

새로운 항진균제

충북대학교 의과대학 내과학교실

신 형 식

New Antifungal Agents

Hyoung Shik Shin, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungbuk National University,
Cheongju, Korea

서 론

1980년대 이후 HIV 감염의 확산, 이식술을 받은 환자의 증가, 항암화학요법의 발달 및 중심정맥 카테터의 사용증가로 인하여 중증 진균감염은 현저히 증가하였다. 그러나 이때까지만 해도 전신성 진균감염의 치료에는 amphotericin B가 심각한 부작용에도 불구하고 선택약제로 사용되어 왔다.

1990년대에 fluconazole과 itraconazole의 개발은 진균 감염의 치료에 많은 변화를 가져왔다. 그러나 fluconazole과 itraconazole이 중증 진균 감염증의 치료에 amphotericin B를 대체할 수는 없으며, 단지 일부 진균 감염증의 치료, 장기간 유지요법, 예방요법에서 표준 치료 약제로 쓰이게 되었다. 항진균 치료제의 또 하나의 발전은 amphotericin B 지질 복합체를 개발한 것이다. Amphotericin B 지질 복합체는 amphotericin B의 독성을 줄이는데 기여하였으며, 임상 효과도 우월한 것으로 보고되고 있다.

Amphotericin B 지질복합체

Amphotericin B는 약 40 여년동안 진균감염의 치료에 사용되어 왔으며, 새로운 항진균제가 다수 개발되었으나 아직까지 전신성 진균감염의 치료에

선택약제이다. Amphotericin B는 지용성으로 물에 녹지 않기 때문에 정맥주사시 콜로이드 현탁액인 amphotericin B deoxycholate (Fungizone)를 투여한다.

Amphotericin B의 작용기전은 약제가 진균 세포의 세포막내로 삽입된 후 ergosterol에 결합하여 세포막의 투과성을 증가시켜 나타난다. 낮은 농도에서는 칼륨채널의 활성도를 증가시켜서 가역적인 정균 작용을 나타내고, 높은 농도에서는 세포막에 세공을 형성하여 진균의 세포막을 파괴하고 세포 내 물질들이 밖으로 새어 나가게 되어 살균작용을 나타낸다. 또한 고농도에서는 세포막에 결합하여 반응성 산소 라디칼을 생성하여 세포에 손상을 주기도 한다. 이러한 작용기전은 amphotericin B가 여러 종류의 진균에 대하여 광범위한 항균력을 갖고 있음을 설명한다. 따라서 candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, mucormycosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, sporotrichosis 등의 감염에 치료제로 사용된다.

그러나 인체 세포막의 콜레스테롤에도 결합하기 때문에 부작용과 독성이 심한 약제중의 하나이다. Amphotericin B deoxycholate는 치료농도에서도 발열, 오심, 구토, 전해질 이상과 신독성이 흔히 동반되고, 치료용량이 증가할수록 부작용도 더 증가한다. 면역저하환자에서의 진균감염은 점차 증

가하고 있고 이로 인한 사망률도 높다. 이들 환자에서 치료 실패의 원인은 amphotericin B에 내성인 진균에 의한 감염도 기여하고 있으나, 약제의 부작용으로 인하여 amphotericin B를 충분히 투여하지 못하는 경우도 많다. 따라서 치료효과를 높이고 부작용을 줄이기 위하여 amphotericin B의 화학구조를 변형시킨 유도체나 amphotericin B의 물리적 상태를 변형하여 투여하는 방법에 대한 연구가 계속되어 왔다.

1985년 liposomal amphotericin B가 기존의 amphotericin B deoxycholate와 상응하는 항진균효과를 가졌다고 보고된 이후 여러 종류의 지질복합체가 개발되었다. 그중 amphotericin B lipid complex (ABLC; Abelcet), amphotericin B colloidal dispersion(ABCD; Amphocil, Amphotec), liposomal amphotericin B (AmBisome) 등 세 가지 약제가 개발되어 임상에서 사용되고 있다.

1. Amphotericin B lipid complex (ABLC; Abelcet)

ABLC는 dimyristoyl-phosphatidylcholine : dimyristoyl-phosphatidylglycerol : amphotericin B (7:3:3)의 복합체로서 직경이 1.6-11 μm 이며 리본 모양의 구조를 형성한다. 분자 크기가 크기 때문에 망상내피세포계에 의해서 빠르게 제거되므로 같은 용량의 deoxycholate 제제보다 혈청 농도가 낮다. ABLC는 혈관 평활근 세포, 대식세포 및 진균 등에서 분비되는 phospholipase에 의하여 복합체의 지질이 분해되어 감염부위에서 amphotericin B가 직접 유리된다. 혈청농도가 낮고 감염부위에서는 약물 농도가 높은 특성으로 인하여 신독성이 적다. 독성이 적으므로 하루에 4 mg/Kg의 고용량을 투여할 수 있다. 비장, 폐, 간 내의 농도가 매우 높고, 뇌의 농도는 간의 농도의 100분의 1이다. 신장 내의 농도가 낮아서 신독성이 적은 것으로 생각되고 있다. 그러나 발열과 오한 등의 주입 관련 부작용 감소 효과는 크지 않다.

ABLC와 amphotericin B deoxycholate의 효과에 대한 여러 비교연구가 시행되어졌으며 일반적으로 ABLC가 candidiasis와 aspergillosis 등 진균감염의 치료에 우월한 효과를 보였으며, 빈혈이나 신독성과 같은 부작용이 적은 것으로 나타났다.

2. Amphotericin B colloidal dispersion (ABCD; Amphocil, Amphotec)

ABCD는 cholesteryl sulfate:amphotericin B (1:1)의 복합체로서 직경이 0.12 μm 로 콜레스테롤이 디스크 모양으로 싸고 있다. ABCD는 주로 간에 축적되는 것으로 알려져 있으나 amphotericin B보다 간독성이 높지 않다. 간으로 축적되고 혈장 지단백질 결합 amphotericin B의 농도가 낮기 때문에 신장에서의 amphotericin B 농도도 낮게 되어 신독성이 적다. 진균감염의 치료에서 적정 투여용량에 대해서는 잘 알려지지 않았으나 candidiasis에는 2 mg/Kg/day, aspergillosis에는 3-4 mg/Kg/day를 투여한다.

ABCD에 대한 임상연구는 많지 않다. White 등의 연구에 의하면 침습성 aspergillosis 환자 82명을 대상으로 한 연구에서 48.8%의 임상호전 (historical control 23.4%)과 신독성은 8.2% (historical control 43.1%)로 현저히 적은 것으로 보고하였다. 그러나 발열, 오한 등 주입 관련 부작용은 1/3 이상에서 나타나 다른 지질복합체에 비하여 높았다.

3. Liposomal amphotericin B (AmBisome)

Liposome은 내부는 수성을 띠고 외부는 phospholipid와 sterol로 이루어진 구형의 물질이다. AmBisome은 liposome 내에 amphotericin B를 삽입시킨 제형으로 단층의 구형이며 크기는 0.06 μm 이다. AmBisome은 다른 지질복합체와는 달리 혈장 청소율이 낮아서 혈중 농도가 높게 오랫동안 유지되며, Cmax와 AUC가 20-30 배 높다. 혈중농도가 현저히 높음에도 불구하고 독성

이 낮은 이유는 amphotericin B가 liposome 내에 견고하게 부착되어 유리형 amphotericin B의 농도는 낮기 때문이다. Liposome은 *Candida*나 *Aspergillus* 등의 진균 세포막에 잘 부착하는 특성이 있어서, AmBisome이 진균 세포막에 부착한 후 amphotericin B가 진균세포막의 ergosterol에 부착하여 항진균효과를 나타나게 된다.

Cryptococcus 뇌수막염의 치료와 호중구감소증 환자의 경험적 치료에서 amphotericin B (0.7mg/Kg)보다 AmBisome (4mg/Kg)이 효과

가 더 우수하고 부작용이 적었다. AmBisome이 개발된 초기에는 고용량을 투약한 연구가 많이 시행되었으나, 최근에는 저용량(1mg/Kg)을 투여하는 것도 고용량(3-4mg/Kg)을 투여하는 것과 효과가 유사하다는 결과들이 보고되고 있으며, 고용량을 투여하는 것이 임상 효과가 더 우수하다는 보고는 아직 없다. AmBisome의 적정 용량에 대해서는 좀 더 많은 경험이 축적되어야 하지만 통상 1-5 mg/Kg/day를 투여한다.

Amphotericin B deoxycholate와

Table 1. Characteristics on formulations of amphotericin B

Variable	AMB	ABLC	ABCD	AmB
Lipids	Deoxycholate	DMPC/DMPG	Cholesteryl sulfate	HPC/Chol/DSPG
Drug form	Micelles	Ribbonlike	Disklike	Unilamellar vesicles
Mol % AMB	34	35	50	10
Size (μm)	<0.4	1.6-11	0.12	0.08
Target dose (mg/kg)	0.5-1.5	1-4	1-5	1-4
Dose (mg/kg)	0.6	5	4	5
Cmax (ug/ml)	1.1	1.7	2.8	35.9
AUC (ul · min/ml)	17.1	9.5	10.5	523
Clearance (ml · kg/h)	38	211	112	16
Half-life (h)	50.0	173.4	29.8	32
Second phase Distribution	Liver, spleen, lung, kidney	RES, spleen, liver, lung	Liver	RES, liver, spleen, lung
Infusion-related toxicity	High	Moderate	Moderate	Mild
Nephrotoxicity	++++	+/-	+/-	+/-
Anemia	++++	Trace	Trace	Trace

AMB: amphotericin B deoxycholate; ABLC: amphotericin B lipid complex; ABCD: amphotericin B colloidal dispersion; AmB: AmBisome; DMPC: Dimyristoylphosphatidyl choline; DMPG: Dimyristoylphosphatidyl glycerol; HPC: hydrogenated phosphatidyl choline; Chol: Cholesterol; DSPG: Distearoylphosphatidyl glycerol; RES: reticuloendothelial system

amphotericin B 지질 복합체의 특성 및 부작용은 표 1과 같다.

4. Amphotericin B 지질 복합체의 임상 적응증

일반적으로 amphotericin B 지질 복합체의 사용은 항진균제 투여 중 신독성(혈장 Cr > 2.5mg/dl)이 발생하거나 적절한 전처치에도 불구하고 주입 관련 부작용이 지속될 때, 그리고 amphotericin B를 500 mg 이상 투여하였음에도 불구하고 감염이 진행할 때 추천되고 있다. 최근 광범위 항균제 투여에도 불구하고 발열이 지속되는 호중구감소증 환자의 경험적 치료로서 AmBisome이 amphotericin B deoxycholate보다 임상효과가 월등하였다는 연구결과가 있으나, 처음부터 amphotericin B 지질 복합체를 투여해야 하는지에 대한 지침은 없다.

Triazole 항진균제

1969년에 miconazole이 처음으로 개발되었으나, 부작용이 많았고, 효과가 적어서 널리 사용되지 못하였다. 1981년 임상에 도입된 ketoconazole은 *Aspergillus*에 대한 효과는 없으나 다른 진균에 대한 효과는 amphotericin B와 유사하여 경증의 진균감염증이나 histoplasmosis나 blastomycosis 등의 치료에 널리 이용되었다. 그러나, 빈번한 간독성 등의 부작용 및 약물 상호작용으로 그 사용은 제한적이었다. 1990년 fluconazole과 1992년 itraconazole이 임상에 도입되면서 여러 전신성 진균감염증의 치료에 amphotericin B를 대체하여 사용되게 되었다.

1. Fluconazole

미국에서 1990년에 처음 도입된 이래, 경구 흡수율이 좋고 부작용도 적어서 cryptococcosis와 candidiasis의 치료에 널리 사용되고 있다.

Fluconazole의 작용기전은 진균의 cytochrome P450(14 α -sterol demethylase)에 결합한 후 진

균 세포막 내의 ergosterol 합성을 억제하여 항진균효과를 나타낸다. Ergosterol이 부족한 세포막은 투과성이 변하게 되고 세포 성장이 억제된다. 일반적으로 진균 정균 작용을 갖지만, 고농도에서는 살균 작용을 나타내기도 한다. Fluconazole과 itraconazole은 ketoconazole에 비해 진균의 cytochrome P450에 특이적으로 결합하므로 인체 스테로이드 합성의 억제 작용이나 부작용이 적다.

Fluconazole은 수용성이고 분자량이 적어서 경구 흡수율이 85-90%로 높다. 체액이나 조직에 투과가 잘 되고 뇌척수액으로의 투과도 혈청 농도의 50-90%로 매우 높다. 경구 흡수율이 높으므로 경구 섭취가 불가능한 환자나 위장관 흡수에 장애가 있는 환자에서만 정주로 투여한다. 대부분의 약제가 신장으로 배설되므로 신부전환자에서는 용량을 줄여서 투여한다.

Fluconazole은 *Cryptococcus neoformans*와 *Candida albicans*에 대한 항진균 효과는 매우 좋다. 그러나 *C. glabrata*와 *C. krusei*는 fluconazole에 내성을 가진다. 또한 *Aspergillus*에 대한 항진균 효과는 없다. 따라서 임상적으로 구강 또는 식도 candidiasis, 요로 candidiasis나 질 candidiasis의 치료에 선택적으로 사용된다. 카테터 관련 candidemia의 치료에 있어서도 amphotericin B와 유사한 임상효과를 보인다. *Cryptococcus* 감염증의 치료에 amphotericin B의 대체 약제로 흔히 사용되지만, 초기 치료제로서도 적합한지에 대해서는 더 연구가 시행되어야 한다. 후천성 면역결핍증 환자에서 발생하는 *Cryptococcus* 뇌수막염의 치료시에는 초기에 amphotericin B를 2주간 투여한 후, 임상적으로 호전이 되면 fluconazole(400 mg/day)로 대체하여 8-10주간 치료를 완결하는 것이 권장된다. 이후 재발을 방지하기 위하여 fluconazole 200mg을 1일 1회 장기간 투약한다.

백혈병 환자의 골수이식술시 *Candida* 감염을 예방하기 위한 목적으로 사용되기도 하지만, 예방 효과가 확실히 증명된 바는 없다. 또한, 내성 발생의 문제와 내성균인 *C. glabrata*나 *C. krusei*의

발생이 증가한다는 보고가 있으므로 신중하게 사용하여야 한다.

Fluconazole의 부작용으로는 오심, 구토, 두통 등이 나타날 수 있으며, 피부 소양증과 피부 발진이 드물게 발생하고, 장기간 고용량을 투여한 경우 가역적인 탈모증이 발생할 수 있다. 간기능 이상이 초래될 수 있으나 ketoconazole에 비하여 드물고, 대부분 증상은 나타나지 않는다. 빈혈, 백혈구 감소증, 혈청 크레아티닌치의 상승이 발생할 수 있다. 부신 피질 호르몬의 합성에 미치는 영향이 ketoconazole에 비해 적으므로 부신피질 기능저하증을 유발하는 경우는 매우 드물다. 동물에서 태아에 독성이 증명되어 있어서 임신부에는 투여를 금한다. Cytochrome P450에 의해 대사되는 다른 약물들의 혈중 농도를 증가시켜 cyclosporine, phenytoin, warfarin, triazolam, zidovudine 등의 약물에 의한 부작용이 증가하므로 주의하여야 한다.

2. Itraconazole

Itraconazole은 지용성으로 경구 흡수율이 fluconazole보다 낮다. 위 산도가 낮으면 흡수율이 높아지므로 음식과 함께 섭취하면 흡수율을 높일 수 있다. 최근에 개발되어 시판 중인 시럽 제제는 캡슐에 비해 경구 흡수율이 높고 공복시 가장 흡수가 잘 된다. 폐, 신장, 뇌, 피부 표피층과 같은 지용성이 강한 조직에는 혈장 농도의 2-5 배의 높은 농도로 분포한다. 뇌척수액과 같은 체액 및 소변 내의 농도는 낮다. 간에서 대사되며, 대사물인 hydroxy-itraconazole은 항진균 작용이 있다. 용량을 증가하면 혈중 농도가 비례 이상으로 증가하는 것으로 보아 간의 대사 과정이 포화되는 것으로 생각된다. 신부전 환자에서 용량을 조절할 필요가 없으며, 혈액 투석이나 복막 투석시에도 용량을 조절하지 않는다. 간기능이 저하된 환자에서 용량을 어떻게 조절하여야 하는지는 아직 확실한 지침이 없다.

Itraconazole은 항진균 범위가 fluconazole과 유사하고, 그 외에 *Aspergillus* 와 *Sporothrix*

*schenckii*에도 효과를 보이는 장점이 있으며, fluconazole 내성인 *Candida*의 경우에도 itraconazole에는 감수성일 수 있다.

Itraconazole은 구강, 식도 candidiasis 및 질 candidiasis의 치료에 효과적이다. *Aspergillus* 감염증 환자에서 amphotericin B 치료에 실패하거나, 부작용으로 amphotericin B를 투여하지 못하는 경우에 대체하여 사용할 수 있다. 면역 저하가 심하지 않은 환자에서는 초기에 amphotericin B로 치료를 하여 반응이 좋으면 itraconazole로 바꾸어 치료하는 것을 시도해볼 수 있다. 호중구감소증 환자에서 예방적으로 사용하기도 하지만, 경구 흡수율이 낮아서 실패할 수 있다. 외국의 경우 itraconazole을 투여할 때는 혈중 농도를 측정하는 것이 보통이지만, 우리나라에서는 아직 측정이 되지 않고 있다. 피부 내의 농도가 장기간 높게 유지되므로 피부 진균 감염증의 치료에 매우 효과적이나, ketoconazole 또는 fluconazole보다 더 효과적인지는 분명하지 않다.

Itraconazole의 부작용은 fluconazole과 유사하다. 오심, 구토, 두통, 피부 발진, 간기능 이상 등이 발생할 수 있고, 드물게 족부 부종, 저칼륨혈증, 고혈압이 나타난다. 부신 피질 호르몬의 합성에 미치는 영향이 ketoconazole에 비해 적으므로 부신 피질 기능저하증을 유발하는 경우는 매우 드물다. 임신부에게는 투여를 금한다. Cytochrome P450에 의해 대사되는 다른 약물들과 상호 작용을 유발할 수 있다. 특히 terfenadine이나 cisapride와 같이 투여하였을 때 치명적인 심실성 부정맥을 유발할 수 있으므로 주의한다.

Triazole 항진균제의 약리학적 특성과 부작용은 표 2.와 같다.

개발중인 약제들

제 2세대 triazole 항진균제로 Voriconazole (UK109,496), SCH 56592, T-8581 등이 있다. Voriconazole은 triazole 합성 유도체로 화학구조는 fluconazole과 유사하며, 경구용과 주사용 제제

Table 2. Pharmacologic properties and side effect of triazole agents

	Fluconazole (200mg po)	Itraconazole (200 mg po)
Oral absorption(%)	85-90	70
Serum protein binding(%)	11	>99
C _{max} (ug/ml)	10.2	0.2-0.4
T _{max} (h)	2-4	4-5
CSF penetration (%)	>70	<1
Active drug in urine (%)	80	<1
Nausea/vomiting (%)	<5	<10
LFT abnormalities (%)	<1-7	<1-5
Endocrine system	-	Impotence(rare)
Headache/dizziness (%)	9	3

가 있다. Fluconazole에 비하여 *Candida*에 대한 항균력은 10배 이상 강력하고 *Aspergillus*에 대한 항균력도 우수하다. 경구투여시 생체유효율은 90% 이상으로 흡수가 잘 된다. 혈장 단백질과의 결합은 약 58%이고 간에서 대사된다. 동물실험에서 뇌척수액의 약물농도는 혈장의 약 50%에 달하였다. Amphotericin B나 itraconazole로 치료실패한 면역기능 저하된 aspergillosis 환자를 대상으로 한 II 상 임상시험에서 74%의 치료율을 보였다. 부작용은 15%에서 경미한 시력 장애가 나타났고, 10%에서 간기능 이상, 3%에서 피부 발진이 발생하였다. 현재 III 상 임상시험중이다. SCH 56592는 itraconazole의 유도체로 in vitro에서 *Candida*나 *Aspergillus*에 대하여 amphotericin B보다 우월한 항균력을 보이며, 현재 I/II 상 연구중이다.

이 외에도 glucan 합성 억제제인 FK 463(equinocandin 유도체)과, chitin 합성 억제제인 nikkomycin 등이 연구되고 있으나 임상 연구결과는 없다.

결론

Amphotericin B 지질 복합체는 기존의 amphotericin B deoxycholate에 비하여 고용량을 투여할 수 있고, 폐, 간, 및 비장으로의 침투율이 높으며, 부작용이 현저히 낮은 장점을 가지고 있다. 그러나 제형당 가격이 10-20 배정도 비싼 약제임에도 불구하고 기존의 임상 연구결과에서 amphotericin B deoxycholate에 비하여 임상 효과가 얼마나 우월한지, 적절한 치료용량은 어떠한지, 또한 세 가지 약제중 어느 것이 더 우월한 임상 효과를 가졌는가를 판정할 수 있는 연구결과가 부족하다. 향후 이들 약제를 적절하게 사용할 수 있도록 임상 효과 및 비용에 대한 연구가 필요하다.

약 10 여년간 triazole 항진균제는 전신성 진균 감염의 치료에 있어서 amphotericin B를 대체할 만큼 유용하게 사용되어지고 있다. 그러나 triazole 항진균제의 사용 증가와 더불어 내성이 점차 증가하고 있으며, 또한 fluconazole에 내성인 non-albicans *Candida*의 감염이 증가하고 있다. 이러한 문제점을 극복하기 위하여 서로 다른 항진균작용을 가진 약제들간의 복합요법에 대한 연구가 필요하며, 또한 항균범위가 넓고 강력한 새로운 항진균제의 개발이 요구된다.

참 고 문 헌

1. Brajtburg J, Bolard J: *Carrier effects on biological activity of amphotericin B*. *Clin Microbiol Rev* 9:521-531, 1996
2. Boswell GW, Buekk D, Bekersky I: *AmBisome: A comparative review*. *J Clin Pharmacol* 38:583-592, 1998
3. Brogden RN, Goa KL, Coukell AJ: *Amphotericin-B colloidal dispersion*. *Drugs* 56:365-383, 1998
4. Coukell AJ, Brogden RN: *Liposomal amphotericin B. Therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis*. *Drugs* 55:585-612, 1998
5. Denning D, del Favero A, Gluckman E, Norflok D, Ruhnke M, Yonren S, Troke P, Sarantis N, and the Aspergillosis Study Group: *UK-109,496, a novel, wide-spectrum triazole derivative for the treatment of fungal infections: clinical efficacy in acute invasive aspergillosis*. *abstr. F80, p. 126. In Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington, D.C. 1995*
6. Dismukes WE: *Introduction to antifungal drugs*. *Clin Infect Dis* 30:653-657, 2000
7. Dupont B, Denning D, Lode H, Youren S, Troke P, Sarantis N: *UK-109,496, a novel, wide-spectrum triazole derivative for the treatment of fungal infections: clinical efficacy in chronic invasive aspergillosis*, *abstr. F81, p. 127. In Program and Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington, D.C. 1995*
8. Ellis M, Spence D, de Pauw B, Meunier F, Marinus A, Collette L, Sylvester R, Meis J, Boogaerts M, Selleslag D, Krcmery V, von Sinner W, MacDonald P, Doyen C, Vandercam B: *An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis*. *Clin Infect Dis* 27:1406-12, 1998
9. Kucers A, Crowe S, Grayson ML, Hoy J: *The use of antibiotics, 5th eds, Butterworth-Heinemann, Oxford. p1245-1499, 1997*
10. Leenders AC, Reiss P, Portegies P, Clezy K, Hop WC, Hoy J, Borleffs JC, Allworth T, Kauffmann RH, Jones P, Kroon FP, Verbrugh HA, de Marie S: *Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis*. *AIDS* 11:1463-1471, 1997
11. Lopez-Bernstein G, Fainstein V, Hopfer R, Mehta K, Sullivan MP, Keating M, Rosenblum MG, Mehta R, Luna M, Hersh EM, Reuben J, Juliano RL, Bodey GP: *Liposomal amphotericin B for the treatment of systemic fungal infections in patients with cancer: a preliminary study*. *J Infect Dis* 151:704-710, 1985
12. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: *Principles and Practices of Infectious Disease. 5th eds, Churchill Livingstone, Philadelphia, p448-459, 2000*
13. Patel R: *Antifungal agents. Part I. Amphotericin B preparations and*

- flucytosine. Mayo Clin Proc 73:1205-1225, 1998*
14. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, Pinkerton CR, Schey SA, Jacobs F, Oakhill A, Stevens RF, Darbyshire PJ, Gibson BE: *A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. Br J Haematol 98:711-718, 1997*
 15. Robinson RF, Nahata MC: *A comparative review conventional and lipid formulation of amphotericin B. J Clin Phar Ther 24:249-257, 1999*
 16. Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES, Hausrath SG, Pollard RB, Kolokathis A, Mildvan D, Fan Havard P, Eng RH, Patterson TF, Pottage JC Jr, Simberkoff MS, Wolf J, Meyer RD, Gupta R, Lee LW, Gordon DS: *Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 22:315-321, 1996*
 17. Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM: *Current and emerging azole antifungal agents. Clin Microbiol Rev 12:40-79, 1999*
 18. Terrell CL: *Antifungal agents. Part II. The azoles. Mayo Clin Proc 74:78-100, 1999*
 19. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JS: *Liposomal amphotericin B for empiric therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Eng J Med 340:764-771, 1999.*