

© Коллектив авторов, 2011

Г.О. Бронин¹, К.Л. Конгратчик¹, Т.А. Высоцкая², Е.В. Инюшкина³,
Д.А. Перегугов³, С.В. Донская⁴, О.А. Рыжак⁴, Ю.В. Базалук⁴, Е.В. Вильческая⁵,
В.В. Тютюнник⁵, В.Д. Злобина⁶, О.Б. Санеева⁶, Л.Г. Фечина⁷, И.Н. Вяткин⁷,
Н.С. Осмульская⁸

МНОГОЦЕНТРОВОЕ МЕЖДУНАРОДНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛИПИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ АМФОТЕРИЦИНА В ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ/ОНКОЛОГИИ

¹Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, ²ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава, Москва, ³Московский областной онкологический диспансер, г. Балашиха, РФ; ⁴Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ» Министерства охраны здоровья Украины, г. Киев, ⁵ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака АМН Украины», г. Донецк, Украина; ⁶Новосибирская центральная районная больница, г. Новосибирск, ⁷Областная детская клиническая больница, г. Екатеринбург, ⁸Областная детская клиническая больница, г. Омск, РФ

В исследование был включен 271 больной в возрасте от 5 мес до 17 лет, проходивший лечение в 7 центрах детской гематологии/онкологии России и Украины. Изучали эффективность и безопасность различных препаратов амфотерицина В (АмВ) – стандартного АмВ (сАмВ), липосомального АмВ (LAMB) и липидного комплекса АмВ (ABLC) для эмпирической терапии инвазивных микозов (ИМ) в процессе химиотерапии либо иммуносупрессивной терапии по поводу онкологического либо гематологического заболевания. Исследование показало, что при схожих показателях эффективности для эмпирической терапии ИМ липидные препараты АмВ (LAMB и ABLC) обладают достоверно более низкой токсичностью по сравнению с сАмВ ($p < 0,05$). При этом частота реакций на введение препарата значимо больше при использовании ABLC (30%) по сравнению с LAMB (4%) ($p < 0,05$), а частота развития нефротоксичности и электролитных нарушений у больных, получавших LAMB и ABLC, статистически не отличаются ($p > 0,05$).

Ключевые слова: инвазивный микоз, препараты амфотерицина В, нефротоксичность, электролитные нарушения, онкогематологические заболевания, дети.

We enrolled in our study 271 patients aged from 5 months to 17 years, treated in 7 hospitals in Russia and Ukraine. The efficiency and toxicity of different amphotericin B (AmB) preparations – conventional AmB (сAmB), liposomal AmB (LAMB) and AmB lipid complex (ABLC) were studied for empirical treatment of invasive mycoses (IM) during chemotherapy or immunosuppressive therapy of different malignancies and hematopoietic disorders. Our trial revealed that lipid AmB preparations (LAMB and ABLC) had similar efficiency but significantly lower toxicity in comparison to сAmB. The frequency of infusion associated reactions was significantly higher when ABLC was used (30%) in comparison to cases when LAMB was used (4%) ($p < 0,05$). The rate of nephrotoxicity and electrolyte disorders was similar in both groups of patients who received LAMB and ABLC ($p > 0,05$).

Key words: invasive mycosis, amphotericin B, nephrotoxicity, electrolyte disorders, malignancies and hemotopoietic disorders, children.

Контактная информация:

Бронин Глеб Олегович – к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог Морозовской детской городской клинической больницы

Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1

Тел.: (499) 236-43-33, E-mail: glebbronin@yandex.ru

Статья поступила 7.06.11, принята к печати 16.06.11.

Одним из наиболее тяжелых осложнений современной полихимиотерапии и иммуносупрессивной терапии онкологических и гематологических заболеваний у детей являются инвазивные микозы (ИМ). Их развитие ухудшает состояние больного, требует проведения дорогостоящего лечения и может быть причиной перерывов или отмены специфической терапии основного заболевания, а также связано с высокой летальностью. Первые клинические проявления ИМ малоспецифичны, диагностические мероприятия часто дают ложноотрицательный результат, при этом заболевание быстро прогрессирует и может привести к гибели больного. Поэтому во всем мире наиболее распространена практика раннего эмпирического назначения системных противогрибковых препаратов для лечения ИМ в гематологии/онкологии [1–3].

Вопрос выбора системного антимикотика для стартовой эмпирической терапии ИМ остается по-прежнему открытым. В настоящее время существует целый ряд классов препаратов (полиены, азолы, эхинокандины), удовлетворяющих требованиям по эффективности и безопасности для стартовой эмпирической терапии ИМ у гематологических и онкологических больных [4]. У каждого из этих препаратов существуют свои преимущества и недостатки. Такими преимуществами полиенов для системного применения являются отсутствие формирования резистентности грибов в процессе лечения, возможность влияния на защитные свойства макроорганизма (активация фагоцитоза), а также наиболее широкий спектр антимикотического действия [4, 5]. Полиены активны против большинства известных в настоящее время видов грибов-возбудителей ИМ у больных с миелосупрессией, в том числе против мицелиальных грибов, рефрактерных к азолам и эхинокандинам [4]. К основным недостаткам полиенов можно отнести токсичность основного действующего вещества – амфотерицина В (АмВ). Изобретенный еще в 1955 г. АмВ явился первым антимикотиком для системного применения. При его использовании у больных отмечаются нефротоксичность, электролитные нарушения и различные реакции на введение, связанные с высвобождением цитокинов, такие как лихорадка, озноб, тошнота, рвота [6].

Для преодоления токсичности АмВ (прежде всего нефротоксичности) в практику были внедрены 3 препарата, в которых АмВ соединен с различными фосфолипидами: коллоидная дисперсия АмВ, липосомальный АмВ (LAMB) и липидный комплекс АмВ (ABLС). В нашей стране в разное время были зарегистрированы препараты LAMB и ABLС. Было показано, что после внутривенного введения липидных форм действующее вещество быстрее, чем после введения стандартного АмВ (сАмВ), выходит из кровотока и накапливается в пораженных тканях. При этом концентрация АмВ в почках всегда ниже, а в ретикулоэндоте-

лиальной системе всегда выше при применении липидных препаратов, чем при использовании сАмВ. Этим объясняют более редкое развитие нефротоксичности и электролитных нарушений при использовании липидных форм АмВ [7].

В качестве липидов в составе коллоидной дисперсии АмВ используется холестерил сульфат, соединенный с АмВ в соотношении 1:1; в составе LAMB – гидрогенизированный фосфатидилхолин сои, дистеароил фосфатидилглицерол, холестерол и АмВ в соотношении 2:0,8:1:0,4; в составе ABLС – димиристоил фосфатидилхолин и димиристоил фосфатидилглицерол в молярном соотношении 7:3, а доля АмВ – 35%. Особенности химического состава определяют особенности ультраструктуры: коллоидная дисперсия АмВ имеет форму дисков, LAMB – униламеллярных липосом, а ABLС – ленточную форму [7, 8]. Химические и структурные различия определяют разные свойства фармакокинетики и фармакодинамики, способность накапливаться в различных органах, по-разному оказывать влияние на ретикулоэндотелиальную систему, а в конечном счете на иммунный ответ больного [8]. Однако данных сравнительных многоцентровых исследований по изучению клинической эффективности и безопасности различных липидных форм АмВ проводилось мало [7].

Целью нашего исследования было изучение эффективности и безопасности применения различных липидных препаратов АмВ для эмпирической терапии фебрильной лихорадки у детей, больных различными гематологическими и онкологическими заболеваниями.

В исследовании приняли участие 7 центров детской онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга России и Украины: Морозовская детская городская клиническая больница г. Москвы, Московский областной онкологический диспансер, г. Балашиха, Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ» Министерства охраны здоровья Украины, г. Киев, ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака АМН Украины», г. Донецк, Новосибирская центральная районная больница, г. Новосибирск, Областная детская клиническая больница, г. Екатеринбург, Областная детская клиническая больница, г. Омск. В исследование был включен 271 больной в возрасте от 5 мес до 17 лет.

Проводили ретроспективный анализ анкет с данными о лечении основного заболевания, характеристиках возникших инфекционных осложнений, а также их лечении, его результатах и побочных эффектах. Полученные данные были статистически обработаны с помощью программы Statistica 7.

Критерием включения в исследование явился эпизод фебрильной лихорадки (ФЭ) в процессе химиотерапии либо иммуносупрессивной терапии по поводу онкологического либо гематологического заболевания,

Таблица 1

Распределение больных по нозологическим формам

Нозологические формы	1-я группа сАмВ	2-я группа LAMB	3-я группа ABLC
Острый лимфобластный лейкоз	60	11	26
Острый нелимфобластный лейкоз	42	26	52
Хронический миелолейкоз	0	3	1
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	0	2	1
Апластическая анемия	1	2	6
Неходжкинская лимфома	8	3	13
Болезнь Ходжкина	0	0	5
Солидные опухоли	1	0	8
Итого	112	47	112

Таблица 2

Распределение больных в соответствии с диагнозом инвазивного микоза

Диагноз инвазивного микоза	1-я группа сАмВ	2-я группа LAMB	3-я группа ABLC
Доказанный микоз	2 (2%)	5 (11%)	3 (3%)
Вероятный микоз	19 (17%)	18 (38%)	17 (15%)
Возможный микоз	78 (69%)	20 (43%)	66 (59%)
Лихорадка неясной этиологии	13 (12%)	4 (8%)	26 (23%)
Общее число больных	112 (100%)	47 (100%)	112 (100%)

для лечения которого в качестве эмпирической терапии применяли различные препараты АмВ.

Все больные были разделены на 3 группы. Больным 1-й группы были назначены препараты стандартного дезоксиолата АмВ (сАмВ) в различных клиниках: амфотерицин В (производство «Синтез», Россия), амфотрет (производство Bharat Serums and Vaccines, Индия) либо фунгизон (производство Bristol Myers-Squibb, США); больным 2-й группы – препарат LAMB – амбизом (производство Gilead Sciences, США); больным 3-й группы – препарат ABLC – амфолип (производство Bharat Serums and Vaccines, Индия).

Спектр нозологических форм основного заболевания у детей в исследуемых группах представлен в табл. 1. Подавляющее большинство больных получало программную полихимиотерапию по поводу острого лейкоза. Диагноз ИМ был поставлен в соответствии с требованиями международного консенсуса Кооперативной группы по инвазивным грибковым инфекциям Европейской организации для изучения и лечения онкологических заболеваний (EORTC) и Группы изучения микозов (MSG) Национального института аллергии и инфекционных заболеваний США (критерии EORTC/MSG) [9]. Доказанным ИМ был признан у 10 больных (табл. 2). В 3 случаях диагноз был подтвержден морфологически после оперативного удаления очагов (2 случая аспергиллеза и один случай кандидоза легких) или был получен высеv культуры гриба из стерильного в норме биосубстрата (4 случая – гемокультуры *A. fumigatus*, *A. flavus*, *C. crusei* и *C. guilliermondii*, 3 случая – культуры из глубоких очагов – *Candida spp.*).

Диагноз вероятного ИМ ставили на основании совокупности клинико-рентгенологических признаков, высеvов грибов из нестерильных биосубстратов (со слизистой оболочки ротоглотки, из мокроты и мочи), повышения индекса галактоманнана выше 0,5 у предрасположенных пациентов. К предрасполагающим факторам со стороны больного относили глубокую (менее 500 нейтрофилов/мкл) и длительную (более 10 дней) нейтропению, длительное (более 3 недель) использование кортикостероидов, циклоспорина А, аналогов нуклеозидов, у реципиентов аллогенных стволовых клеток крови. Диагноз вероятного и доказанного инвазивного аспергиллеза был поставлен 2 (2%) больным из 1-й группы, 5 (11%) – из 2-й группы и 4 (5%) – из 3-й группы. У остальных больных предполагался или был доказан диагноз инвазивного кандидоза.

При отсутствии клинических симптомов или высеvов у предрасположенных пациентов делалось заключение о возможном ИМ [1]. Противогрибковую терапию препаратами АмВ начинали во всех случаях эмпирически, а диагноз ИМ корректировали по мере получения результатов. В 43 случаях этиология лихорадки на фоне нейтропении так и не была определена. Препараты АмВ использовали в составе эмпирической терапии. Сведения о диагнозе ИМ в соответствии с критериями EORTC/MSG в исследуемых группах представлены в табл. 2. В табл. 3 указаны локализации инфекционных очагов у больных, включенных в исследование. Наиболее часто во всех группах встречались поражения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта.

Исследование показало, что в различных клиниках, принимавших участие в исследовании,

Таблица 3

Локализация инфекционных очагов у детей в исследуемых группах

Локализация инфекционных очагов	1-я группа сАмВ	2-я группа LAMB	3-я группа ABLC
Лихорадка без очага	16 (14%)	2 (5%)	25 (22%)
Поражение желудочно-кишечного тракта	82 (73%)	38 (80%)	70 (63%)
Поражение кожи	8 (7%)	21 (45%)	7 (6%)
Поражение органов дыхания	24 (21%)	12 (25%)	25 (22%)
Поражение мочеполовой системы	11 (10%)	12 (25%)	0 (%)
Поражение среднего уха и околоносовых пазух	6 (5%)	0 (%)	7 (6%)
Конъюнктивит	2 (2%)	0 (%)	1 (1%)
Менингит	0 (%)	0 (%)	0 (%)
Катетерная инфекция	12 (11%)	5 (10%)	4 (4%)
Сочетание 2 очагов или более	46 (41%)	31 (65%)	36 (32%)

использовали различные режимы дозирования и продолжительности применения препаратов (табл. 4). Препараты сАмВ назначали в среднем на 3,6 день от начала ФЭ, что было значительно раньше ($p < 0,05$), чем среднее время назначения липидных препаратов – на 10,2 и 9,4 день ФЭ для LAMB и ABLC соответственно. сАмВ был использован в средней разовой дозе 0,8 мг/кг, что значительно меньше ($p < 0,05$), чем средние разовые дозы LAMB (2,9 мг/кг) и ABLC (3,1 мг/кг). Средняя курсовая доза сАмВ (9,2 мг/кг) была также меньше ($p < 0,05$), чем средние курсовые дозы LAMB (29,8 мг/кг) и ABLC (33,3 мг/кг). При этом среднее время назначения препарата, средние разовая и курсовая дозы в группах больных, получавших LAMB и ABLC, статистически значимых отличий не имели ($p > 0,05$).

Несмотря на применение препаратов в разных дозах и их назначение в различные сроки от начала проявления инфекционных осложнений средняя длительность ФЭ во всех исследуемых группах существенно не отличалась ($p > 0,05$) и составила от 9,6 до 11,2 дней (табл. 4). Эффективность применения препаратов для эмпирической терапии оценивали по следующим параметрам: сроки снижения температуры тела (появления положительной динамики состояния больного), а также время наступления полного клинического эффекта, который оценивали как исчезновение лихорадки, микотических очагов, отсутствие роста грибов в посевах.

Было показано, что температура тела снижалась в среднем на 4,4 день у больных, получавших сАмВ, на 4,1 день – у получавших LAMB и на 4,8 день – у больных, получавших ABLC (табл. 5). Значимых различий между показателями не обнаружено ($p > 0,05$). Полный клинический эффект был отмечен у 96 (86%) пациентов 1-й группы, 38 (81%) – 2-й группы и 89 (79%) – 3-й группы (табл. 5). Статистически достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

При оценке токсичности определялась частота реакций на введение препаратов АмВ. Несмотря

на использование так называемой «премедикации», включающей анальгетики, антигистаминные препараты и глюкокортикоиды перед началом введения АмВ, в процессе инфузии препарата отмечались фебрильные подъемы температуры тела, озноб, тошнота, рвота. Такие реакции наблюдались у 79 больных (70%) 1-й группы, у 2 (4%) – 2-й группы и у 33 (30%) – 3-й группы (табл. 6). Различия во всех группах были статистически значимыми ($p < 0,05$).



Амфотерицин В

АМФОЛИП

Липидный комплекс



Новое в терапии инвазивных микозов

- Эффективность и безопасность препарата подтверждена в ходе клинических исследований, в том числе международных
- Применяется в лечении пациентов любой возрастной категории, в том числе новорожденных с низкой массой тела, пациентов с нарушением функции печени и почек
- Высокая степень накопления действующего вещества в тканях, пораженных грибковой инфекцией
- Обладает меньшей токсичностью по сравнению со стандартным Амфотерицином В

Верность традициям в терапии инвазивных микозов

- Широкий спектр действия – плесневые, дрожжевые грибы и возбудители протозойных инфекций
- Редко встречающаяся резистентность
- Линейная фармакокинетика

Лидер госпитальных продаж

 **ЕВРОСЕРВИС**

ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» 117105, г. Москва, Наргский проезд, д. 6.
Тел: 8 (495) 735-42-25. Факс: 8 (499) 127-49-47.
<http://www.euro-service.ru> e-mail: info@euro-service.ru

Таблица 4

Общая характеристика курсов препаратов АмВ в исследуемых группах

Показатели	1-я группа сАмВ		2-я группа LAMB		3-я группа ABLC	
	среднее значение	σ	среднее значение	σ	среднее значение	σ
День назначения препарата от начала ФЭ	3,6	2,5	10,2	4,9	9,4	10,2
Длительность ФЭ, дни	11,2	4,5	9,6	5,4	10,2	5,0
Разовая доза, мг/кг	0,8	0,3	2,9	0,9	3,1	1,2
Курсовая доза, мг/кг	9,2	5,1	29,8	19,5	33,3	21,5
День снижения температуры тела от начала курса АмВ	4,4	2,8	4,1	2,6	4,8	9,5
День наступления полного клинического эффекта от начала курса АмВ	6,1	4,5	5,8	5,2	7,8	6,4

В среднем на 4-й день от начала курса АмВ во всех группах больных отмечались электролитные нарушения. Во всех случаях дизэлектролитемии выявляли гипокалиемию (концентрация калия сыворотки менее 3,5 ммоль/л). Другие электролитные нарушения – гипокальциемия и гипонатриемия – отмечались реже и всегда в сочетании с гипокалиемией, поэтому для статистической обработки не использовались. Статистически значимо чаще ($p < 0,05$) дизэлектролитемия наблюдалась у больных, получавших сАмВ, – 71 случай (63%), по сравнению с больными, получавшими LAMB (16 случаев, 33%) либо ABLC (30 случаев, 27%). Различий в частоте возникновения электролитных нарушений между больными 2-й и 3-й групп не отмечалось ($p > 0,05$) (табл. 6).

Для оценки нефротоксичности использовали показатели остаточного азота в биохимическом анализе крови. Оценивали случаи, когда было выявлено повышение концентрации креатини-

на сыворотки выше 100 мкмоль/л либо мочевины сыворотки выше 9 ммоль/л. Наиболее часто нефротоксичность отмечалась у больных 1-й группы – у 66 (59%) по сравнению с больными 2-й и 3-й групп ($p < 0,05$). При этом различий в частоте нефротоксичности среди больных 2-й и 3-й групп выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 6). Следует также отметить, что все больные ИМ, вошедшие в исследование, получали одновременно с препаратом АмВ комбинацию различных антибиотиков и противовирусных препаратов, также оказывающих токсическое действие на клетки канальцев почек, которое проявляется аналогичными изменениями биохимического анализа крови.

Повышение показателей остаточного азота сыворотки крови является противопоказанием к назначению сАмВ. В таких случаях использование липидных препаратов может быть терапевтической альтернативой. В нашем исследовании 7 больным 2-й группы и 25 больным 3-й группы

Таблица 5

Эффективность терапии препаратами АмВ

Терапевтические группы	Средний срок исчезновения очагов ИМ и нормализации температуры тела, дни		Число больных, у которых развился эффект
	$M \pm m$	σ	
1-я группа, сАмВ	6,1 ± 0,55	4,5	96 (86%)
2-я группа, LAMB	5,8 ± 1,37	5,2	38 (81%)
3-я группа, ABLC	7,8 ± 1,14	6,4	89 (79%)

Таблица 6

Частота выявления побочных эффектов препаратов АмВ

Терапевтические группы	Частота общетоксических реакций на введение препаратов АмВ	Частота электролитных нарушений	Частота нефротоксичности
1-я группа, сАмВ	79 (70%)	71 (63%)	66 (59%)
2-я группа, LAMB	2 (4%)	16 (33%)	7 (14%)
3-я группа, ABLC	33 (30%)	30 (27%)	18 (16%)

Таблица 7

Причины отмены препаратов АмВ

Причины отмены препаратов АмВ	1-я группа сАмВ	2-я группа LAMB	3-я группа ABLC
Эффективность	88 (79%)	31 (65%)	93 (83%)
Токсичность	18 (16%)	2 (5%)	1 (1%)
Неэффективность	3 (3%)	0 (%)	7 (6%)
Смерть	3 (3%)	2 (5%)	8 (7%)
Экономические причины	0 (0%)	12 (25%)	3 (3%)
Общее число больных	112 (100%)	47 (100%)	112 (100%)

препараты АмВ были назначены на фоне повышенных значений мочевины и креатинина сыворотки крови. Во всех этих случаях была отмечена нормализация показателей биохимического анализа крови в среднем на 2,7 день после назначения LAMB и в среднем на 3,9 день после назначения ABLC. Статистических различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

При оценке причин отмены препаратов было отмечено, что эффективность явилась основной причиной для большинства больных всех исследуемых групп (табл. 7). Однако, количество больных, у которых препарат был отменен в связи с его эффективностью, значительно ниже в группе больных, получавших LAMB ($p < 0,05$). Это связано прежде всего с тем, что в этой группе отмечается наибольший процент случаев, когда препарат был отменен по экономическим причинам в связи с его высокой стоимостью ($p < 0,05$). Мы не отметили также ни одного случая, когда пришлось бы менять противогрибковую терапию в процессе лечения LAMB в связи с его неэффективнос-

тью. Развитие токсических осложнений было наиболее частой причиной отмены в группе больных, получавших сАмВ ($p < 0,05$). Статистически значимых различий при исследовании других причин отмены препаратов выявлено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, исследование показало, что при схожих показателях эффективности для эмпирической терапии ИМ у онкологических и гематологических больных липидные препараты АмВ (LAMB и ABLC) обладают достоверно более низкой токсичностью по сравнению со сАмВ. При этом частота реакций на введение препарата статистически значимо больше при использовании ABLC, а частота развития нефротоксичности и электролитных нарушений у больных, получавших LAMB и ABLC, статистически не отличаются. Липидные препараты АмВ могут быть рекомендованы для эмпирической терапии ИМ у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями, в том числе у больных с нарушением выделительной функции почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Katragkou A, Roilides E. Best practice in treating infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2011; 24 (3): 225–229.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (4): e56–93.
3. Hicheri Y, Toma A, Maury S, et al. Updated guidelines for managing fungal diseases in hematology patients. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2010; 8 (9): 1049–1060.
4. Chandrasekar P. Management of invasive fungal infections: a role for polyenes. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66 (3): 457–465.
5. Dotis J, Simitopoulou M, Dalakiouridou M, et al. Amphotericin B formulations variably enhance antifungal activity of human neutrophils and monocytes against *Fusarium solani*: comparison with *Aspergillus fumigatus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 61 (4): 810–817.
6. Simitopoulou M, Roilides E, Dotis J, et al. Differential expression of cytokines and chemokines in human monocytes induced by lipid formulations of amphotericin B. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49 (4): 1397–1403.
7. Hiemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 22 (Suppl. 2): S133–144.
8. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 27 (3): 603–618.
9. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (12): 1813–1821.