

Antifungal Therapy for Invasive Fungal Infections

Hamid Badali¹,
Sadegh Khodavaisy^{2,3},
Mehrnaz Mohammad Davoudi⁴,
Elham Biranvand⁵, Massoud Mardani⁶

¹ Assistant Professor, Department of Medical Parasitology and Mycology, Invasive Fungi Research Center (IFRC), Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Department of Medical Mycology, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

³ PhD Student in Medical Mycology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Medical Student, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ PhD Student in Biotechnology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

⁶ Professor, Iranian Infectious Disease research center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received January 17 , 2013 ; Accepted May 26 , 2013)

Abstract

Recently, despite the application of surgery and antifungal therapy, mortality rate of invasive fungal infections due to opportunistic fungi such as *Candida* and *Aspergillus* species has dramatically increased specially in immunocompromised host. The status of the immune system plays a key role in controlling the disease, yet antifungal therapy is of great benefit in saving involved patients. Today some efficient antifungal agents are available which are very expensive compared to amphotericin B deoxycholate. The empiric treatment of *Candida* bloodstream infections is fluconazole therapy which is the best choice for neutropenic patients with and without septic shock. However, amphotericin B deoxycholate and caspofungin therapy are the optional treatments for patients who previously used azole agents. These drugs are considered as the first choice of treatment in patients with neutropenia. Fluconazole therapy is recommended for fungal infections due to *C. albicans*, *C. tropicalis* and *C. parapsilosis* and amphotericin B deoxycholate or caspofungin are applied for *C. glabrata* and *C. krusei*. Primary therapy for invasive aspergillosis includes combination therapy in critically ill patients. Voriconazole and caspofungin (if not used as primary treatment) and liposomal amphotericin B are recommended in patients resistant to conventional treatments. Moreover, combination therapy with caspofungin with voriconazole and liposomal amphotericin B should be considered in severely ill patients. In clinical decision making clinicians should consider the results of different studies and also the cost of treatment.

Keywords: Invasive fungal infection, invasive candidiasis, invasive aspergillosis, antifungal agent

پروتکل استفاده از داروهای ضد قارچی در درمان عفونت های قارچی تهاجمی

حمید بدلی^۱
صادق خداویسی^{۲،۳}
مهرناز محمد داودی^۴
الهام بیرانوند^۵
مسعود مردانی^۶

چکیده

امروزه با وجود پیشرفت‌هایی در زمینه علوم دارویی و داروهای ضد قارچی، عفونت‌های قارچی تهاجمی موجب مرگ و میر بسیاری از بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی می‌شوند. قارچ‌های فرصت طلب کاندیدا و آسپرژیلوس، منجر به عفونت‌های پیشرفته و سیستمیک تهاجمی در این افراد می‌شوند. هرچند به طور قابل توجهی وضعیت سیستم ایمنی فرد تعیین کننده روند بیماری است، اما برای کنترل این عفونت‌ها استفاده از داروهای ضد قارچی مؤثر لازم می‌باشد و درمان ضد قارچی زود هنگام برای نجات این بیماران ضروری می‌باشد. امروزه تعدادی عوامل ضد قارچی مؤثر با قابلیت تحمل‌پذیری بالاتر برای بیمار در دسترس است که در مقایسه با آمفوتریسین ب داکسی کولات بسیار گران قیمت‌تر می‌باشد. در درمان تجربی عفونت خونی کاندیدیایی، فلوکونازول داروی انتخابی برای بیماران نوتروپنیک بدون سپسیس شدید یا شوک سپتیک بوده و مصرف قبلی داروهای آزولی می‌باشد. آمفوتریسین ب داکسی کولات یا کاسپوفانژین گزینه‌ای برای درمان بیماران با مصرف قبلی داروهای آزولی می‌باشند. در بیماران نوتروپنیک درمان تجربی با آمفوتریسین ب داکسی کولات انتخاب اول در نظر گرفته شده است. برای درمان عفونت‌های ناشی از گونه‌های کاندیدا آلیکنس، کاندیدا تروپیکالیس و کاندیدا پاراپسیلوسیس، داروی فلوکونازول و برای درمان عفونت‌های ناشی از کاندیدا گلابراتا و یا کاندیدا کروژنی، داروی آمفوتریسین ب داکسی کولات یا کاسپوفانژین خط اول درمان توصیه می‌شود. دستورالعمل مهم درمان آسپرژیلوزیس تهاجمی به صورت درمان اولیه، درمان نجات دهنده و درمان ترکیبی در بیماران بد حال می‌باشد. وریکونازول، کاسپوفانژین (اگر به عنوان درمان اولیه استفاده نشود) و آمفوتریسین ب لیپوزومی برای درمان بیماران مقاوم به درمان توصیه می‌شود. هم چنین درمان ترکیبی با کاسپوفانژین همراه با وریکونازول و آمفوتریسین ب لیپوزومی باید در بیماران بد حال در نظر گرفته شود. در تصمیم‌گیری‌های بالینی برای تجویز یک دارو باید نتایج حاصل از مطالعات و راه کارهای منتشر یافته و هم چنین وضعیت صدور مجور و هزینه‌های برآوردی آن در نظر گرفته شود.

واژه های کلیدی: عفونت های قارچی تهاجمی، کاندیدایازیس تهاجمی، آسپرژیلوزیس تهاجمی، داروهای ضد قارچی

مقدمه

عفونت‌های قارچی تهاجمی (IFI) ایمنی را مبتلا کرده و با وجود پیشرفت‌های انجام شده در زمینه فرآیندهای تشخیصی و درمانی، موجب مرگ و میر invasive fungal infection عمدتاً افراد با نقص سیستم

مؤلف مسئول: مسعود مردانی - تهران: مرکز تحقیقات بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

E mail: masoud_mardani@ymail.com

۱. استادیار، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات قارچ های تهاجمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۳. دانشجوی دکتری قارچ شناسی پزشکی، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. دانشجوی دکتری بیوتکنولوژی دارویی، انبستو پاستور، تهران، ایران

۶. استاد، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۰/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۳/۲/۳۱ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۳/۵

جداگانه برای عفونت های کانیدیازیس تهاجمی و آسپرژیلوزیس تهاجمی اشاره شود.

کاندیدایازیس تهاجمی

قارچ کانیدیدا از شایع ترین علل ایجاد عفونت های قارچی (حدود ۷۰ تا ۹۰ درصد موارد) بوده و از مهم ترین علل عفونت در ارتباط با مراقبت های بهداشتی می باشد (۱۲، ۱۳). از عوامل خطر مهم کانیدیازیس می توان به اختلالات سد پوستی و مخاطی، کاتتر ادراری یا داخل عروقی، نقص سلول های سیستم ایمنی، درمان های آنتی بیوتیکی وسیع الطیف، تغذیه وریدی، عمل جراحی و همودیالیز اشاره کرد (۱۷-۱۴). بیماران با وضعیت وخیم و به شدت دچار نقص ایمنی در معرض خطر بالایی از کانیدیازیس تهاجمی هستند. کانیدیمی با مرگ و میر قابل توجه، مدت بستری طولانی در بیمارستان، مرگ و میر بالا (۴۰-۶۰ درصد) و افزایش هزینه های مراقبت های بهداشتی در بیماران مستعد آلودگی همراه است (۱۸، ۱۹). در بررسی های مرگ و میر مرتبط با عفونت های جریان خون، کانیدیدا تنها پاتوژن مستقل شناخته شده است که منجر به مرگ می شود (۲۰). در مطالعه ای که در جمعیت مورد مطالعه از ۵۰ بیمارستان در ایالات متحده بین سال های ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۲ انجام شد، کانیدیدا به عنوان چهارمین علل شایع عفونت خونی گزارش شده است (۱۳). هم چنین در یک مطالعه گذشته نگر در سوئیس گونه های کانیدیدا به عنوان هفتمین علل کانیدیمی گزارش شده است (۲۱).

اخیرا گونه کانیدیدا آلیکنس به عنوان گونه غالب در کانیدیازیس تهاجمی بوده و یک تغییر نسبت در گونه های غیر آلیکنس مانند کانیدیدا گلابراتا و کانیدیدا کروژنی با افزایش مقاومت به داروهای ضد قارچی مشاهده شده است (۲۵-۲۲). بر این اساس شناسایی گونه های کانیدیدا و تست حساسیت داروهای ضد قارچی برای انتخاب درمان مناسب بسیار مهم است. در واقع مطالعات نشان داده اند که در شرایط آزمایشگاهی

بسیاری از بیماران مستعد می شوند (۳-۱). شیوع کانیدیازیس و آسپرژیلوزیس تهاجمی به ترتیب با ۷۰-۸۰ و ۱۰-۲۰ درصد روند رو به رشدی داشته و نیز عوارض و مرگ و میر، به ترتیب ۶۰-۹۰ و ۴۰-۶۰ درصد، به طور قابل توجهی بالا می باشد (۶، ۴). وضعیت سیستم ایمنی فرد در پیشرفت و بروز این عفونت ها نقش مهمی دارد (۷). هر چند که به طور قابل توجهی وضعیت سیستم ایمنی فرد تعیین کننده روند بیماری است اما شروع درمان ضد قارچی مؤثر در کنترل عفونت بسیار مهم می باشد (۹، ۸). در دهه های اخیر آمفوتریسین ب داکسی کولات، درمان استاندارد برای عفونت های قارچی تهاجمی بوده است ولی متاسفانه این دارو با عوارض جانبی از جمله واکنش های انفوزیون حاد و نفروتوکسیسیته همراه می باشد. در اواخر ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰ با پیدایش آزول ها ابتدا میکوکونازول و کتوکونازول و سپس فلوکونازول و ایتراکونازول، برای یک استراتژی درمانی علیه عفونت های تهاجمی پیشنهاد داده شد. در سال های اخیر نیز عوامل ضد قارچی جدید شامل فرمولاسیون لپیدی آمفوتریسین ب، آزول های جدید (وریکونازول و پوساکونازول) و اکینوکاندین ها (کاسپوفانژین، میکا فانژین و آنیدولافانژین) گزینه های مناسبی برای درمان این عفونت ها می باشند (۱۰). هر چند که در بسیاری از موارد استفاده از داروهای ضد قارچی ممکن است با شکست مواجه شود، اما استفاده از دستورالعمل های درمان برای بهبودی بیماران مبتلا به عفونت های قارچی تهاجمی بسیار مهم و ضروری می باشد (۱۱) در مقاله حاضر، سعی خواهد شد با توجه به افزایش بروز عفونت های قارچی تهاجمی شایع از جمله کانیدیازیس تهاجمی و آسپرژیلوزیس تهاجمی با بررسی مطالعات و تحقیقات صورت گرفته در مورد درمان های ضد قارچی، توصیه های درمانی مناسب برای مدیریت و کنترل این عفونت ها در بیماران مستعد ابتلا ارائه داده خواهد شد. بر این اساس سعی شده به اپیدمیولوژی، میکروبیولوژی، درمان های ضد قارچی و ترکیبی و هم چنین پیشنهادات دارویی به صورت

تست حساسیت دارویی برای کاندیدا ممکن است احتمال نتیجه‌ی درمان خوب را افزایش دهد (۳۵-۲۶). در مطالعات متعددی فواید بالینی تست حساسیت دارویی در مدل‌های حیوانی آزمایشگاهی مبتلا به کاندیدایازیس و در بیماران HIV مثبت مبتلا به کاندیدایازیس اوروفارنکس نشان داده شده است (۲۹، ۳۰، ۳۶، ۳۷). هر چند که تست حساسیت ضد قارچی نیز به‌طور معمول در تمام مراکز موجود نیست، اما شناسایی گونه‌های کاندیدا را می‌توان برای پیش‌بینی مقاومت و راهنمای درمانی استفاده کرد. در واقع گونه کاندیدا آلیکنس و به میزان کم‌تر، دیگر گونه‌های غیر آلیکنس مانند کاندیدا تروپیکالیس و کاندیدا پاراسیلویزس عمدتاً حساس به پلی‌ان‌ها، آزول‌ها و اکتینوکاندین‌ها می‌باشند (۳۸). کاندیدا گلابراتا شایع‌ترین گونه غیر آلیکنس است که به آمفوتریسین ب و اکتینوکاندین‌ها حساس می‌باشد اما به آزول‌ها حساسیت کم‌تری نشان می‌دهد (۳۸). در یک

مطالعه اخیر میزان مقاومت بالا در کاندیدا گلابراتا، تا ۶۰ درصد برای فلوکونازول، ۸۳ درصد برای ایتراکونازول و ۴۴ درصد برای وریکونازول گزارش شده است (۳۹). گونه کاندیدا کروزی حساس به آمفوتریسین ب و اکتینوکاندین‌ها بوده اما ذاتاً به فلوکونازول و ایتراکونازول مقاوم می‌باشد (۳۸).

درمان ضد قارچی

با توجه به افزایش مرگ و میر به دلیل تأخیر درمان به خصوص در بیماران نوتروپتیک، شروع درمان ضد قارچی مناسب و سریع در این بیماران ضروری می‌باشد (۴۰). شروع سریع درمان موثر برای کنترل عفونت کاندیدای سیستمیک ضروری است و باعث کاهش مرگ و میر می‌شود (۴۱، ۴۲). توصیه می‌شود که بیماران مبتلا به کاندیدی تشخیص داده شده باید تحت درمان با عوامل ضد قارچی قرار بگیرند (۱۶، ۴۳، ۴۴) (جدول شماره ۱ و ۲ و ۳).

جدول شماره ۱: پروتکل درمانی عفونت‌های کاندیدی

وضعیت بیمار	انتخاب اول	جایگزین	تغییر به فرم درمان خوراکی
بدون مصرف قلی آزول‌ها	فلوکونازول ۴۰۰mg daily، IV [12mg/kg] برای دوز اولیه سپس ۸۰۰mg daily، IV [6mg/kg]	۴۰۰mg (6mg/kg) یا وریکونازول ۴۰۰mg	بر طبق شناسایی گونه‌ها و تست حساسیت
با مصرف قلی آزول‌ها	آمفوتریسین ب داکسی کولات ۱mg/daily، IV (70mg/daily) برای دوز اولیه سپس ۵۰mg/daily یا میکا فتازین ۱۰۰mg daily یا آیدو لافتازین با دوز اولیه ۲۰۰mg و سپس با دوز ۱۰۰mg daily	آمفوتریسین ب لیپوزومی ۳mg/daily IV	بر طبق شناسایی گونه‌ها و تست حساسیت
بیماران نوتروپتیک	کاسپوفازین با دوز اولیه ۷۰mg و سپس با دوز ۵۰mg daily و آیدولا فتازین با دوز اولیه ۲۰۰mg و سپس با دوز ۱۰۰mg (LFAmB) ۳-۵	فلوکونازول ۸۰۰mg/daily، IV [12mg/kg] یا وریکونازول ۴۰۰mg IV [6mg/kg] یا وریکونازول ۴۰۰mg (6mg/kg) یا فلوکونازول جهت درمان بیمارانی که سابقه در معرض قرارگیری با ترکیبات آزولی را ندارند.	بر طبق شناسایی گونه‌ها و تست حساسیت
سپسیس شدید یا شوک سمی	کاسپوفازین ۷۰mg IV برای دوز اولیه سپس ۵۰mg/daily، IV	آمفوتریسین ب لیپوزومی ۳mg/kg/daily، IV و وریکونازول ۶mg/kg 12h IV. برای دوز اولیه سپس ۴mg/kg 2x/d i.	درمان وریدی بیمار تا زمانی که در شرایط ثابت است، تنظیم درمان بر طبق شناسایی گونه‌ها و تست حساسیت
کاندیدی در کودکان	آمفوتریسین ب ۱ mg/kg daily	آمفوتریسین ب لیپوزومی (۳-۵ mg/kg daily) صورت وجود مشکلات کلیوی یا فلوکونازول (12 mg/kg daily)	بر طبق شناسایی گونه‌ها و تست حساسیت

جدول شماره ۲: پروتکل درمانی عفونت‌های کاندیدایی بر اساس اطلاعات میکروبیولوژی

گونه‌ها	انتخاب اول	جایگزین	تغییر به فرم خوراکی
کاندیدا آلیکنس، کاندیدا تروپیکالیس، کاندیدا پاراسیلویزس	فلوکونازول (Diflucan®) ۸۰۰mg وریدی برای دوز اولیه سپس ۴۰۰mg i.v	آمفوتریسین ب داکسی کولات (Fungizone®) ۱mg/d i.v (۲) یا کاسپوفازین (Cancidas®) (۲ و ۱) ۷۰mg i.v. برای دوز اولیه سپس ۵۰mg/d وریکونازول (Vfend®) (۱) ۶mg/d i.v برای دوز اولیه سپس ۴mg/d i.v	فلوکونازول (Diflucan®) ۴۰۰ میلی گرم در روز
کاندیدا گلابراتا، کاندیدا کروزی	آمفوتریسین ب داکسی کولات (Fungizone®) (۲) یا کاسپوفازین (Cancidas®) (۲ و ۱) ۱mg/d i.v برای دوز اولیه سپس ۷۰mg/d i.v	آمفوتریسین ب لیپوزومی (AmBisome®) ۳mg/d i.v وریکونازول (Vfend®) (۳ و ۱) ۶mg/d i.v برای دوز اولیه سپس ۴mg/d i.v	ایتراکونازول (Sporanox®) (۳ و ۱) ۴۰۰mg/d یا وریکونازول (Vfend®) (۳ و ۱) ۴۰۰mg/d

- تعداد کمی از داده‌های بالینی در مورد استفاده از آزول‌ها و اکتینوکاندین‌ها در بیماران نوتروپتیک مبتلا به کاندیدایازیس تهاجمی در دسترس است. در شرایط آزمایشگاهی، آزول‌ها متوقف کننده رشد هستند و کاندیدان‌ها کشته قارچ هستند. در بعضی از مدل‌های آزمایشگاهی (به‌طور مثال اندوکاردیت کاندیدایی) منتشر کردن کاندیدایازیس در حیوانات نوتروپتیک (آزول‌ها کم‌تر از آمفوتریسین ب و اکتینوکاندین‌ها مؤثر است).
- آمفوتریسین ب داکسی کولات در بیماران بد حال با سپسیس شدید یا شوک سپتیک توصیه نمی‌شود؛ ریسک نفروتوکسیتی حاد یا زیر دوز تأثیر کننده در طی سمیت وابسته به تزریق. کاسپوفازین = انتخاب اول با جایگزین، به ترتیب در این وضعیت بیمار.
- بر طبق تست حساسیت، بعضی از متخصصین وریکونازول را به لیست اولین عوامل انتخابی برای درمان عفونت‌های کاندیدا گلابراتا اضافه کردند. اگر موارد منع مصرف وجود داشته باشد نباید آمفوتریسین - ب داکسی کولات استفاده کرد

جدول شماره ۳: الگوی حساسیت دارویی گونه های کاندیدا

گونه ها	فلوکونازول	ایتراکونازول	وریکونازول	پساکونازول	فلوسیتوزین	آمفوتریسین ب	اکینوکاندین
کاندیدا آلیکس	S	S	S	S	S	S	S
کاندیدا تروپیکاليس	S	S	S	S	S	S	S
کاندیدا پاراسیتوس	S	S	S	S	S	S	S to R
کاندیدا گلابراتا	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S	S to I	S
کاندیدا کروزی	R	S-DD to R	S	S	I to R	S to I	S
کاندیدا لوزیتانیا	S	S	S	S	S	S to R	S

S: حساسیت، S-DD: حساسیت وابسته به دوز، R: مقاوم

پلی ان ها

آمفوتریسین ب (Fungizone) دارویی با فعالیت وسیع الطیف ضد قارچی می باشد که روی ارگوسترول دیواره سلولی قارچ اثر می گذارد و برای چندین دهه به عنوان درمان انتخابی کاندیدیازیس تهاجمی استفاده می شود. متاسفانه تحمل آمفوتریسین ب داکسی کولات ضعیف می باشد که موجب واکنش التهابی حاد می شود؛ به ویژه هنگامی که بیش از یک دوره کوتاه زمانی تجویز شود و هم چنین وقتی که همراه با نفروتوکسیتی باشد. با این حال، مطالعات اخیر نشان می دهد در بیمارانی که تحت پیوند سلول های بنیادی آلونژیک بوده و نیز دریافت کننده داروی سیکلوسپورین هستند، تجویز آمفوتریسین ب داکسی کولات به صورت تزریق مداوم بیش از ۲۴ ساعت باعث کاهش واکنش های مربوط به تزریق و نارسایی کلیوی می شود (۴۵، ۴۸). هم چنین بررسی ها بر روی اپیدمیولوژی سمیت کلیوی در بیماران دریافت کننده آمفوتریسین ب داکسی کولات نشان می دهد که در جنس مذکر، با وزن ۹۰ کیلوگرم و مبتلا به بیماری کلیوی مزمن، درمان با آمینوگلیکوزیدها یا سیکلوسپورین و دوز ۳۵ میلی گرم در روز آمفوتریسین ب برای نفروتوکسیسیته، ریسک فاکتور می باشند (۴۹، ۵۰).

فرمولاسیون لیپیدی آمفوتریسین ب (*AmBisome*) این نوع دارو بهتر از آمفوتریسین ب داکسی کولات، تحمل می شود و عمدتاً در بیمارانی که آمفوتریسین ب معمولی را تحمل نمی کنند استفاده می شود که این به دلیل تغییر عملکرد کلیه می باشد (۵۱، ۵۴). یک سری

مطالعات کمی نشان می دهد که فرمولاسیون لیپیدی آمفوتریسین ب مانند آمفوتریسین معمولی مؤثر است (۵۵، ۵۸). هزینه های بالا، کمبود نسبی داده های بالینی و وجود درمان های جایگزین ضد قارچی (آزول ها و اکینوکاندین ها) نشان دهنده دلیل استفاده از فرمولاسیون لیپیدی به عنوان خط دوم برای درمان بیماران مبتلا به کاندیدیازیس تهاجمی مقاوم می باشد (۱۶، ۴۵).

آزول ها: آزول ها سنتز ارگوسترول غشای سلولی قارچ را مهار می کنند. مطالعات بالینی متعددی اثر بخشی و ایمنی آزول ها را با آمفوتریسین ب داکسی کولات برای درمان کاندیدمی در بیماران غیر نوتروپنیک مقایسه کرده اند اما اطلاعات کمی از درمان بیماران نوتروپنیک در دسترس می باشد.

فلوکونازول (*Diflucan*): فلوکونازول در شرایط آزمایشگاهی توقف کننده رشد است و کم تر از آمفوتریسین ب و اکینوکاندین ها در برخی از مدل های آزمایشگاهی عفونت (مثلاً اندوکاردیت کاندیدیایی، کاندیدیازیس منتشر در حیوانات نوتروپنیک) مؤثر است. این دارو به صورت فرمولاسیون وریدی و خوراکی در دسترس است. فلوکونازول خوراکی به خوبی جذب می شود و فراهمی زیستی آن تحت تأثیر عوامل مسدود کننده H₂ قرار نمی گیرد. در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۴ بر روی ۲۰۶ بیمار نوتروپنیک با کاندیدمی انجام شد، مشخص گردید که فلوکونازول همانند آمفوتریسین ب داکسی کولات مؤثر است، در حالی که تحمل فلوکونازول بهتر می باشد. اطلاعات در مورد دوزهای بالای فلوکونازول برای درمان

از کبد گرفته شده و به تدریج توسط هیدرولیز و N-استیلاسیون تخریب می‌شود؛ بنابراین نیازی به تنظیم دوز در بیماران مبتلا به نارسائی کلیوی نیست اما کاهش دوز ۳۵ میلی گرم در بیماران با اختلال عملکرد کبدی، در حد متوسط توصیه می‌شود، هم‌چنین با برخی از داروها، تداخل دارویی دارد (۶۴،۶۲). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۲ بر روی ۲۹۳ بیمار کاندیدایزیس مهاجمی انجام شد نشان دادند که کاسپوفانترین مانند آمفوتریسین ب داکسی کولات حداقل تاثیر را دارد ولی سمیت آن کم تر است (۶۵). اکتینوکاندین، در شرایطی به عنوان درمان اولیه بیماران کاندیدایزیس به کار می‌رود که بیمار سابقه در معرض قرارگیری با ترکیبات آزولی را داشته و یا دچار آلرژی و یا عدم تحمل آمفوتریسین ب و یا آزول‌ها می‌باشد و یا عفونت کاندیدایزیس بیمار ناشی از کاندیدا کروزیی یا کاندیدا گلابراتا باشد. مصرف کوتاه مدت اکتینوکاندین (۳ تا ۵ روز) به صورت داخل وریدی و به دنبال آن مصرف خوراکی فلوکونازول و یا وریکونازول (جهت عفونت با کاندیدا کروزیی) یک رویکرد معقول جهت درمان کاندیدمی می‌باشد. جهت درمان کاندیدایزیس ناشی از کاندیدا گلابراتا، اکتینوکاندین به جای فلوکونازول یا وریکونازول، توصیه می‌گردد.

کاسپوفانترین (Candidas): در یک بررسی تصادفی در بیماران نوتروپنیک، کاسپوفانترین تاثیر مشابه و عوارض جانبی کم‌تری نسبت به آمفوتریسین ب نشان داد (۶۳). به علت تاثیر خوب این دارو بر گونه‌های غیر از آلبیکنس و هم‌چنین ایمن بودن آن، کاسپوفانترین ممکن است به عنوان داروی انتخابی در افراد بسیار بیمار، بیماران بی ثبات کلینیکی با اختلال در عملکرد اعضای بدن به خصوص در بیماران دارای نوتروپنی در نظر گرفته شود.

میکافانترین و انیدولافانترین: به تازگی سازمان غذا و دارو (FDA) در ژاپن برای پیش‌گیری از عفونت کاندیدا در بیماران تحت پیوند سلول‌های بنیادی خون

عفونت‌های کاندیدمی کاندیدا مشکوک به مقاومت آزولی کم می‌باشد (۵۹). جهت درمان عفونت ناشی از *C. parapsilosis*، فلوکونازول توصیه می‌گردد.

ایتراکونازول (Sporanox): این دارو به صورت خوراکی و فرمولاسیون داخل وریدی در دسترس است. به علت محدودیت استفاده از فرمولاسیون خوراکی این دارو، از فرمولاسیون وریدی و با کنترل سطح خونی آن استفاده می‌شود.

وریکونازول (Vfend): این دارو به صورت خوراکی و فرمولاسیون وریدی در دسترس می‌باشد. این دارو در کبد از طریق سیستم p-450 متابولیزه می‌گردد، از این رو دارای پتانسیل تداخل دارویی چند گانه است. از عوارض جانبی این دارو، می‌توان به اختلالات بینایی، بشورات جلدی، هپاتیت و توهم اشاره کرد. از وریکونازول برای درمان عفونت‌های کاندیدایی مقاوم به فلوکونازول (کاندیدا کروزای، کاندیدا گلابراتا و کاندیدا گیلرموندی) و حساس به فلوکونازول استفاده می‌شود (۶۰).

پوساکونازول: این دارو یک آزول جدید با فعالیت وسیع‌الطیف ضد قارچی می‌باشد. مسیرهای متابولیکی آن متفاوت با دیگر آزول‌ها می‌باشد، در این مسیر گلوکونوراسیون نقش اصلی را ایفا می‌کند در حالی که آنزیم‌های سیستم p-450 اهمیت ثانویه دارد که این مسئله خطر تداخل دارویی را کاهش دهد. در بسیاری از بیماران HIV مثبت مبتلا به کاندیدایزیس مری و اوروفارنکس مقاوم به آزول‌ها، پوساکونازول ۴۰۰ میلی گرم ۲ مرتبه در روز موفق بوده است (۶۱).

اکتینوکاندین‌ها: اکتینوکاندین‌ها یک کلاس جدید از عوامل ضد قارچی هستند که سنتز گلوکان در دیواره سلولی را مهار می‌کنند. این داروها علیه کاندیدا آلبیکنس و غیر آلبیکنس موثر هستند. کاسپوفانترین اولین داروی این دسته، جهت درمان بیماری قارچی مهاجمی از جمله کاندیدایزیس می‌باشد و تنها فرمولاسیون وریدی آن در دسترس است (۶۲). این دارو

عوامل غیر ترکیبی است اما از مصرف بی رویه ی رژیم ترکیبی باید جلوگیری شود.

درمان و پروفیلاکسی در جمعیت های خاص

جهت درمان کاندیدیازیس منتشره در کودکان استفاده از آمفو تریسین ب (1 mg/kg daily) پیشنهاد می شود. و در صورت وجود مشکلات کلیوی می توان از ترکیب لیپوزومی آمفو تریسین ب (3-5 mg/kg daily) استفاده شود. از طرفی فلوکونازول (12 mg/kg daily) نیز داروی جایگزین در این بیماران می باشد (۷۶). هم چنین استفاده از اکینوکاندین ها به خصوص در موقع وجود مقاومت های دارویی به آمفو تریسین ب و فلوکونازول پیشنهاد می شود. در کودکان با وزن کم تر از ۱۰۰۰ گرم و با استعداد ابتلا بالا به کاندیدیازیس تهاجمی، استفاده از پروفیلاکسی فلوکونازول پیشنهاد می شود (۷۷). جهت پروفیلاکسی در بیماران دریافت کننده پیوند بافت هایی مثل کبد و پانکراس، استفاده از فلوکونازول (3-6 mg/kg [200-400 mg] daily) یا فرم لیپوزومال آمفو تریسین ب (1-2 mg/kg daily for 7-14 days) پیشنهاد می شود. هم چنین برای پروفیلاکسی دارویی در بیماران بستری در بخش ICU که به خصوص دارای میزان انسیدانس بالای کاندیدیازیس تهاجمی هستند می توان از داروی فلوکونازول (400 mg [6 mg/kg] daily) استفاده کرد. جهت پروفیلاکسی در بیماران دریافت کننده پیوند Stem cell با نوتروپنی شدید، استفاده از داروهای فلوکونازول (400 mg [6 mg/kg] daily)، پوساکونازول (200 mg 3 times daily)، یا میکافانژین (50 mg daily) پیشنهاد می گردد. برای درمان کاندیدیازیس تهاجمی در زنان حامله، آمفو تریسین ب پیشنهاد می شود. مصرف اکثر آزول ها از جمله فلوکونازول، ایتراکونازول، پوساکونازول به دلیل احتمال ارتباط مصزف این داروها با نقائص جنینی باید در زمان حاملگی اجتناب شود. از آن جا که اطلاعات کمی در ارتباط با مصرف داروهای اکینوکاندین ها در دسترس است، مصرف این داروها

ساز و هم چنین برای درمان کاندیدیازیس مروی تأیید شده است. آنیدولافانژین نیز توسعه بالینی دارد. در یک مطالعه ی بین المللی نشان داده شد که میزان موفقیت میکافانژین بر روی بیماران مبتلا به کاندیدیازیس بالا بوده است (۶۶). تداوم کاندیدی می در پایان درمان وریدی بیماران با آنیدولافانژین و هم چنین فلوکونازول گزارش شده است (۶۷). در یک مطالعه تصادفی در کم تر از ۵ درصد بیماران نوتروپنیک، آنیدولافانژین در مقایسه با فلوکونازول اثر بخشی بالاتری را نشان داده و هم چنین منجر به پاک سازی عفونت خونی کاندیدیایی شده است.

درمان ترکیبی

با توجه به پیش آگهی ضعیف عفونت های تهاجمی کاندیدیایی، پزشکان علاقه زیادی برای استفاده ترکیبی از عوامل ضد قارچی برای درمان بیماران بد حال نشان داده اند. اما تا به حال تعداد نسبتاً کمی از مطالعات در مورد ترکیبات عوامل ضد قارچی در کاندیدیازیس تهاجمی وجود دارد. ترکیبی از آمفو تریسین ب داکسی کولات و فلوکونازول ۵ را برای درمان عفونت کاندیدیایی کشنده توصیه می شود (۴۴،۴۳،۱۶). این توصیه بر اساس تظاهرات اثرات سینرژیک در مطالعات آزمایشگاهی و حیوانات آزمایشگاهی مبتلا به کاندیدیازیس سیستمیک و اندوکار دیت کاندیدیایی می باشد. داروهای آمفو تریسین ب و فلوکونازول بهترین درمان غیر ترکیبی برای درمان عفونت های کریپتوکوکی در بیماران دچار نقص ایمنی می باشند (۷۰،۶۸). اما ترکیب دو داروی آمفو تریسین ب و فلوکونازول به دلیل فقدان شواهد در مورد اثر بخشی بالینی، نگرانی در مورد سمیت و گزینه های جدید درمانی در مورد بیماران بد حال توصیه نمی شود (۷۱-۷۵). بین آمفو تریسین ب و آزول ها در بدن، هیچ ارتباط سینرژیکی دیده نشده است. در نگاه اول اثر بخشی درمان ترکیبی کمی برتر از تک درمانی است، در حالی که در نتایج بالینی تصادفی آینده نگر نشان می دهد که عوامل ضد قارچی ترکیبی بهتر و با سمیت کم تر از

درصد گزارش شده است، بنابراین به کارگیری روش‌های تشخیصی مناسب (کشت، تست گالاکتومانان، عکس‌های رادیولوژی، بررسی‌های هیستوپاتولوژیک مایعات و بافت‌های بیوپسی شده) و استفاده از داروهای ضد قارچی خط اول ضروری می‌باشند (۸۳-۸۱). آسپرژیلوس فومیگاتوس مهم‌ترین گونه (بیش از ۹۰ درصد) جدا شده از بیماران مبتلا به IA می‌باشد و در برخی از موارد دیگر گونه‌هایی مانند فلاووس، ترئوس و نایجر نیز جدا شده‌اند (۸۶). اگر چه در مطالعات اخیر فراوانی گونه‌های غیر فومیگاتوس مانند ترئوس که نسبت به داروی آمفوتریسین B نیز مقاوم می‌باشد، روند رو به رشدی داشته است (۸۷). در اغلب موارد بخش‌های مراقبت ویژه، آلودگی بالاتری از آسپرژیلوس ترئوس را نشان می‌دهند و این گونه در مقایسه با آسپرژیلوس فومیگاتوس پاسخ کم‌تری به درمان نشان می‌دهد. امروزه در زمینه تست‌های حساسیت دارویی قارچ‌ها پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای صورت گرفته است (۸۸) اما متأسفانه این روش‌ها در برخی از آزمایشگاه‌ها فقط به عنوان یک ابزار تحقیقاتی تلقی می‌شود.

درمان‌های ضد قارچی

داروهای ضد قارچی به کار رفته برای درمان IA شامل آمفوتریسین B دی اکسی کولات، فرمولاسیون لیسیدی آمفوتریسین B، وریکونازول، ایتراکونازول و کاسپوفانژین می‌باشند (جدول شماره ۴ و ۵).

در زنان حامله باید با احتیاط صورت گیرد. همچنین به دلیل مشاهده ناهنجاری‌ها در مدل‌های حیوانی ناشی از داروهای فلوسایتوزین و وریکونازول استفاده از این داروها در مدت حاملگی منع مصرف دارند (۷۸).

آسپرژیلوزیس تهاجمی

آسپرژیلوزیس تهاجمی (IA) از عفونت‌های رو به رشدی در بیماران مبتلا به نوتروپنی، سرطان، دریافت کننده پیوند، افراد دارای نقص در سیستم فاگوسیتوز و یا افراد درمان شده با داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی (کورتیکواستروئیدها، منوکلونال آنتی‌بادی‌ها یا عوامل سایتوتوکسیک) می‌باشند (۷۹، ۸۰). در بیماران نوتروپنیک، آسپرژیلوزیس مهاجم ریوی شایع‌ترین شکل تظاهراتی بیماری است (۸۰-۹۰ درصد). میزان مرگ و میر حدود ۳۰-۶۰ درصد (۵۸، ۳۴، ۷۲) تخمین زده شده است. درمان اولیه در زمان پیدایش اولین نشانه‌های عفونت الزامی می‌باشد و امکان نجات بیمار را بالا می‌برد (۸۱، ۸۳). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۴ بر روی ۱۸۵۰ بیمار بستری در بخش ICU صورت گرفت، شیوع و میزان مرگ و میر ناشی از این بیماری را در این بخش به ترتیب ۳/۶ و ۸۰ درصد گزارش کردند (۸۴). امروزه تشخیص استاندارد IA برنامه‌های EORTC و MSG است. هم‌چنین دسته‌بندی این بیماری بر اساس شواهد کلینیکی، رادیولوژی و قارچ‌شناسی می‌باشد (۸۵). از آن جایی که در بیماران مبتلا به IA مرگ و میر ۶۰ تا ۹۰

جدول شماره ۴: پروتکل درمانی آسپرژیلوزیس تهاجمی

وضعیت بیمار	اولین انتخاب	جایگزین‌ها	تغییر به فرم خوراکی
درمان اولیه	روز اول (Vfend®) وریکونازول و سپس 6 mg/kg (12h, IV). 4 mg/kg (12 h, IV)	B (AmBisome®) لیپوزومال آمفوتریسین 3-5 mg/kg/day, IV. 70 mg 50 mg/day, IV day 1 IV	400 mg/day (Vfend®) وریکونازول یا ایتراکونازول، 400 mg/day (Sporanox®)
بیماری مقاوم به درمان	کاسپوفانژین (Cancidas®) در شروع 70 mg IV و 50 mg/day, IV سپس، اگر به (Vfend®) یا وریکونازول عنوان درمان اولیه بکار نرفته است، روز اول 6 mg/kg q 12h, IV. سپس 4 mg/kg 2x/d یا B (AmBisome®) لیپوزومال آمفوتریسین 3-5 mg/kg/d i.v.		400 mg/d (Vfend®) وریکونازول یا ایتراکونازول، 400 mg/d (Sporanox®)
درمان ترکیبی	کاسپوفانژین (Cancidas®) در شروع 70 mg i.v. و سپس 50 mg/d + روز اول وریکونازول (Vfend®) 6mg/kg q 12h i.v. 4 mg/kg 2x/d یا لیپوزومال آمفوتریسین B (AmBisome®) 3-5 mg/kg/d i.v.		تا با ثبات شدن شرایط بیمار درمان ترکیبی را ادامه دهید سپس از درمان‌های تک دارویی با اشکال تزریقی یا خوراکی استفاده نمایید.
درمان ترکیبی	آنیگلوپنژین (Cancidas®) در شروع 200 mg روز اول وریکونازول (Vfend®) 6mg/kg q 12h i.v. 4 mg/kg 2x/d یا لیپوزومال آمفوتریسین B (AmBisome®) 3-5 mg/kg/d i.v.		

جدول شماره ۵: درمان ضد قارچی آسپرژیلوزیس تهاجمی در بیماران نوتروپنی و تب پایدار

اولین انتخاب	جایگزین ها	سویچ به داروی خوراکی
(Fungizone®) دی اکسی کولات B یا آمفوتریسین 1 mg/kg/d i.v.,	B (AmBisome®) لیپوزومال آمفوتریسین 3-5 mg/kg/d i.v. یا کاسپوفونین (Candidas®) دز شروع 50 mg/d i.v. و 70 mg i.v. سپس یا وریکونازول (Vfend®)	(Vfend®) 400 mg/d وریکونازول یا ایتراکونازول (Sporanox®) 400 mg/d
	4 mg/kg 2x/d i.v. و سپس 6 mg/kg q12h i.v. یا ایتراکونازول (Sporanox®) وز اول 200 mg/d 200 mg/d i.v. و سپس q12h i.v.	

پلی ان ها

آمفوتریسین B متداول ترین پلی انی است که از گذشته تاکنون برای درمان طیف وسیعی از عفونت های قارچی از جمله IA مورد استفاده قرار می گیرد (۸۹، ۹۰). علی رغم درمان های صورت گرفته با این دارو، در بسیاری از موارد پاسخ های ناامید کننده ایی از سوی بیماران، خصوصاً در افراد مبتلا به نوتروپنی مشاهده می شود. در مطالعه ای، پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به آسپرژیلوزیس ریوی به مدت ۱۴ روز تحت درمان، نشان داد که این میزان در دریافت کنندگان سلول های خونی مغز استخوان (HSCT) ۳۳ درصد، پیوند قلب و کلیه ۸۳ درصد، بیماران مبتلا به لوسمی ۵۴ درصد و در پیوند کبد ۲۰ بوده است. از جمله عوامل موثر در کاهش میزان دز مصرفی و همچنین دامنه استفاده از آمفوتریسین B دی اکسی کولات در بیماران می توان به سمیت کلیوی و کاهش انتشار دارو اشاره کرد که در بیماران کلیوی خصوصاً در افراد نیازمند به همودیالیز می تواند عامل مرگ و میر باشد (۹۱).

فرمولاسیون لیپیدی آمفوتریسین B فرمولاسیون لیپیدی آمفوتریسین B در مقایسه با آمفوتریسین B دی اکسی کولات ساختار پایدارتر و قابل تحمل تری دارد و در افرادی که فرم دی اکسی کولات را تحمل نکرده یا به این دارو پاسخ مناسبی نداده به عنوان راه درمانی جایگزین انتخاب می شود (۹۲، ۹۳). اگرچه در مطالعات اندکی استفاده از این دارو به عنوان خط اول درمانی تحت بررسی قرار گرفته است، اما امروزه در مطالعات تجربی به عنوان یک روش استاندارد برای درمان افراد مبتلا به نوتروپنی تب دار مورد پژوهش قرار گرفته است. در یک مطالعه دو سوکور که در سال

۲۰۰۲ انجام شد، میزان پاسخ به درمان در ۱۷۴ بیمار مبتلا به IA مورد بررسی قرار گرفت که در هر دو شکل کلونیدی و دی اکسی کولات ۳۵ درصد گزارش شد (۹۴). در مطالعه دیگر فرم لیپیدی دارو با دز ۱ تا ۴ mg/kg/d در ۸۷ بیمار به عنوان خط درمانی اولیه مورد بررسی قرار گرفت که میزان موفقیت مشابهی مشاهده شد (۴۳ و ۳۷ درصد) (۹۵). در نهایت با مقایسه دز استاندارد (3 mg/kg/d) و ماکزیم دز (10 mg/kg/d) فرم لیپوزومال دارو در بیماران آلوده به عفونت های ناشی از قارچ های رشته ایی، موفقیت و بهبودی مشابهی دیده شد (۹۶). به طور کلی مطالعات گوناگون نشان می دهند که فرمولاسیون لیپیدی در مقایسه با آمفوتریسین B دی اکسی کولات از اثر بخشی و پایداری بالاتری برخوردار است و می تواند برای درمان IA مورد استفاده قرار گیرد (۹۰). مصرف آمفوتریسین B دی اکسی کولات در گیرندگان HSCT، بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس، بیماران با زمینه اختلالات کلیوی و هم چنین در کسانی که به طور هم زمان از عوامل نفروتوکسیک دیگر استفاده می نمایند، به طور بالقوه توکسیسیتی بالایی دارد.

آزول ها

ایتراکونازول: این دارو در تعداد اندکی از مطالعات به عنوان خط اول درمان مورد بررسی قرار گرفته است. به طوری که میزان پاسخ به درمان خوراکی (فرم کپسول و فرم محلول hydroxypropyl-b-cyclodextrin (HPCD)) این دارو در ۷۴ بیمار مبتلا به IA، ۳۹ درصد گزارش شد (۹۷). در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۱ بر روی ۳۱ بیمار انجام شد، در ۴۸ درصد بیماران پاسخ به ایتراکونازول گزارش شده

درمانی مورد استفاده قرار گرفت که در ۱۱۶ بیمار مبتلا به IA در ۴۸ درصد موارد پاسخ مثبت مشاهده شد (۱۰۰). دوز درمانی وریکونازول برای کودکان ۵-۷ mg/kg IV هر ۱۲ ساعت می باشد. در یک مطالعه آینده نگر چند مرکزی نیز اثر بخشی و ایمنی وریکونازول در ۲۲۷ بیمار مورد بررسی قرار گرفت، پس از گذشت ۱۲ هفته میزان موفقیت و بهبودی کسب شده از وریکونازول در مقایسه با آمفوتریسین B به ترتیب از ۵۳ به ۳۲ و از ۷۱ به ۵۸ درصد می باشد (۱۰۱). اگر چه در برخی از موارد به هنگام استفاده از این دارو امکان ایجاد عوارض دارویی ناخواسته نیز وجود دارد. یکی از این مواردی که امکان مواجه شدن با آن بیش تر است، متغیر بودن سطح خونی دارو در افراد مختلف است، به طوری که در کودکان، دارو در سطح پایین تری از حد مورد نظر قرار می گیرد و در برخی از بیماران احتمال دارد سطح دارو از دز درمانی مورد نظر بالاتر (۱۰۲، ۱۰۳). عوارض اصلی این دارو، اختلالات بینایی برگشت پذیر در بیش از ۴۰ درصد بیماران می باشد (۱۰۰). به علت متابولیسم سیتوکروم P450، ممکن است وریکونازول با تعداد زیادی از داروها میان کنش داشته باشد، از این رو، موارد منع مصرف و داروهای ثانویه مورد استفاده برای کاهش عوارض جانبی این دارو (نظیر وینکا آلکالوئیدها، استاتین ها، کینیدین ها) باید مورد بررسی قرار گیرد. این دارو به دو شکل خوراکی و داخل وریدی در دسترس می باشد.

پوساکونازول: داروی ضد قارچی پوساکونازول از دسته آزول های جدید محسوب می شود که برای اولین بار در ۱۰۷ بیمار که به داروهای ضد قارچی خط اول پاسخ مناسبی نداده اند و یا درجاتی از مقاوت دارویی نشان داده اند، مطالعه شده است. این دارو به عنوان پروفیلاکسی در بیماران نوتروپنی همراه با لوکیما و میلودیسپلازی و نیز در پذیرندگان پیوند آلورژنیک HSCT مبتلا به آسپرژیلوزیس تهاجمی می باشد. نتایج این مطالعه نشان داد که موفقیت کسب شده در تجویز

است (۹۸). از مهم ترین مشکلاتی که ممکن است در استفاده از شکل خوراکی این دارو ایجاد شود می توان به عدم جذب یکنواخت دارو و وجود تداخلات دارویی با داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی اشاره کرد. بنابراین با توجه به این اختلالات، شانس استفاده از این دارو برای درمان عفونت های قارچی پر مخاطره کاهش می یابد و در طول درمان، بررسی سطح خونی دارو ضروری می باشد. لازم به ذکر است که ایتراکونازول خوراکی به طور عمده در بیماران مبتلا به IA که به داروهای وریدی ضد قارچی پاسخ مناسبی داده اند مورد استفاده قرار می گیرد (۹۹). توصیه می شود که فرم خوراکی ایتراکونازول در بزرگسالان در دوز 400mg/day (کپسول) و 2.5 mg/kg دو بار در روز، فرم HPCD تجویز گردد. هم چنین فرم HPCD ایتراکونازول به صورت وریدی در دوز 200mg دو بار در روز به مدت دو روز و به دنبال آن دوز 200mg تنها یک بار در روز به مدت ۱۲ روز توصیه می شود. میزان دوز مصرفی این دارو در کودکان بیش تر از ۵ سال، 2.5 mg/kg دو بار در روز می باشد.

وریکونازول: این دارو به دو شکل خوراکی و تزریقی در دسترس می باشد و در پروتکل درمانی که امروزه مورد استفاده قرار می گیرد، می تواند به عنوان انتخاب اولیه برای درمان IA مورد استفاده قرار گیرد. این دارو به طور گسترده در تمامی بافت های بدن توزیع شده به طوری که سطح CSF آن، در حدود ۵۰ درصد سطح پلاسمایی آن است. نیمه عمر آن ۶ ساعت بوده و در کبد متابولیزه گشته و تنها ۵ درصد آن بدون تغییر در ادرار مشاهده می شود، بنابراین تداخل دارویی وریکونازول با داروهای است که متابولیسم کبدی دارند. درمان آسپرژیلوزیس تهاجمی با وریکونازول به صورت وریدی با دوز 6mg/kg هر ۱۲ ساعت به مدت دو روز و به دنبال آن دوز 4mg/kg هر ۱۲ ساعت، بهتر از فرم خوراکی آن (200 mg هر ۱۲ ساعت) می باشد. در بررسی انجام شده این دارو به عنوان خط اول یا دوم

بخش معرفی شد. این افراد مبتلا به IA، دریافت کنندگان خون، پیوند های بافت های سخت، مغز استخوان و یا مبتلایان به سرطان خون بودند که مقاومت دارویی و عدم تحمل سایر داروهای ضد قارچی در آنان به ترتیب ۸۶ و ۱۴ درصد بوده است. در بین این بیماران (۵ درصد) ۴ مورد پاسخ کامل و (۴۰ درصد) ۳۳ مورد پاسخ نسبی به این دارو نشان دادند. هم چنین موفقیت کسب شده در درمان، با حداقل دز سمی دارو صورت گرفته بود (۱۰۷). در مطالعه دیگر کاسپوفانژین به عنوان اولین خط درمان IA در ۳۲ بیمار مبتلا به نقص سیستم ایمنی و سرطان خون، مورد تحقیق و بررسی قرار گرفت و میزان پاسخ نسبی و یا کامل کسب شده ۵۶ درصد از موارد بوده است. هم چنین در این بیماران، میزان مرگ و میر مربوط به IA، ۲۲ درصد گزارش شد (۱۰۸). از دیگر اشکال اکتینوکاندین ها می توان به میکافانژین اشاره کرد؛ در مطالعه این دارو با اثر ضد قارچی خود در ۱۹ بیمار مبتلا به IA، موفقیت ۶۰ تا ۶۷ درصد را به خود اختصاص داد (۱۰۹). دوز درمانی کاسپوفانژین در کودکان 50 mg می باشد.

درمان های ترکیبی

امید به بهبودی در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی مبتلا به IA حتی با درمان های ضد قارچی کم می باشد. با این وجود منطقی ترین راه برای درمان آنها، استفاده از درمان های ترکیبی ضد قارچی می باشد. هر چند که اطلاعات کمی در این زمینه وجود دارد. در تعداد کمی از گزارش ها درمان های ترکیبی مانند لیپوزومال آمفوتریسین B به همراه وریکونازول و یا وریکونازول به همراه کاسپوفانژین، موفقیت خوبی در زمینه درمان IA مقاوم به درمان کسب کرده است (۱۱۰، ۱۱۱). اخیراً در طی یک مطالعه مورد-شاهدی، استفاده از درمان تک دارویی وریکونازول در مقایسه با وریکونازول و کاسپوفانژین برای درمان بیماران مبتلا به IA مقاوم به درمان، بهبودی پائین تری را نشان داده است (۱۱۲). در

این دارو ۴۲ درصد بوده است (۱۰۴). هم چنین میزان پاسخ مشاهده شده در بیماران پرخطر مانند افراد دارای نوتروپنی و پذیرنده پیوند آلوژنیک HSCT، به ترتیب ۲۴ و ۳۱ درصد گزارش شده است. به طور کلی میزان بهبودی کسب شده در این جمعیت ۴۵ درصد بود. در یک مطالعه، ۲۳ دریافت کننده پیوندهای عضو که مبتلا به عفونت های قارچی مقاوم به درمان بودند، در ۵۷ درصد از موارد پاسخ نسبی یا کاملی به این دارو نشان دادند. هم چنین در بین این بیماران، ۳ مورد تداخل دارویی مشاهده شد که مربوط به بین افزایش سطح سیکلوسپورین یا تاکرولیموس بود (۱۰۵). اخیراً در یک پژوهش دوسوکور و چند مرکزی، دو داروی پوساکونازول و فلوکونازول به عنوان پیشگیری از بروز عفونت های قارچی در ۶۰۰ بیمار دریافت کننده پیوند آلوژنیک HSCT تحت بررسی قرار گرفت. در طی یک دوره ۶ هفته ایی استفاده از پوساکونازول در مقایسه با فلوکونازول، به طور چشم گیری بروز IA را در مصرف کنندگان آن کاهش داد (۲ در برابر ۷ درصد). هم چنین در این افراد میزان مرگ و میر گزارش شده به ترتیب ۱ و ۴ درصد می باشد. علاوه بر این در هر دو گروه ۳۳ درصد عوارض دارویی مشاهده شد که در ۳ درصد از دریافت کنندگان پوساکونازول و ۸ درصد دریافت کنندگان فلوکونازول، منجر به قطع درمان شد (۱۰۶). با توجه به نتایج به دست آمده از این گونه مطالعات، در آینده نزدیک پوساکونازول می تواند به عنوان داروی ضد قارچی مناسب برای درمان IA مقاوم به درمان به کار رود. میزان دوز مصرفی این دارو در بزرگسالان به صورت پروفیلاکسی ۲۰۰ mg در سه نوبت در روز و میزان دوز این دارو برای کودکان در مقالات اشاره نشده است.

اکتینوکاندین ها

پس از بررسی های به دست آمده در ۸۳ بیمار، داروی کاسپوفانژین به عنوان یک داروی ایمن و اثر

است (۱۱۴، ۱۱۵). بر خلاف اطلاعات به دست آمده، مقایسه و اظهار نظر در مورد درمان‌های ترکیبی و تک دارویی نیاز به بررسی‌های بیش‌تری در مطالعات آینده‌نگر، مقایسه‌ای دارد.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که عفونت‌های قارچی مهاجم عامل اصلی مرگ و میر در بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی‌های فشرده می‌باشد. درمان ضد قارچی زود هنگام برای نجات این بیماران الزامی می‌باشد. امروزه تعدادی عوامل ضد قارچی موثر با قابلیت تحمل پذیری بالاتر برای بیمار ولی بسیار گران قیمت‌تر در مقایسه با آمفوتریسین B داکسی کولات در دسترس می‌باشد. در تصمیم‌گیری‌های بالینی برای تجویز یک دارو باید نتایج حاصل از مطالعات و راه کارهای منتشر یافته و هم چنین وضعیت صدور مجور و هزینه‌های برآوردی آن در نظر گرفته شود. گزینه‌های درمانی عفونت کاندیدایی مهاجم شامل فلوکونازول، وریکونازول و آمفوتریسین B، فرم لپیدی آن و هم‌چنین اکینوکاندین‌ها می‌باشد. وریکونازول، آمفوتریسین B، فرم لپیدی آمفوتریسین B، کاسپوفانجین، ایتراکونازول و پوساکونازول برای درمان آسپرژیلوزیس مهاجم در دسترس می‌باشند. روش‌های دیگری نظیر جراحی، درمان‌های ترکیبی و تنظیم کننده سیستم ایمنی نیز باید در نظر گرفته شوند.

یک مطالعه چند مرکزی انجام شده بر روی ۵۳ بیمار مبتلا به IA مقاوم به درمان که در آن‌ها محتمل یا کاملاً تأیید شده بود، موفقیت درمانی کسب شده در استفاده از ترکیب دارویی کاسپوفانژین به همراه آمفوتریسین B، ایتراکونازول و یا وریکونازول به ترتیب ۵۰، ۴۳ و ۶۰ درصد گزارش شده و موفقیت درمانی مشاهده شده در بیماران مبتلا به نوتروپنی و HSCT به ترتیب ۵۷ و ۵۴ درصد گزارش. ترکیبات دارویی ذکر شده به خوبی توسط بیماران تحمل شده و تنها در ۳ درصد از موارد گزارشی از عوارض دارویی وجود داشته است (۱۱۳). علاوه بر این در یک مطالعه مورد-شاهدی که در سال ۲۰۰۵ انجام شد، ترکیب دارویی وریکونازول-کاسپوفانژین در تعداد ۳۴ بیمار و درمان تک دارویی لیپوزومال آمفوتریسین B در تعداد ۳۸ بیمار دریافت کنندگان پیوند برای درمان IA با هم مورد مقایسه قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد که در طی ۹۰ روز درمان، کاهش چشم‌گیری در مرگ و میر افراد دریافت‌کننده وریکونازول-کاسپوفانژین مشاهده شده است (۲۶ درصد در برابر ۵۰ درصد) و هم‌چنین میزان مرگ و میر بیماران پرخطر (افراد دیالیزی، دریافت‌کننده پیوند و مبتلا به آسپرژیلوزیس منتشر) در گروه دریافت‌کننده داروهای ترکیبی ۲۳ درصد و در گروه درمان شده با لیپوزومال آمفوتریسین B ۷۹ درصد گزارش شده

References

- Baddley JW, Stroud TP, Salzman D, Pappas PG. Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 32(9): 1319-1324.
- Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2002; 34(7): 909-917.
- Pfaller MA, diekemadJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007; 20(1): 133-163.
- Hedayati MT, Khodavaisy S, Alialy M, Omran SM, Habibi MR. Invasive aspergillosis in intensive care unit patients in Iran. Acta Medica (Hradec Králové) 2013; 56(2): 52-56.
- Aliyali M, Hedayati MT, Habibi MR, Khodavaisy S. Clinical risk factors and bronchoscopic features of invasive

- aspergillosis in Intensive Care Unit patients. J Prev Med Hyg 2013; 54(2): 80-82.
6. Denning DW. Invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Curr Opin Infect Dis 1994; 7: 456-462.
 7. Schneemann M, Schaffner A. Host defense mechanism in *Aspergillus fumigatus* infections. Contrib Microbiol 1999; 2: 57-68.
 8. Hedayati MT, Khodavaisy S, Aliali M. A review on invasive aspergillosis in patients admitted to intensive care unit with emphasis on diagnostic methods. J Mazandaran Univ Med Sci 2009; 20(74): 99-112 (Persian).
 9. Denning DW. Aspergillosis in “nonimmunocompromised” critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170(6): 580-581.
 10. Walsh T, Annaissie E, Denning Dw. treatment of aspergillosis: clinical Practice guidelines of the Infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2008; 46(3): 327-360.
 11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi: approved standard (NCCLS document M38-A). Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2002.
 12. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995; 274(8): 639-644.
 13. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004; 39(3): 309-317.
 14. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis 2003; 3(11): 685-702
 15. Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. Lancet 1989; 2(8677): 1437-1440.
 16. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38(2): 161-189.
 17. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. Arch Intern Med 1989; 149(10): 2349-2353.
 18. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. Arch Intern Med 1988; 148(12): 2642-2645.
 19. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande BJ, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. Clin Infect Dis 2003; 37(9): 1172-1177.
 20. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. Clin Infect Dis 1997; 24(6): 1068-1078.
 21. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991–2000. Clin Infect Dis 2004; 38(3): 311-320.

22. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991; 325(18): 1274-1277.
23. Fesharaki SH, Haghani I, Mousavi B, Kargar ML, Boroumand M, Anvari MS, Abbasi K, Meis JF, Badali H. Endocarditis due to a co-infection of *Candida albicans* and *Candida tropicalis* in a drug abuser. *J Med Microbiol*. 2013; 62(11): 1763-1767.
24. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Colette L, Martino P, Vandercam B, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999; 28(5): 1071-1079.
25. White MH. Editorial response: the contribution of fluconazole to the changing epidemiology of invasive candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997; 24(6): 1129-1130.
26. Nguyen MH, Clancy CJ, Yu VL, Yu YC, Morris AJ, Snyderman DR, et al. Do in vitro susceptibility data predict the microbiologic response to amphotericin B? Results of a prospective study of patients with *Candida* fungemia. *J Infect Dis* 1998; 177(2): 425-430.
27. Powderly WG, Kobayashi GS, Herzig GP, Medoff G. Amphotericin B-resistant yeast infection in severely immunocompromised patients. *Am J Med* 1988; 84(5): 826-832.
28. Clancy CJ, Nguyen MH. Correlation between in vitro susceptibility determined by E test and response to therapy with amphotericin B: results from a multicenter prospective study of candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(5): 1289-1290.
29. Clancy CJ, Yu VL, Morris AJ, Snyderman DR, Nguyen MH. Fluconazole MIC and the fluconazole dose/MIC ratio correlate with therapeutic response among patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(8): 3171-3177.
30. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, Bartlett JA, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, et al. Development of interpretive breakpoints For antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole and *Candida* infections. *Clin Infect Dis* 1997; 24(2): 235-47.
31. Baddley JW, Patel M, Jones M, Cloud G, Smith AC, Moser SA. Utility of real-time antifungal susceptibility testing for fluconazole in the treatment of candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 50(2): 119-124.
32. Antoniadou A, Torres HA, Lewis RE, Thornby J, Bodey GP, Tarrand JP, et al. Candidemia in a tertiary care cancer center: in vitro susceptibility and its association with outcome of initial antifungal therapy. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(5): 309-321.
33. Munoz P, Fernandez-Turegano CP, Alcalá L, Rodríguez-Creixems M, Peláez T, Bouza E. Frequency and clinical significance of bloodstream infections caused by *C. albicans* strains with reduced susceptibility to fluconazole. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44(2): 163-167.
34. Kovacicova G, Krupova Y, Lovaszova M, Roidova A, Trupl J, Liskova A, et al. Antifungal susceptibility of 262 bloodstream yeast isolates from a mixed cancer and non-cancer patient population: is there a correlation between in-vitro resistance to

- fluconazole and the outcome of fungemia? J Infect Chemother 2000; 6(4): 216-221.
35. Lee SC, Fung CP, Huang JS, Tsai CJ, Chen KS, Chen HY, et al. Clinical correlates of antifungal macrodilution susceptibility test results for non-AIDS patients with severe *Candida* infections treated with fluconazole. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44(10): 2715-2718.
 36. Troillet N, Durussel C, Bille J, Glauser MP, Chave JP. Correlation between in vitro susceptibility of *Candida albicans* and fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12(12): 911-915.
 37. Rex JH, Nelson PW, Paetznick VL, Lozano-Chiu M, Espinel-Ingroff A, Anaissie EJ. critical isolates in a murine model of invasive candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42(1): 129-134.
 38. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, Hamill RJ, Larsen RA, Horowitz HW, et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream *Candida* isolates in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47(10): 3149-3154.
 39. Malani A, Hmoud J, Chiu L, Carver PL, Bielaczyc A, Kauffman CA. *Candida glabrata* fungemia: experience in a tertiary care center. Clin Infect Dis 2005; 41(7): 975-981.
 40. Nguyen MH, Peacock JE, Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snyderman DR, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Arch Intern Med 1995; 155(22): 2429-2435.
 41. -Rodriguez J, et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Intensive Care Med 1997; 23(1): 23-30.
 42. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the Empiric Treatment of Candida Bloodstream Infection until Positive Blood Culture Results Are Obtained: a Potential Risk Factor for Hospital Mortality. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(9): 3640-3645.
 43. Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA, Buchner T, De Pauw BE, Filler SG, et al. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. Clin Infect Dis 1997; 25(1): 43-59.
 44. Rex JH, Walsh TJ, Sobel J, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000; 30(4): 662-678.
 45. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomized controlled trial. BMJ 2001; 322: 579-582.
 46. Furrer K, Schaffner A, Vavricka SR, Halter J, Imhof A, Schanz U. Nephrotoxicity of cyclosporine A and amphotericin B deoxycholate as continuous infusion in allogeneic stem cell transplantation. Swiss Med Wkly 2002; 132(7286): 316-320.
 47. Imhof A, Walter RB, Schaffner A. Continuous infusion of escalated doses of amphotericin B deoxycholate: an open-label observational study. Clin Infect Dis 2003; 36(8): 943-951.
 48. Peleg AY, Woods ML. Continuous and 4 h infusion of amphotericin B: a comparative study involving high-risk haematology patients. J Antimicrob Chemother 2004; 54(4): 803-808.
 49. Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF, Burke JP, Samore MH. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional

- amphotericin B therapy. *Am J Med* 2001; 111(7): 528-534.
50. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR, et al. Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int* 2001; 60(4): 1452-1459.
 51. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998; 26(6): 1383-96.
 52. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis* 2003; 37(3): 415-425.
 53. Hiemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. *Clin Infect Dis* 1996; 22(Suppl 2): S133-S144.
 54. Barrett JP, Vardulaki KA, Conlon C, Cooke J, za-Ramirez P, Evans EG, et al. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin Ther* 2003; 25(5): 1295-1320.
 55. Bowden RA, Cays M, Gooley T, Mamelok RD, van Burik JA. Phase I study of amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of invasive fungal infections after marrow transplant. *J Infect Dis* 1996; 173(5): 1208-1215.
 56. Noskin GA, Pietrelli L, Coffey G, Gurwith M, Liang LJ. Amphotericin B colloidal dispersion for treatment of candidemia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26(2): 461-467.
 57. Juster-Reicher A, Leibovitz E, Linder N, Amitay M, Flidel-Rimon O, Even-Tov S, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birth weight infants. *Infection* 2000; 28(4): 223-226.
 58. Lopez Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernandez CB. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol* 2003; 20(3): 153-163.
 59. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE Jr, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med* 1994; 331(20): 1325-1330.
 60. Ally R, Schürmann D, Kreisel W, Carosi G, Aguirrebengoa K, Hodges M, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33(9): 1447-1454.
 61. Skiest DJ, Vazquez JA, Graybill JR, Reynes J, Ward D, Corcoran GR, et al. Open-label trial of posaconazole for azole refractory oropharyngeal and oesophageal candidiasis in HIV/AIDS subjects: final analysis. 44th ICAAC, Washington D C 2004; Abs M-1027.
 62. Villanueva A, Arathoon E, Gotuzzo E, Berman R, DiNubile M, Sable C. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33(9): 1529-1535.
 63. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, Noriega LM, Kartsonis NA, Lupinacci RJ, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med* 2002; 113(4): 294-299.
 64. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. Randomized, double-blind, multicenter study

- of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(2): 451-457.
65. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Lopes-Colombo A, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347(25): 2020-2029.
66. Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, Mullane KM, Vazquez J, Anaissie EJ, et al. International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24(10): 654-661.
67. Reboli A, Rotstein C, Pappas PG, Schranz J, Krause D, Walsh T, et al. Anidulafungin vs. fluconazole for treatment of candidemia and invasive candidiasis. 45th ICAAC Washington DC 2005; Abs. M-718.
68. Polak A. Combination therapy of experimental candidiasis, cryptococcosis, aspergillosis and wangielliosis in mice. *Chemotherapy* 1987; 33(5): 381-395.
69. Thaler M, Bacher J, O'Leary T, Pizzo PA. Evaluation of single-drug and combination antifungal therapy in an experimental model of candidiasis in rabbits with prolonged neutropenia. *J Infect Dis* 1988; 158(1): 80-88.
70. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Combination chemotherapy for invasive fungal infections: what laboratory and clinical studies tell us so far. *Drug Resist Updat* 2003; 6(5): 257-269.
71. Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1979; 301(3): 126-131.
72. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000; 30(4): 710-718.
73. Smego RA Jr, Perfect JR, Durack DT. Combined therapy with amphotericin B and 5-fluorocytosine for *Candida meningitis*. *Rev Infect Dis* 1984; 6(6): 791-801.
74. Goldman M, Pottage JC Jr, Weaver DC. *Candida krusei* fungemia. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72(3): 143-150.
75. Abele-Horn M, Kopp A, Sternberg U, Ohly A, Dauber A, Russwurm W, et al. A randomized study comparing fluconazole with amphotericin B/5-flucytosine for the treatment of systemic *Candida* infections in intensive care patients. *Infection* 1996; 24(6): 426-432.
76. Van Den Anker JN, Van Popele NM, Sauer PJ. Antifungal agents in neonatal systemic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(7): 1391-1397.
77. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(12): 1110-1115.
78. Moudgal VV, Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2(5): 475-483.
79. Denning DW. Treatment of invasive aspergillosis. *J Infect* 1994; 28(Suppl 1): 25-33.

80. Schneemann M, Schaffner A. Host defense mechanism in *Aspergillus fumigatus* infections. *Contrib Microbiol* 1999; 2: 57-68.
81. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32(3): 358-366.
82. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002; 100(13): 4358-4366.
83. Hedayati M, Khodaveisy S, Davari B, Zamini G. An overview on rapid diagnosis of invasive aspergillosis by galactomannan antigen detection. *SJKU* 2012; 16(4): 70-82 (Persian).
84. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van WE. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(6): 621-625.
85. Asciglu S, Rex JH, De Pauw BE, Bennet JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34(1): 7-14.
86. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 *Aspergillus Study Group*. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79(4): 250-260.
87. Hachem RY, Kontoyiannis DP, Boktour MR, Afif C, Cooksley C, Bodey GP, et al. *Aspergillus terreus*: an emerging amphotericin B-resistant opportunistic mold in patients with hematologic malignancies. *Cancer* 2004; 101(7): 1594-1600.
88. Espinel-Ingroff A, Bartlett M, Bowden R, Chin NX, Cooper C Jr, Fothergill A, et al. Multicenter evaluation of proposed standardized procedure for antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. *J Clin Microbiol* 1997; 35(1): 139-143.
89. Sugar AM. The polyene macrolide antifungal drugs. In P.K. Peterson and J. Verhoef (eds.), *Antimicrobial Agents*, vol. 1, pp 229-244. Elsevier, Amsterdam, the Netherlands, 1986.
90. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30(4): 696-709.
91. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29(6): 1402-1407.
92. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998; 26(6): 1383-1396.
93. Mills W, Chopra R, Linch DC, Goldstone AH. Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients: a single-centre experience of 133 episodes in 116 patients. *Br J Haematol* 1994; 86(4): 754-760.
94. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, Li X, Pietrelli L, Gurwith M, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive

- aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2002; 35(4): 359-366.
95. Ellis M, Spence D, de Pauw B, Meunier F, Marinus A, Collette L, et al. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 27(6): 1406-1412.
96. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Herbrecht R and on behalf of the AmBiLoad Trial Study Group. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive filamentous fungal infections: a randomized, prospective trial of a high loading regimen vs. standard dosing (AmBiLoad Trial). *Blood* 2005; 106: 900a, Abstract 3222 (ASH 2005).
97. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, Pappas P, Kauffman CA, Dewsnup DH, et al. NIAID Mycoses Study Group Multicenter Trial of Oral Itraconazole Therapy for Invasive Aspergillosis. *Am J Med* 1994; 97(2): 135-144.
98. Caillot D, Bassaris H, McGeer A, Arthur C, Prentice H, Seifert WF, et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. *Clin Infect Dis* 2001; 33(8): 83-90.
99. Utili R, Zampino R, De VF, Maiello C, Andreana A, Mormone G, et al. Improved outcome of pulmonary aspergillosis in heart transplant recipients with early diagnosis and itraconazole treatment. *Clin Transplant* 2000; 14(1): 282-286.
100. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34(5): 563-571.
101. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennet JE, Greenfield LD, Oestmann J, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347(6): 408-415.
102. Anonymous. FDA ADAC. Briefing document for voriconazole. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3792b2_01_Pfizerpdf 2001.
103. Hyland R, Jones BC, Smith DA. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole. *Drug Metab Dispos* 2003; 31(5): 540-547.
104. Raad I, Chapman SW, Bradsher R, Morrison VA, Goldman M, Graybill JR, et al. Posaconazole salvage therapy for invasive fungal infections. 44th ICAAC, Washington D C 2004; Abs 669.
105. Alexander B, Perfect JR, Daly J, Restrepo A, Tobon A, Patino H, et al. Posaconazole as salvage therapy in patients with invasive fungal infections following solid-organ transplant. *Transplantation* 2008; 86(6): 791-796.
106. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo S, et al. Posaconazole versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease: results of a multicenter trial. 45th ICAAC Washington D C 2005; Abs M-716.
107. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39(11): 1563-1571.
108. Candoni A, Mestroni R, Damiani D, Tiribelli M, Michelutti A, Silvestri F, et al. Caspofungin

- as first line therapy of pulmonary invasive fungal infections in 32 immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2005; 75(3): 227-233.
109. Kohno S, Masaoka T, Yamaguchi H, Mori T, Urabe A, Ito A. A multicenter, open-label clinical study of micafungin (FK463) in the treatment of deep-seated mycosis in Japan. *Scand J Infect Dis* 2004; 36(5): 372-379.
110. Marr K. Combination antifungal therapy: where are we now and where are we going? *Oncology (Williston Park)* 2004; 18(13 Suppl 7): 24-29.
111. Cuenca-Estrella M. Combinations of antifungal agents in therapy-what value are they? *J Antimicrob Chemother* 2004; 54(5): 854-869.
112. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(6): 797-802.
113. Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, Aoun M, Thiébaud A, Cordonnier C, et al. Multicenter, noncomparative study of caspofungin combined with other antifungals in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to prior therapy. *Cancer* 2006; 107(12): 2888-2897.
114. Singh N, Limaye A, Safdar N, Forrest G, Pursell K, Munoz P, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81(3): 320-326.
115. Badali H, Vaezi A, Haghani I, Yazdanparast SA, Hedayati MT, Mousavi B, et al. Environmental study of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* with TR34/L98H mutations in the *cyp51A* gene in Iran. *Mycoses* 2013; 56(6): 659-663.