

Aktuální pohled na skupinu antimykotik

doc. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.,
doc. RNDr. Vladimír Buchta, CSc.

V posledních desetiletích se zvyšuje podíl invazivních mykotických infekcí na morbiditě a mortalitě zejména imunoalterovaných pacientů. Paradoxně je tento jev rovněž výsledkem pokroků v medicíně, tj. zavádění moderních chemoterapeutik pro léčbu nádorových onemocnění, dále rozsáhlého používání širokospektrých antibiotik, katetrizace pacientů a transplantačních programů. Dalším přitěžujícím faktorem je pandemie AIDS. Odrazem této situace je v současnosti velmi intenzivní výzkum a vývoj antifungálních látek jak na akademických pracovištích, tak ve velkých farmaceutických firmách. Dnes je k dispozici relativně široká škála antimykotických preparátů různé chemické podstaty, nutno však zdůraznit, že v klinické praxi to platí pouze o lécích proti kožním a slizničním mykotickým infekcím, kdy se jedná převážně o léky k lokální aplikaci. Naproti tomu v terapii systémových mykóz je situace složitější, do roku 2000 bylo k dispozici pouhých šest léčiv, prakticky se využívaly pouze tři entity – amfotericin B, flukonazol a itrakonazol. Zbylé tři se buď již dnes nepoužívají (mikonazol), nebo jsou indikovány jen u kožních a slizničních mykóz (ketokonazol), popř. je jejich použití omezeno na kombinované podání (flucytosin). Přislíbem jsou nová antimykotika ze skupiny modifikovaných azolů (vorikonazol, posakonazol, ravukonazol), a dále deriváty echinokandinů (kaspofungin) a pneumokandinů, v klinickém či preklinickém vývoji je celá řada dalších strukturních typů, které u hub inhibují syntézu peptidů, lipidů a buněčné stěny.
Klíčová slova: antimykotika, vývoj léčiv.

Antifungální látky specificky působí na houbové organismy (kvasinky a vláknité houby). Z přibližně sto tisíc popsaných druhů kvasinek a hub je pro člověka patogenních jen asi tři sta. Škodlivý efekt těchto patogenů spočívá jednak v přímém napadení živé tkáně, dále v produkci mykotoxinů a rovněž v jejich nepřímém působení, např. vyvoláním alergie. V případě mykóz podle místa postižení rozlišujeme povrchové a systémové infekce. Zvláštní pozornost si zasluhuje v posledních několika desetiletích zvyšující se výskyt oportunních onemocnění vyvolaných houbovými patogeny. V USA a v Evropě představují u rizikových skupin 4. až 7. nejčastější etiologii nozokomiálních infekcí. Historický vývoj antifungálních látek je charakterizován několika důležitými kvalitativními skoky, které jsou naznačeny v obrázku 1. Látky s protihoubovým působením mohou být syntetického (azolové deriváty, allylaminové deriváty a flucytosin), přírodního (polyenová antibiotika a griseofulvin) nebo

polosyntetického původu (echinokandinové deriváty) (4,5).

KONVENČNÍ ANTIFUNGÁLNÍ LÉČIVA

Současná paleta antimykotik zahrnuje několik desítek převážně topických prepa-

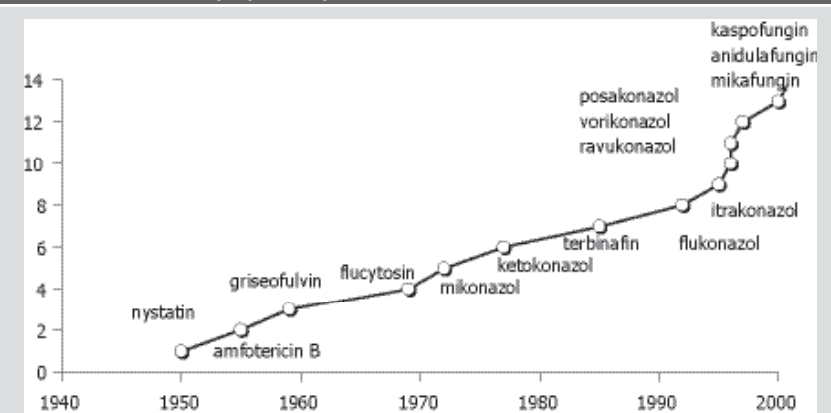
rátů, které, až na výjimky, prakticky všechny v buněčné membráně houbového organismu inhibují syntézu ergosterolu. V klinické praxi dnes jednoznačně dominují azolová chemoterapeutika a polyenové deriváty. Ačkoli první upozornění na fungistatickou aktivitu benzimidazolu pochází z roku 1944, opravdu účinná léčiva ze skupiny azolů máme k dispozici teprve poslední tři desetiletí (4,5).

Azolová chemoterapeutika můžeme rozdělit na deriváty imidazolu a deriváty triazolu. Všechny mají prakticky totožný mechanismus účinku – specifickou inhibici 14- α -demethylasy, tím dochází ke kumulaci methylovaných sterolů, které dále nemohou být zabudovány do membrány. Tato vazba je selektivnější u triazolů než u imidazolů, což má příznivý dopad na výskyt a závažnost nežádoucích účinků (15).

Imidazolové deriváty první generace jsou dodnes hojně využívané v dermatologii a gynekologii, z této skupiny mají v současnosti největší význam *ekonazol* či *klotrimazol*. *Mikonazol* se v 70. letech minulého století pravidelně používal i k terapii systémových mykóz (pouze po intravenózní aplikaci), dnes je tato látka již překonána modernějšími triazolami a již se nevyrábí (4,5). Kvalitativním skokem ve skupině imidazolů byla příprava a uvedení na trh prvního perorálního azolu druhé generace, imidazoldioxolanového derivátu – *ketokonazolu* (obrázek 2). Dodnes má tato látka své stálé místo v dermatologii a gynekologii, ale lze ji využít i k léčbě a profylaxi lehčích forem kandidóz a endemických mykóz. Od 70. let minulého století byla paleta léčiv proti dermatomykózám obohacena o další imidazolová antimykotika, která jsou svým farmakologickým profilem i terapeutickou účinností srovnatelná s první generací přípravků (tabulka 1).

Triazolová antimykotika řadíme do třetí generace azolových derivátů a jejich uve-

Obrázek 1. Půlstoletí vývoje antimykotik



dení na trh znamenalo podstatnou inovaci protihoubové terapie, vzhledem k jejich vyšší specifičnosti vazby na cílovou strukturu a širšímu spektru hub, které efektivně inhibují (1).

Flukonazol (obrázek 2) je fluorovaný derivát s optimální farmakokinetikou vhodnou i pro průnik do CNS, minimem vedlejších účinků a dostupností jak v perorální tak v intravenózní formě. Je lékem volby kvasinových infekcí vyvolaných citlivými kmeny

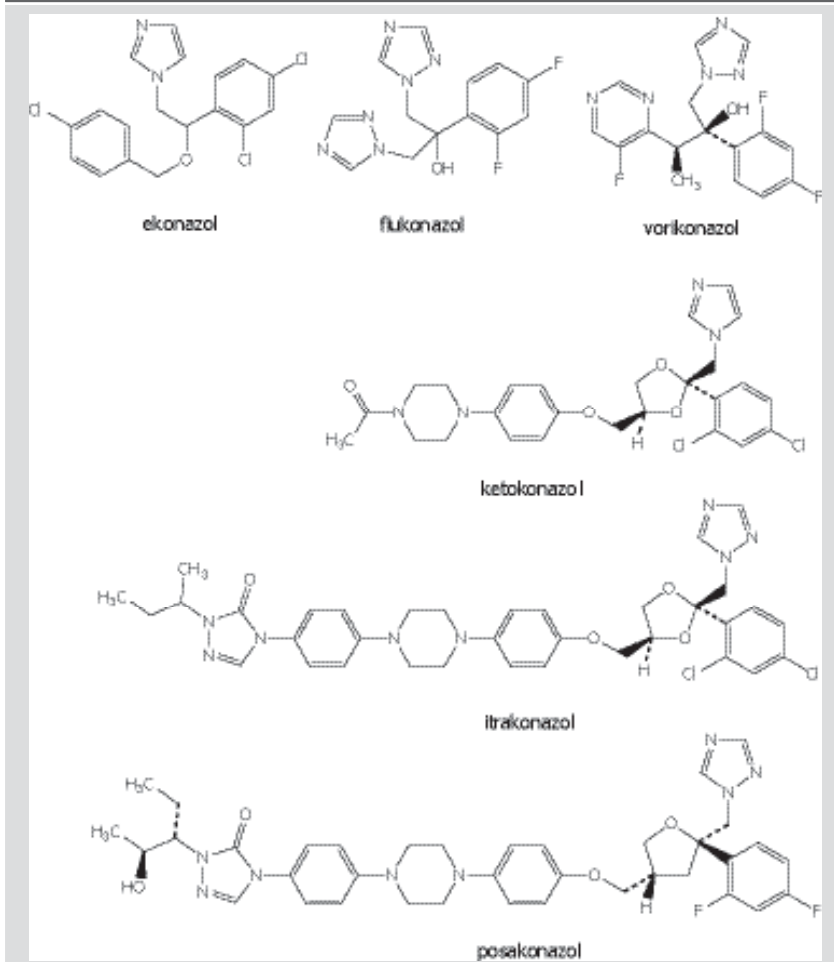
kandid a kryptokoků. Velmi dobrých výsledků dosahuje rovněž v léčbě dermatofytóz a zvláště slizničních infekcí jako je orofaryngeální a vulvovaginální kandidóza. Optimální profil udělal z tohoto antimykotika široce používaný lék, včetně profylaktického podávání. Široké používání flukonazolu sebou nese i riziko vývoje rezistence při dlouhodobém nebo opakovaném podávání, zejména u pacientů s AIDS trpících chronickou orofaryngeální kandidózou (16).

Itrakonazol (obrázek 2) je chlorovaný triazoldioxolanový derivát s velmi širokým spektrem účinku, které zahrnuje většinu kvasinek i vláknitých hub, s výjimkou zygomycetů. To je obzvláště cenné u aspergilózy, kde se může stát alternativou amfotericinu B, i když ne zcela plnohodnotnou. Až donedávna byl itraconazol dostupný jen v perorální formě, v současnosti se dostává na trh rovněž jeho i.v. léčková forma v cyclodextrinu. To by mohlo odstranit nevýhodu itraconazolu spočívající v nestabilní perorální absorpci, která je silně závislá na kyselém prostředí v žaludku. Z tohoto důvodu není vhodné při perorální aplikaci itraconazolu současně podávat např. antacida. Hlavní těžiště itraconazolu leží v léčbě dermatomycóz, včetně onychomycózy, slizničních infekcí, kandidóz neadekvátně reagujících na flukonazol, endemických mykóz a v alternativní léčbě aspergilózy (5).

Vorikonazol (obrázek 2) má na rozdíl od flukonazolu v molekule nahrazený jeden triazolový kruh fluorpyrimidinovým, jeho spektrum účinku se podobá itraconazolu, farmakodynamické a farmakokinetické parametry spíše flukonazolu (17). Do závěrečné klinické fáze zkoušení vstoupily rovněž další dva deriváty triazolu **ravukonazol** a opět triazoldioxolanový zástupce **posakonazol** (obrázek 2). Ravukonazol je širokospektrý derivát flukonazolu s velmi dobrým efektem na kvasinky, včetně k flukonazolu rezistentních kmenů, dále na kryptokoky a řadu vláknitých hub, včetně aspergilů. Posakonazol je hydroxylovaný analog itraconazolu opět s velmi širokým spektrem, zejména pak s vystupňovanou aktivitou proti aspergilům. Navíc má i signifikantní *in vitro* účinek proti zygomycetům. Charakteristickým rysem této skupiny je přítomnost jednoho či dvou triazolových cyklů (jeden kruh může být nahrazen analogickým cyklem, příp. může být vynechán), zajímavým jevem je dále skutečnost, že se osvědčila halogenace benzenových kruhů fluorem, zatímco u imidazolových antimykotik se setkáváme převážně s chlorovanými látkami. Tyto nové triazoly jsou rovněž chirálními sloučeninami a na rozdíl od staršího itraconazolu (používá se racemická směs) se používají jako eutomery (5).

Polyenová antibiotika byla objevena již před padesáti lety. Bylo popsáno více než 60 antifungálně aktivních polyenů, které jsou strukturně příbuzné s antibakteriálními antibiotiky typu makrolidů, pro něž je typický 14-16ti člený kruh (např. erythromycin). Fungicidní efekt těchto antibiotik je podmíněn přítomnos-

Obrázek 2. Struktury nejvýznamnějších syntetických antimykotik ze skupiny azolů



Tabulka 1. Přehled derivátů imidazolu pro lokální použití

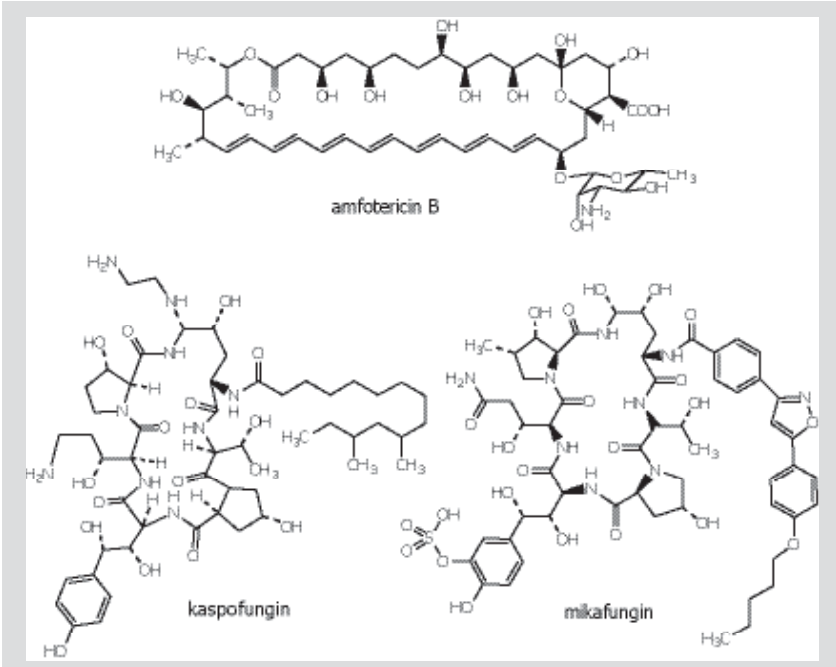
Název látky	Názvy přípravků registrovaných (neregistrovaných) v ČR
klotrimazol	AKNECOLOR crm, pst, CANDIBENE crm., CANESTEN crm.
mikonazol	(DAKTARIN)
ekonazol	PEVARYL crm., pst., liq., spr., lot.
isokonazol	TRAVOGEN crm.
tiokonazol	(VAGISTAT)
ketokonazol	NIZORAL shp., crm.
sulkonazol	(EXELDERM)
bifonazol	MYCOSPOR crm., lot., spr. BIFONAZOL-SL
oxikonazol	MYFUNGAR crm., plv. ads.
fentikonazol	(LOMEXIN)
sertakonazol	(ZALAIN)
flutrimazol	MICETAL crm., gel, spr.
butokonazol	(FEMSTAT)



tí objemnějšího, konkrétně 26–40ti členného makrocyclického laktónového kruhu, který je vytvořený hydrofilním polyhydroxylovým řetězcem a lipofilním „polyenovým“ uhlovodíkovým fragmentem. Podle rozsáhlosti konjugovaného systému dvojných vazeb (chromofor) se skupina rozděluje na tetraeny (nystatin, natamycin), pentaeny, hexaeny a heptaeny (amfotericin B). Makrocyclický kruh vytvoří v houbové plasmatické membráně komplex s ergosterolem („pór“), čímž naruší bariérovou funkci membrány a dojde ke ztrátě sacharidů, bílkovin, nukleotidů a iontů. Hydrofilní část molekuly je doplněna glykosidicky navázaným aminocukrem (mykosamin), a dále obsahuje volnou karboxylovou skupinu. Přesto jsou tato antibiotika téměř nerozpustná ve vodě, navíc jsou málo stabilní (podléhají světlem katalyzované autooxidaci). Mají nejširší spektrum účinnosti ze všech používaných antifungálních látek, zatímco jejich antibakteriální účinek je zanedbatelný. Po perorální aplikaci se nevstřebávají a po parenterálním podání jsou značně toxická (poruchy funkce jater a ledvin, anémie, alergie).

Amfotericin B (obrázek 3) zůstává standardním lékem volby u život ohrožujících mykóz, především aspergilózy, mukormykózy, kryptokokózy a endemických mykóz. Má nejširší spektrum účinku ze známých antimykotik a relevantní fungicidní účinek (tabulka 3). Špatně však proniká přes hematoencefalickou bariéru, a proto se často kombinuje s flucytosinem. Je dostupný v intravenózní formě pro léčbu systémových infekcí, vedle toho existuje i orální suspenze vhodná k selektivní dekontaminaci gastrointestinálního traktu u hluboce imunosuprimovaných pacientů (5, 11). Nevýhodou intravenózní formy je řada závažných nežádoucích účinků, včetně poškození ledvinové funkce. Většina z nich je reverzibilní a jejich nástup a intenzita se dá oddálit, resp. snížit vhodnou premedikací, zejména dostatečným zavedením a přísunem iontů. Komplikacím s nežádoucími účinky se lze účinně vyhnout

Obrázek 3. Struktury nejvýznamnějších antimykotik přírodního či polosyntetického původu



použitím lékových forem amfotericinu B na lipidovém nosiči: liposomálního amfotericinu B (AMBISOME), lipidového komplexu (ABELCET) či koloidní disperze (AMPHOCIL) (9,11). Ačkoliv se tyto lékové formy liší některými detaily hlavně farmakokinetických parametrů, u všech dochází k výraznému poklesu frekvence vedlejších příznaků a toxicity a lze je podávat v několikanásobných dávkách oproti konvenčnímu amfotericinu B. Negativním dopadem jsou vysoké finanční náklady léčby. **Nystatin a natamycin** (syn. pimarin) jsou topicky účinné látky, jejichž těžiště spočívá

v terapii slizničních kvasinkových infekcí, v případě natamycinu rovněž i keratomykóz a otomykóz. Obě lze také použít k selektivní dekontaminaci střevního traktu. V závěrečných fázích klinických studií je vývoj liposomálního nystatinu (NYOTRAN). Touto enkapsulací byla odstraněna vysoká toxicita nystatinu, a to i v relativně vysokých dávkách. Spektrum aktivity odpovídá amfotericinu B a dosavadní klinické zkušenosti naznačují indikaci tohoto preparátu při léčbě neutropenických pacientů s refrakterními formami invazivních mykóz. Nežádoucím účinkům polyenů se lze účinně

Tabulka 2. Přehled ostatních lokálních antimykotik

Název látky	Názvy přípravků registrovaných (neregistrovaných) v ČR
nystatin	FUNGICIDIN Léčiva ung.
natamycin	PIMAFUCIN crm.
naftifin	EXODERIL crm., sol.
terbinafin	BRINAF crm., LAMISIL crm., spr.
amorolfín	LOCERYL crm., lac.
ciklopirox	BATRAFEN crm., lot., lac
butanafin	(MENTAX)
terkonazol	(TERAZOLE)

Tabulka 3. Hlavní indikace u systémových antimykotik (upraveno dle 14)

skupina	polyen	antimetabolit	triazoly			echinokandiny
onemocnění	amfotericin B AMPHOCIL inf.	flucytosin (ANCOTIL tbl. inj.)	itrakonazol SPORANOX cps. inf.	flukonazol DIFLUCAN cps.	vorikonazol VFEND tbl. inf.	kaspofungin CANCIDAS inf.
aspergilóza	+	–	+	–	☑	☑
kandidóza	+	+	+	☑	+	☑
kokcidiomykóza	☑	–	☑	+	+	–
kryptokokóza	☑	+	+	+	+	+
histoplasmóza	☑	–	+	+	+	–
mukormykóza	☑	–	–	–	–	–

☑ lék volby, + účinné léčivo, – neúčinné léčivo

vyhnout nejen zmíněnými technologickými úpravami lékové formy, ale i chemickou modifikací základní struktury polyenů, středem zájmu jsou jednak obměny amfotericinu B či vývoj derivátů **patricinu A** (5, 9, 11).

Allylaminové deriváty jsou synteticky získané látky, které inhibují biosyntézu ergosterolu, avšak na rozdíl od azolových chemoterapeutik v časnější fázi, specifickou vazbou na skvalen epoxidasu (4). Starší **naftifin** (z konce 70. let) je topickým antimykotikem, účinný zejména proti dermatofytům. Další zástupce skupiny **terbinafin** je systémově působící, reverzibilní, nekompetitivní inhibitor skvalen epoxidasy, čímž blokuje biosyntézu sterolů v houbových buňkách. Farmakokinetické vlastnosti limitují klinické použití terbinafinu pouze na infekce kůže a nehtů (tabulka 2), ačkoli *in vitro* má látka velmi široké spektrum účinku. Zvláště terbinafin, podobně jako itraconazol, působí na širokou škálu původců a dosahuje výborných výsledků při léčbě onychomýkóz (7). Hlavní indikace obou léčiv leží v dermatologii. Koncem 90. let byl zaveden benzylaminový derivát **butenafin**, topické antimykotikum (hlavní indikace *tinea pedis*), strukturou a mechanismem účinku příbuzné s allylaminy (5). Jediným zástupcem **morfolinových derivátů** je topicky aplikovatelný **amorolfín** pro léčbu kožních a slizničních infekcí vyvolaných dermatofyty a kvasinkami, včetně onychomýkózy a vulvovaginální kandidózy (4).

Thiokarbamáty dnes patří k překonaným antimykotikům. **Tolciklát** nebo **tolnaftát** působí proti dermatofytům, avšak jejich účinek nedosahuje léčebných parametrů azolových chemoterapeutik. Látky inhibují skvalen epoxidasu, čímž blokují biosyntézu sterolů v houbových buňkách (5). Dalším syntetickým antimykotikem je **N-hydroxypyridonový derivát ciklopirox**. Má široké antimykotické spektrum, proniká dobře do hlubších vrstev kůže a nehtů, na rozdíl od ostatních antifungálních léčiv neovlivňuje biosyntézu sterolů. Mění permeabilitu membrány, čímž narušuje transport bílkovin do nitra buněk. Komparativní výhodou je jeho aktivita proti Gram-pozitivním kokům a protizánětlivý účinek. Účinná látka se v topických přípravcích nachází ve formě soli s olaminem (ciklopirox olamin) (5). Fluorovaný **pyrimidinový derivát flucytosin** byl původně vyvinutý jako antineoplastikum charakteru antimetabolitů nukleových bazí. V houbové buňce (intracelulárně) dochází k jeho konverzi na 5-fluoruracil, který účinkuje jako falešná báze při výstavbě nefunkční

nukleové kyseliny. Dnes se používá jako antifungální léčivo s relativně úzkým spektrem účinku, který zasahuje především kandidy a kryptokoky, částečně i aspergily a některé původce subkutánních mykóz. Flucytosin má velmi dobrou farmakokinetiku, včetně vysokého průniku do CNS, je k dispozici v perorální i intravenózní formě. Hlavním omezením tohoto preparátu je relativně běžný výskyt primární rezistence a rovněž častý a rychlý vývoj sekundární rezistence, proto je v monoterapii kontraindikován. Používá se nejčastěji v kombinaci s amfotericinem B, ale v poslední době i s triazolovými chemoterapeutiky (2,12). Z nejstarších látek lze zmínit **antibiotikum griseofulvin**, který je odvozený od tricyklického grisanu a je produkovaný mikromycetou *Penicillium griseofulvum*. Má úzce vymezené spektrum účinku, zahrnující pouze dermatofytózy. Podává se *per os* a akumuluje v keratinizovaných tkáních. Dnes je však ve většině indikací postupně vytlačováno inhibitory ergosterolu. Díky své špatné rozpustnosti ve vodě je těžko absorbován. Z tohoto důvodu se nově pro perorální aplikaci griseofulvin připravuje v mikronizované, resp. mikrokrytalické podobě či nověji dokonce v ultramikrokrytalické formě (např. u nás zatím neregistrovaný přípravek GRISACTIN ULTRA) (4).

Velmi intenzivně jsou v posledních letech studovány zejména inhibitory buněčné stěny hub. Jedná se o přírodní látky objevené v 70. letech minulého století. Zatímco echinokandiny a pneumokandiny jsou deriváty mastných kyselin a cyklických hexapeptidů, papulakandiny jsou estery mastných kyselin a disacharidu β -(1,4)-galaktosylglukosy. Tyto látky nekompetitivně inhibují syntézu β -(1,3)-glukanů. Jelikož glukany tvoří hlavní součást houbové buněčné stěny, inhibice jejich syntézy vede k poruchám funkce buněčné stěny (4,5). Ze skupiny **echinokandinů** má **kaspo-**

fungin (obrázek 3) fungicidní vlastnosti proti kandidám a fungistatickou aktivitu vůči aspergilům (tabulka 3). Vývoj dalších „kandinů“ **anidulafunginu**, **mikafunginu** (obrázek 3) či **mulukandinu** vstupuje do závěrečných fází klinického zkoušení. Jde o látky se širokým spektrem účinku, které zahrnuje k flukonazolu rezistentní houby, oportunní druhy kvasinek a plísni (3, 5, 6, 8).

ANTIMYKOTIKA V PREKLINICKÉM A KLINICKÉM VÝZKUMU

Polyoxiny a jim příbuzné **nikkomyciny** jsou antibiotika typu peptidových nukleosidů. Jsou produkovány bakteriemi rodu *Streptomyces*. Kompetitivně inhibují isoenzymy chitinsyntasy. Další skupinou látek přírodního původu jsou **sordariny**, které v molekule obsahují tetracyklický diterpenický aglykon sordaricin a liší se od sebe sacharidovým zbytkem (zofimarin, xylarin, hypoxysordarin) (5). Antifungálně aktivní jsou i některé **peptidy**, produkovány rostlinami, savci i mikroorganismy. Jejich struktury i spektrum jejich antifungální aktivity jsou poměrně rozmanité. Od složitějších savčích peptidů byly odvozeny jednodušší polosyntetické a později plně syntetické antifungálně velmi účinné peptidy (např. nonapeptidy), některé z nich vstoupily již do klinických zkoušek. Výzkum a vývoj antimykotik prožívá v posledních letech nebývalý rozvoj, odráží současné trendy epidemiologie mykóz. Prioritou výzkumu je vývoj látek potlačujících oportunní původce mykóz jako jsou aspergily, mukory, fusaria nebo kvasinky se sníženou citlivostí (non-*albicans* *Candida*, *Saccharomyces*, *Trichosporon*), pro které dnes většinou nemáme efektivní terapii. Velké množství zajímavých strukturálních typů bylo získáno klasickou syntézou či izolací z přírodních zdrojů, dále pomocí kombina-

Tabulka 4. Mechanismus účinku používaných a vyvíjených antimykotik (upraveno dle 10)

Místo účinku	Cílová struktura	Antimykotika
Buněčná stěna	mannoprotein	pradimiciny
	β -glukan	echinokandiny, pneumokandiny
	β -glukan, chitin	peptidové nukleosidy, peptidy
	mannoprotein	pradimiciny
Buněčná membrána	ergosterol	polyenová antibiotika
		azolové deriváty
		allylaminy
Cytoplasma	aminoacyl/tRNA syntetasa	cispentacin
	proteosyntéza	deriváty sordarinu
Jádro	DNA	grisan
		flucytosin



toriální chemie a dalších moderních metod. Lze předpokládat, že současná nedostatečná paleta klinicky používaných systémových antitykotik bude v nejbližším období významným způsobem obohacena o léčiva s novými mechanismy působení na fungální patogeny (tabulka 4) (10).

Práce je součástí výzkumného záměru MSM 0021620822 a IGA MZd ČR 1A8238-3.

doc. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.
Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv,
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,
Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203,
Hradec Králové
e-mail: martin.dolezal@faf.cuni.cz

Literatura

1. Bailey EM, Krakovsky DJ, Rybak MJ. The triazole antifungal agents: A review of itraconazole and fluconazole. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 146–153.
2. Barchiesi F, Arzeni D, Caselli F, Scalise G. Primary resistance to flucytosine among clinical isolates of *Candida* spp. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 45: 408–409.
3. Denning DW. Echinocandins and pneumocandins - a new antifungal class with a novel mode of action. *J. Antimicrob. Chemother.* 1997; 40: 611–614.
4. Doležal M. Pokroky ve vývoji antifungálních léčiv. *Česk. a Slov. Farm.* 2002; 51: 226–235.
5. Carrillo-Munoz AJ, Quindos G, Lopez-Ribot JL. Current developments in anti-fungal agents. *Curr. Med. Chem. – Anti-Infect. Agents* 2004; 3: 297–323.
6. Espinel-Ingroff A. Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36: 2950–2956.
7. Gupta AK, Shear NH. Terbinafine: an update. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 1997; 37: 979–988.
8. Ikeda F, Wakai Y, Matsumoto S a kol. Efficacy of FK463, a new lipopeptide antifungal agent, in mouse models of disseminated candidiasis and aspergillosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44: 614–618.
9. Oakley KL, Moore CB, Denning DW. Comparison of in vitro activity of liposomal nystatin against *Aspergillus* species with those of nystatin, amphotericin B (AB) deoxycholate, AB colloidal dispersion, liposomal AB, AB lipid complex, and itraconazole. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43: 1264–1266.
10. Odds FC, Brown AJP, Gow NAR. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends Microbiol.* 2003; 11: 272–279.
11. Patel R. Amphotericin B colloidal dispersion. *Expert Opinion in Pharmacotherapy.* 2000; 1: 475–488.
12. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M a kol. Invasive aspergillosis - Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Medicine.* 2000; 79: 250–260.
13. Polak A, Scholer JH. Mode of action of 5-fluorocytosine and mechanisms of resistance. *Chemotherapy.* 1975; 21: 113–130.
14. Schedel I. Neue Medikamente zur Behandlung systemischer Mykosen. *Internist* 2005; 46: 659–670.
15. Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999; 12: 40–79.
16. Voss A, de Pauw BE. High-dose fluconazole therapy in patients with severe fungal infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1999; 18: 165–174.
17. Wildfeuer A, Seidl HP, Paule I, Haberleiter A. In vitro evaluation of voriconazole against clinical isolates of yeasts, moulds and dermatophytes in comparison with itraconazole, ketoconazole, amphotericin B and griseofulvin. *Mycoses.* 1998; 41: 309–319.