 из 18 пациентов с орофарингеальным кандидозом (94%) и у 11 из 12 пациентов с кандидозом пищевода (92%). Показатель эндоскопической эффективности составил 92% (11 из 12 пациентов). Через 2 недели после завершения терапии только у 47% пациентов имел место сохраненный клинический ответ, что может быть объяснено тяжелой фоновой иммуносупрессией. Наиболее частым нежелательным явлением была гипокалиемия ($n=2$; 11%).

Эффективность, безопасность и переносимость анидулафунгина при кандидозе пищевода были оценены в многоцентровом, рандомизированном, двойном-слепом, двойном-маскированном исследовании «не меньшей эффективности» в сравнении с флуконазолом [36]. Анидулафунгин применялся внутривенно в поддерживающей дозе 50 мг в сутки, которой предшествовала нагрузочная доза, равная 100 мг в сутки, вместе с суточной дозой плацебо внутрь. Флуконазол применялся внутрь в суточной дозе, равной 100 мг, которой предшествовала нагрузочная доза, равная 200 мг, в сочетании с внутривенным введением суточной дозы плацебо. В обеих группах терапия продолжалась в течение 7 дней после исчезновения симптомов, при этом общая продолжитель-

ность терапии составляла 14–21 день. *C. albicans* была выделена у большинства пациентов (>95%) с положительными исходными результатами культурального исследования. Совокупная эффективность, по данным эндоскопического исследования, была достигнута у 97,2% (242 из 249) и 98,8% (252 из 255) пациентов в группе анидулафунгина и флуконазола соответственно, что было подтверждено проведением эндоскопического исследования. Показатели клинической и микробиологической эффективности были одинаковыми в группах терапии анидулафунгином и флуконазолом (98,8 и 99,6 vs. 86,7 и 90,9% соответственно). Различия между группами терапии находились в пределах заранее установленных критериев «не меньшей эффективности».

Следует отметить, что на второй неделе периода последующего наблюдения 462 пациентам было проведено повторное эндоскопическое исследование, по данным которого только у 150 из 233 (64,4%) пациентов, получавших анидулафунгин, имела место ремиссия, в сравнении с 205 из 229 (89,5%) пациентами, получавшими флуконазол, при этом различие было статистически достоверным (95% ДИ –32,5, –17,8; $p < 0,001$). Объяснением данного различия может быть тот факт, что несмотря на то что исследование было двойным-слепым, большее число пациентов, получающих антиретровирусную терапию, было в группе флуконазола, в сравнении с пациентами на терапии анидулафунгином. При отсутствии адекватного восстановления иммунного статуса большинству ВИЧ-положительных пациентов требуются длительные или повторные курсы супрессивной терапии, которые потенциально могли привести к более быстрому разрешению симптомамии. Помимо этого, применявшаяся доза анидулафунгина, по всей видимости, была недостаточной для достижения оптимальной клинической эффективности, в связи с чем текущая одобренная дозировка препарата в два раза превышала применяющуюся в данном исследовании.

Инвазивный аспергиллез. Т. Walsh и соавт. провели открытое несравнительное многоцентровое пилотное исследование, где оценивались эффективность и безопасность комбинированной терапии анидулафунгином (200 мг в первый день, затем 100 мг в сутки) и липосомальным амфотерицином В (до 5 мг/кг/сут) для терапии подтвержденного внелегочного или вероятно подтвержденного легочного инвазивного аспергиллеза [37]. Основной конечной точкой исследования был показатель совокупного ответа (клинический и радиологический) в конце периода терапии в МГТТ популяции пациентов. 30 пациентов получили, как минимум, >1 дозы анидулафунгина и из них 25

пациентов были включены в анализ. Большинство пациентов в исследовании имели вероятный инвазивный аспергиллез легких, а основными локализациями внелегочного аспергиллеза были ЦНС, печень, сердце, кости, синусы и простата. Средняя продолжительность комбинированной терапии составила 22 дня. Совокупный ответ в МГТТ популяции пациентов к концу терапии был равен 28%, а при оценке в периоде последующего наблюдения составил 20%. Клиническая и радиологическая эффективность к концу периода терапии были отмечены у 44 и 28% пациентов соответственно и у 24 и 20% пациентов соответственно – в периоде последующего наблюдения.

К настоящему времени опубликованы результаты рандомизированного двойного-слепого исследования, в котором сравнивалась комбинированная терапия анидулафунгином и вориконазолом с монотерапией вориконазолом у пациентов с инвазивным аспергиллезом в качестве терапии первой линии [38]. В исследование было включено 454 пациента в 93 центрах 24 стран, среди которых 277 пациентов, по мнению Комитета по оценке данных, были расценены как имеющие вероятный или подтвержденный инвазивный аспергиллез. Показатели смертности к 6-й неделе составили 19,3% (26 из 135) в группе комбинированной терапии в сравнении с 27,5% (39 из 142) в группе монотерапии ($p = 0,09$). В post-hoc анализе у 78,7% (218 из 277) пациентов с вероятным инвазивным аспергиллезом, на основании определения галактоманна в бронхоальвеолярном лаваже или сыворотке, смертность к 6-й неделе составила 15,7% (17 из 108) в группе комбинированной терапии и 27,3% (30 из 110) в группе монотерапии. Данное различие было статистически значимым – (95% ДИ –22,69, –0,41; $p < 0,05$). Параметры безопасности не различались между группами терапии.

Безопасность и переносимость анидулафунгина

Профиль безопасности анидулафунгина в настоящее время может быть оценен на основании результатов, полученных в достаточно большой популяции пациентов, которые были включены в проспективные, рандомизированные и сравнительные клинические исследования, а также ретроспективные исследования по оценке эффективности и переносимости анидулафунгина в клинической практике.

В клиническом исследовании III фазы анидулафунгина при неинвазивных формах грибковых инфекций, в частности при кандидозе пищевода, для оценки безопасности и переносимости в груп-

пах терапии анидулафунгина и флуконазола были доступны 300 и 301 пациент соответственно. У 237 из 300 (79%) пациентов, получавших анидулафунгин, и у 226 из 301 (75,1%), получавших флуконазол, было отмечено ≥ 1 нежелательное явление. Нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы у 28 (9,3%) и 36 (12%) пациентов на терапии анидулафунгином и флуконазолом соответственно. Не было зафиксировано нежелательных лекарственных реакций в группе анидулафунгина с частотой $\geq 2\%$. По лабораторным показателям были отмечены незначительные изменения, такие как повышение уровня печеночных трансаминаз в обеих группах терапии, с отсутствием значимых различий между ними (повышение гаммаглутамилтрансферазы – у 4 пациентов в каждой группе, повышение аспартатаминотрансферазы – у 1 пациента в группе анидулафунгина и у 7 пациентов в группе флуконазола, повышение аланинаминотрансферазы – у 3 пациентов в группе флуконазола). Возможные гистаминассоциированные симптомы, включая сыпь, крапивницу, зуд, одышку и гипотензию, были отмечены в группе анидулафунгина, однако данные явления встречались редко, если скорость инфузии не превышала 1,1 мг/мин [36].

Показатели безопасности и переносимости в исследовании анидулафунгина с ранжированием доз при терапии инвазивных форм инфекций, вызванных *Candida spp.* (кандидемия и инвазивный кандидоз), соответствуют результатам предыдущего исследования [31]. Нежелательные лекарственные реакции встречались с частотой ≤ 2 (5%) у пациентов в обеих группах терапии, за исключением гипокалиемии, которая имела место у 4 (10%) пациентов в группе анидулафунгина в дозе 50 мг. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными или не связанными с терапией, были гипотензия (13%), рвота (13%), запор (11%), тошнота (11%) и повышение температуры тела (11%). В целом не было отмечено корреляции между применяемой дозой анидулафунгина и частотой возникновения нежелательных явлений, включая серьезные нежелательные явления. Биохимические исследования крови также не выявили какой-либо связи с применяемыми дозами.

К настоящему времени многоцентровое, рандомизированное, контролируемое, двойное-слепое исследование, проведенное А.С. Reboli и соавт. для оценки эффективности и безопасности анидулафунгина в сравнении с флуконазолом, является крупнейшим клиническим исследованием по числу пациентов, у которых был исследован анидулафунгин [33]. Число нежелательных лекарственных реакций было одинаковым в обеих группах тера-

пии: 59 случаев у 32 пациентов в группе анидулафунгина (24,4%); 64 случая у 33 пациентов (26,4%) в группе флуконазола. Повышенные уровни печеночных трансаминаз отмечались чаще в группе флуконазола в сравнении с группой анидулафунгина: 9 (7,2%) пациентов vs. 2 пациентов (1,5%), со статистически значимым различием в пользу анидулафунгина ($p=0,03$). В каждой из групп было зарегистрировано два серьезных нежелательных явления, связанных с терапией. Число нежелательных явлений, приведших к отмене препарата, составило 27 и 15 при терапии флуконазолом и анидулафунгином соответственно ($p=0,02$).

Среди 86 пациентов с трансплантацией внутренних органов, которые получали анидулафунгин с терапевтической или профилактической целью, ни у одного из них не потребовалось отмены терапии по причине нежелательных явлений. Только у одного пациента имели место признаки нарушения функции печени легкой степени, которые нормализовались без отмены анидулафунгина. В конце периода терапии медиана креатинина сыворотки, уровни АЛТ и АСТ были значимо ниже таковых в начале терапии, в том числе и у пациентов с трансплантацией печени, а также у пациентов с исходно высоким уровнем креатинина сыворотки [39].

При использовании анидулафунгина для терапии инвазивных грибковых инфекций у пациентов с нарушением функции печени и с высокой частотой развития полиорганной недостаточности у 54% из них исходно имели место отклонения в показателях функциональных печеночных тестов, но только у 30% они были отмечены после окончания терапии анидулафунгином. Большинство отклонений в функциональных печеночных тестах было связано с фоновым заболеванием. 38% пациентов умерли в связи с прогрессированием заболевания печени и полиорганной недостаточностью, но ни один из случаев смерти не был связан с грибковыми инфекциями, а также с применением препаратов для их терапии [40].

Заключение

Завершая обзор, по всей видимости, есть смысл попытаться ответить на основной вопрос – есть ли необходимость в появлении анидулафунгина в клинической практике, где на сегодняшний день из группы эхинокандинов уже достаточно давно и эффективно используются каспофунгин и микафунгин? Учитывая примерно одинаковую клиническую эффективность и переносимость при сравнении трех представителей эхинокандинов, в частности при терапии кандидемии и инвазивного

кандидоза, а также принимая во внимание достаточно важные особенности фармакокинетики анидулафунгина, следует ответить «да».

В качестве нового класса препаратов эхинокандины представляют собой незаменимую часть доступной на сегодняшний день противогрибковой терапии. Анидулафунгин является последним из зарегистрированных на рынке представителей этого класса антимикотиков, продемонстрировавший безопасность, хорошую переносимость и эффективность при терапии инвазивного кандидоза и кандидоза пищевода.

Пациенты с онкогематологическими заболеваниями и пациенты в ОРИТ получают колоссальную по объему лекарственную терапию, что в значительной степени повышает риск как лекарственных взаимодействий, так и потенциальной возможности формирования печеночной или почечной недостаточности при использовании некоторых из препаратов. В этой ситуации снижение дозы или отмена антимикотика могут стать причиной увеличения сроков пребывания пациента в стационаре (как наиболее благоприятный исход) или смертельного исхода (в качестве наиболее неблагоприятного). Несмотря на отличную переносимость и высокую эффективность каспофунгина и

микафунгина, следует помнить о потенциальной возможности лекарственных взаимодействий, что является отнюдь не редкой ситуацией, но в которой помощью практическому врачу может с успехом оказать анидулафунгин. Помимо этого, специфический профиль фармакокинетики анидулафунгина может особенно быть полезным при использовании его у пациентов с различной степенью почечной и печеночной недостаточности.

В заключение отметим еще раз, что появление анидулафунгина раскрывает новые возможности для практических врачей в назначении эффективных и безопасных системных антимикотиков, количество которых в настоящее время, увы, не так велико. Учитывая ряд особенностей фармакологии анидулафунгина и имеющиеся клинические данные, не вызывает сомнения, что он займет достойное место среди других препаратов своего класса при лечении инфекций, вызванных грибами рода *Candida*. При других инвазивных микозах, в частности при инвазивном аспергиллезе, его роль потенциальна в качестве препарата для комбинированной терапии, например в сочетании с вориконазолом, при рефрактерных формах инфекции или непереносимости антимикотиков первого ряда.

Литература

1. Pfaller M., Diekema D. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:133-63.
2. Leleu G., Aegerter P., Guidet B., et al. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care* 2002; 17:168-75.
3. Almirante B., Rodríguez D., Park B.J., et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43:1829-35.
4. Pfaller M.A., Diekema D.J., Gibbs D.L., et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: 10.5-year analysis of susceptibilities of noncandidal yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2009; 47:117-23.
5. Pfaller M.A., Castanheira M., Messer S.A., et al. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68:278-83.
6. Dimopoulos G., Ntziora F., Rachiotis G., et al. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg* 2008; 106:523-9.
7. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503-35.
8. ESCMID diagnostic and management guideline for *Candida* disease 2011. Available at www.escmid.org.
9. Merck & Co, INC. Caspofungin (Cancidas) Prescribing Information. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, INC., 2010.
10. Astellas Pharma US, Inc. Micafungin (Mycamine) Prescribing Information. Deerfield, IL: Astellas Pharma US, Inc., 2010.
11. Eschenauer G., Depestel D.D., Carver P.L. Comparison of echinocandin antifungals. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3:71-97.
12. Liu J., Balasubramanian M. 1,3- β -glucan synthase: a use-

- ful target for antifungal drugs. *Curr Drug Tragets Infect Disord* 2001; 1:159-69.
13. Eraxis™ (anidulafungin) for Injection. Prescribing information. Pfizer, New York, NY; 2010.
 14. Kurtz M.B., Heath I.B., Marrinan J., et al. Morphological effects of lipopeptides against *Aspergillus fumigatus* correlate with activities against (1,3)-beta-D-glucan synthase. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1480-9.
 15. Colombo A., Ngai A.L., Bourque M., et al. Caspofungin use in patients with invasive candidiasis caused by common non-albicans *Candida* species: review of the caspofungin database. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1864-71.
 16. Horn D., Neofytos D., Anaissie E.J., et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1695-703.
 17. Ghannoum M.A., Chen A., Buhari M., et al. Differential *in vitro* activity of anidulafungin, caspofungin and micafungin against *Candida parapsilosis* isolates recovered from a burn unit. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:274-9.
 18. Cota J., Carden M., Graybill J.R., et al. *In vitro* pharmacodynamics of anidulafungin and caspofungin against *Candida glabrata* isolates, including strains with decreased caspofungin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:3926-8.
 19. Philip A., Odabasi Z., Rodriguez J., et al. *In vitro* synergy testing of anidulafungin with itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against *Aspergillus* spp. and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3572-4.
 20. Messer S.A., Jones R.N., Moet G.J., Kirby J.T., Castanheira M. Potency of anidulafungin compared to nine other antifungal agents tested against *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., and *Aspergillus* spp.: results from the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *J Clin Microbiol* 2010; 48:2984-7.
 21. Pongracz J., Kristof K. Species distribution, biofilm production, and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates at a university hospital. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl. 3):175. Abstract # P838.
 22. Thye D., Shepherd B., White R.J., et al. Anidulafungin: a phase 1 study to identify the maximum tolerated dose in healthy volunteers (poster 36). Presented at: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents; December 2001, Chicago.
 23. Damle B.D., Dowell J.A., Walsky R.L., et al. *In vitro* and *in vivo* studies to characterize the clearance mechanism and potential cytochrome P450 interactions of anidulafungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1149-56.
 24. Dowell J.A., Stogniew M., Krause D., Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharm* 2007; 47:461-70.
 25. Burkhardt O., Kaever V., Burhenne H., Kielstein J.T. Extended daily dialysis does not affect the pharmacokinetics of anidulafungin. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:282-3.
 26. Crandon J.L., Banevicius M.A., Fang A.F., et al. Bronchopulmonary disposition of intravenous voriconazole and anidulafungin given in combination to healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:5102-7.
 27. Benjamin D.K., Driscoll T., Seibel N.L., et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:632-8.
 28. Dowell J.A., Stogniew M., Krause D., et al. Assessment of the safety and pharmacokinetics of anidulafungin when administered with cyclosporine. *J Clin Pharmacol* 2005; 45:227-33.
 29. Dowell J.A., Schranz J., Baruch A., Foster G. Safety and pharmacokinetics of coadministered voriconazole and anidulafungin. *J Clin Pharmacol* 2005; 45:1373-82.
 30. Dowell J.A., Stogniew M., Krause D., et al. Lack of pharmacokinetic interaction between anidulafungin and tacrolimus. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:305-14.
 31. 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.
 32. Pfaller M.A., Diekema D.J., Boyken L., et al. Effectiveness of anidulafungin in eradicating *Candida* species in invasive candidiasis. *Antimicrob Agent Chemother* 2005; 49:4795-7.
 33. Reboli A.C., Rotstein C., Pappas P.G., et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356:2472-82.
 34. Ruhnke M., Paiva J., Meersseman W., et al. Anidulafungin for the treatment of candidemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:680-7.
 35. Vazquez J.A., Schranz J.A., Clark K., et al. A phase 2, open-label study of the safety and efficacy of intravenous anidulafungin as a treatment for azole-refractory mucosal candidiasis. *J Acqui Immune Defic Syndr* 2008; 48:304-9.
 36. 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.
 37. Walsh T., Herbrecht R., Graham D., et al. Safety and tolerability of combination anidulafungin and liposomal

- amphotericin B for the treatment of invasive aspergillosis (poster). Presented at the 14th Focus on Fungal Infections Conference; 24-26 March 2004; New Orleans, LA.
38. Marr K., Schlamm H., Rottinghaus S., et al. A randomized, double-blind study of combination antifungal therapy with voriconazole and anidulafungin versus voriconazole monotherapy for primary treatment of invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl. s3):713. Abstract # LB2812.
39. Aguado J., Varo E., Usetti P., et al. Safety of anidulafungin in solid organ transplant recipients. *Liver Transpl* 2012; 18:680-5.
40. Verma A., Auzinger G., Kantecki M., et al. Clinical experience with anidulafungin for the treatment of invasive fungal infections in patients with liver dysfunction and high incidence of multi organ failure - a single centre observational study. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl. s3):11. Abstract # O117.