

Данный документ переведен и адаптирован Американским международным союзом здравоохранения (АМСЗ). Настоящий документ входит в Библиотеку Инфосети «Здоровье Евразии» www.eurasiahealth.org/.

Ресурсы «Здоровья Евразии» предоставляются бесплатно и могут свободно распространяться. Электронную версию настоящего документа можно размещать на других сайтах только для некоммерческих целей, без изменения содержания, с обязательным указанием Инфосети «Здоровье Евразии» в качестве источника, уведомлением электронной почтой по адресу library@eurasiahealth.org и включением ссылки на сайт «Здоровья Евразии» (www.eurasiahealth.org). Взимать плату за доступ к материалам «Здоровья Евразии» запрещается.

АМСЗ и «Здоровье Евразии» не отвечают за мнения, изложенные в данном документе. Ответственность за интерпретацию и использование этого материала всецело лежит на читателе. АМСЗ и «Здоровье Евразии» не несут ответственности за какие бы то ни было ошибки, пропуски и другие возможные проблемы, связанные с данным документом.



*Доступ к этой информации сделан
возможным при поддержке
американского народа через Агентство США
по международному развитию (АМР США).
Мнения, изложенные в данном документе не
обязательно отражают мнения АМР США или
Правительства США.*



Другие материалы по ВИЧ/СПИДу можно найти на сайте
www.eurasiahealth.org/aids/

Перевод осуществлён компанией EnRus (<http://www.enrus.ru/>), Москва, 2006 г.

Кандидоз и ВИЧ-инфекция

Глава из электронного учебника по ВИЧ-инфекции на сайте HIV InSite
<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-05&doc=kb-05-02-03>

Карл Дж. Фихтенбаум, MD, Университет Цинциннати
Джудит А. Аберг, MD, Нью-Йоркский университет

Введение

Микробиология и эпидемиология

Клиническая картина

Диагностика

Лечение

Кандидоз, устойчивый к противогрибковым средствам

Глубокий кандидоз

Профилактика

Литература

Таблицы

Таблица 1. Критерии лекарственной устойчивости *Candida spp.* in vitro

Таблица 2. Лечение кандидоза слизистых

Таблица 3. Основные лекарственные взаимодействия противогрибковых средств

Таблица 4. Клинические исследования, посвященные лечению кандидозного стоматита и кандидозного эзофагита у ВИЧ-инфицированных

Таблица 5. Лечение кандидоза слизистых, устойчивого к флуконазолу

Введение

У ВИЧ-инфицированных встречаются три клинических формы кандидоза кожи и слизистых: кандидозный стоматит (кандидоз рта и глотки), кандидозный эзофагит (кандидоз пищевода) и кандидозный вульвовагинит (кандидоз вульвы и влагалища). Кандидозный стоматит входит в число первых клинических проявлений ВИЧ-инфекции [1, 2]; им страдает большинство больных СПИДом, не получающих лечения. Кандидозный стоматит развивается за месяцы или за годы до других, более тяжелых, оппортунистических инфекций и служит как диагностическим критерием ВИЧ-инфекции, так и показателем ее прогрессирования [3–5]. Тяжелое течение для кандидозного стоматита нехарактерно, однако эта инфекция нередко затрудняет прием пищи и лекарственных средств; кроме того, она может распространиться на пищевод [6]. Кандидозный эзофагит остается одной из самых частых оппортунистических инфекций в странах, где все ВИЧ-инфицированные получают комбинированную антиретровирусную терапию (АРТ) [7]. От кандидозного вульвовагинита страдают многие ВИЧ-инфицированные женщины, хотя причинно-следственная связь между ВИЧ-инфекцией и кандидозным вульвовагинитом все еще не доказана [8]. Кандидоз кожи и слизистых особенно широко распространен в странах с ограниченными ресурсами [9, 10]. Заболеваемость диссеминированным и глубоким кандидозом, а также инфекциями, вызываемыми родственными дрожжевыми грибами, остается на удивление низкой, несмотря на высокую частоту кандидоза слизистых.

Микробиология и эпидемиология

Дрожжевые грибы — это одноклеточные организмы, которые размножаются почкованием. Их различают между собой по форме и размерам клеток, наличию или отсутствию капсулы, механизму деления клеток, способности образовывать истинный мицелий или псевдомицелий, наличию или отсутствию полового спороношения, а также по биохимическим свойствам (утилизируемым субстратам и образуемым продуктам метаболизма). Самый частый возбудитель всех клинических форм кандидоза кожи и слизистых — *Candida albicans*. К более редким возбудителям относятся *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* и некоторые другие виды. Примерно 15% случаев кандидоза, возбудителем которого ранее считался *Candida albicans*, на самом деле обусловлены *Candida dubliniensis* — видом, обладающим схожими фенотипическими признаками [11–14].

Грибы рода *Candida* являются представителями нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека. Их обнаруживают в полости рта у трети здоровых людей и у двух третей больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции [15, 16]. Обсеменение слизистой рта штаммами, устойчивыми к противогрибковым средствам, чаще наблюдается при поздних стадиях ВИЧ-инфекции (число лимфоцитов CD4 менее 50 кл⁻¹) [16]. Обсеменение влагалища

Candida spp. у инфицированных ВИЧ женщин встречается чаще, чем у не инфицированных, однако от числа лимфоцитов CD4 вероятность обсеменения не зависит [17]. Возбудителем кандидоза в большинстве случаев становится собственная микрофлора больного; передача возбудителя от человека к человеку возможна, но наблюдается редко [18].

Штаммы *Candida spp.*, выделяемые от больных с ВИЧ-инфекцией, ничем не отличаются от штаммов, выделяемых от больных с другими иммунодефицитами [19]. У ВИЧ-инфицированных чаще обнаруживается *Candida dubliniensis*, однако кандидоз, вызываемый этим возбудителем, по клинической картине неотличим от инфекции, вызываемой *Candida albicans* [11–13]. Штаммы, выделяемые от не инфицированных и инфицированных ВИЧ больных, по вирулентности между собой не различаются. Рецидивы кандидоза могут быть вызваны тем же штаммом возбудителя, что и первичная инфекция, другим штаммом того же вида или другим видом *Candida* [20–23]. Низкое число лимфоцитов CD4 и противогрибковая терапия повышают вероятность того, что рецидив будет вызван другим штаммом или другим видом гриба [19].

Кандидозный стоматит и кандидозный вульвовагинит — самые частые клинические формы кандидоза кожи и слизистых. Кандидозный стоматит развивается у 90% больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, не получающих лечения; у 50–60% наблюдаются частые рецидивы инфекции (у 60% — как минимум один рецидив в год) [16, 21, 24–32]. Кандидозный эзофагит встречается реже (у 10–20% больных), однако он занимает первое место по частоте среди всех эзофагитов [33–35]. Кандидозный вульвовагинит поражает 27–60% женщин, приближаясь по распространенности к кандидозному стоматиту [36–38]. Однако заболеваемость кандидозным вульвовагинитом среди инфицированных и не инфицированных ВИЧ женщин, по-видимому, одинакова [8]. Кандидозный вульвовагинит переносят хотя бы однажды 75% всех женщин детородного возраста, у 40% женщин возникает хотя бы один рецидив. Частые рецидивы (четыре и более на протяжении 12 месяцев) наблюдаются менее чем у 5% женщин.

Внедрение в клиническую практику комбинированной АРТ значительно снизило заболеваемость многими оппортунистическими инфекциями (в частности, пневмоцистной пневмонией и цитомегаловирусной инфекцией) [39–41]. В развитых странах резко снизилась и заболеваемость кандидозом кожи и слизистых. Так, среди пациентов, получающих ингибиторы протеазы, частота рецидивирующего кандидозного стоматита составляет всего 7%, тогда как среди ВИЧ-инфицированных, не принимающих эти препараты, она намного выше — 36% [42]. Сообщалось, что в течение года АРТ приводит к снижению заболеваемости кандидозным стоматитом с 30 до 4% [43]. Более широкое применение противогрибковых средств с целью вторичной профилактики тоже способно уменьшить распространенность кандидоза кожи и слизистых.

Развитию кандидоза кожи и слизистых способствуют многие факторы [44]. Первостепенное значение имеет иммунодефицит [45]. Помимо него, на риск

кандидоза влияют секреция экзокринными железами эритроцитарных антигенов (в частности, антигенов системы Льюис), скорость секреции слюны, целостность эпителиального барьера, бактерицидные свойства слюны, состав нормальной микрофлоры и состояние местного иммунитета слизистых [27, 46]. В нескольких исследованиях показано, что при ВИЧ-инфекции нарушаются многие защитные механизмы, препятствующие развитию кандидоза [27, 29, 30]. Частота обсеменения *Candida spp.* и заболеваемость кандидозом кожи и слизистых повышены у больных с высокими концентрациями РНК ВИЧ-1 в плазме [42, 47]. Отметим, что риск кандидозного вульвовагинита почти не зависит от глубины иммунодефицита. В популяционном исследовании с участием 833 ВИЧ-инфицированных женщин и 427 женщин, не инфицированных ВИЧ, заболеваемость кандидозным вульвовагинитом составила 9% в год в обеих группах [38].

Клиническая картина

Симптомы кандидозного стоматита включают боль и жжение во рту, извращение вкуса, затруднение приема жидкой и твердой пищи. У многих больных симптоматика отсутствует. Чаще всего встречается псевдомембранозный кандидоз, или молочница (белый налет на слизистой щек, десен или языка). Более редкие варианты кандидозного стоматита — острый атрофический кандидоз (красные пятна на слизистой), хронический гиперпластический кандидоз (кандидозная лейкоплакия, которую не следует путать с волосатой лейкоплакией рта, описанной в главе [«Поражение полости рта»](#)) и кандидозный хейлит, или заеда (воспаление и трещины в углах рта).

Кандидозный эзофагит обычно развивается на фоне кандидозного стоматита. Типичные симптомы — дисфагия и боль при глотании. Почти у 40% больных кандидозным стоматитом распространение инфекции на пищевод не сопровождается симптоматикой эзофагита [6]. У некоторых больных кандидозный эзофагит развивается без предшествующего кандидозного стоматита.

Кандидозный вульвовагинит проявляется сильным зудом вульвы, творожистыми выделениями разной консистенции, гиперемией и белым налетом на стенках влагалища, болью при половом акте, болезненностью при мочеиспускании (при попадании мочи на вульву), отеком половых губ, пустулезными высыпаниями на вульве и окружающей коже. Шейка матки обычно не изменена. Как правило, симптоматика нарастает в течение недели, предшествующей менструации, а после ее начала ослабевает. К факторам риска кандидозного вульвовагинита относятся беременность, пероральные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов, декомпенсированный сахарный диабет, ношение тесной одежды, антибиотикотерапия, некоторые пищевые продукты, обсеменение грибами слизистой ЖКТ и заболевания, передающиеся половым путем. В силу каких причин повышается риск рецидивов кандидозного вульвовагинита, неизвестно [48]. Вопрос о возможности передачи инфекции от женщины к женщине остается

открытым. У мужчин — половых партнеров больных женщин могут появиться преходящие высыпания, покраснение, зуд и жжение полового члена. Симптомы возникают через несколько минут или часов после полового акта без защитных средств. Иногда встречается кандидозный баланит.

Диагностика

Диагноз кандидозного стоматита обычно ставят по характерной клинической картине; выделение возбудителя при посеве не требуется. Из полости рта часто высеваются различные виды *Candida*, но это бывает как при инфекции, так и при обсеменении [24]. Для подтверждения диагноза кандидозного стоматита можно прибегнуть к микроскопии препарата, обработанного 10% гидроксидом калия: в соскобах с очага поражения видны нити псевдомицелия и почкующиеся клетки гриба. Внешнего вида очагов поражения вкупе с обнаружением дрожжевых грибов при микроскопии достаточно для постановки окончательного диагноза. Микроскопия препарата, обработанного 10% гидроксидом калия, не является обязательным диагностическим исследованием. Для предположительного диагноза кандидозного стоматита достаточно характерной клинической картины и эффективности пробного лечения противогрибковыми средствами. Посев обычно требуется только тогда, когда противогрибковая терапия оказывается неэффективной. В этом случае заболевание может быть вызвано штаммами с первичной устойчивостью к противогрибковым средствам или такими возбудителями (например, *Candida krusei* и *Candida glabrata*), которые обладают нечувствительностью к некоторым азолам, что можно выяснить только с помощью посева. Многие микробиологические лаборатории прежде всего проводят тест на формирование ростковых трубочек и выдают результат исследования в виде «*Candida albicans* или не *Candida albicans*». Для того чтобы установить видовую принадлежность гриба, в такую лабораторию нужно сделать специальный запрос. Биопсия очагов поражения редко дает полезную информацию и при кандидозном стоматите не показана.

Предположительный диагноз кандидозного эзофагита ставят при возникновении на фоне кандидозного стоматита дисфагии или боли при глотании. Подтвердить диагноз можно с помощью рентгеноконтрастного исследования пищевода (с глотком бариевой взвеси) или эзофагоскопии. Эти исследования требуются не всегда: к ним прибегают в том случае, если под действием противогрибковой терапии у пациента не наступает улучшение [35]. Если же у ВИЧ-инфицированного больного очаги кандидозного стоматита рассосались, а симптоматика эзофагита сохраняется, проводят эзофагоскопию для исключения других причин поражения пищевода (в частности, цитомегаловирусного, герпетического и афтозного эзофагита). Диагноз кандидозного эзофагита подтверждают путем биопсии очага поражения: при гистологическом исследовании полученного материала должны быть обнаружены дрожжевые грибы. Всем пациентам, которым потребовалась эзофагоскопия, показан и посев биопсийного материала для выявления штаммов возбудителя, устойчивых к

противогрибковым средствам. Рентгеноконтрастное исследование пищевода позволяет выявить эзофагит, но не установить его причину, поэтому ВИЧ-инфицированным пациентам это исследование проводят редко.

Диагноз кандидозного вульвовагинита ставят на основании характерной клинической картины и обнаружения дрожжевых грибов в выделениях из влагалища при микроскопическом исследовании. Микроскопия препарата, обработанного 10% гидроксидом калия, необходима не только для подтверждения диагноза кандидозного вульвовагинита, но и для дифференциальной диагностики с другими вульвовагинитами (в частности, с трихомонадным). Если микроскопическое исследование выделений из влагалища дало отрицательный результат, посев обычно не требуется, поскольку *Candida spp.* входят в состав нормальной микрофлоры влагалища. Посев показан только в тех случаях, когда противогрибковая терапия оказывается неэффективной.

В определении чувствительности выделенных штаммов к противогрибковым средствам за последние годы достигнуты определенные успехи, но эта область медицины все еще оставляет желать лучшего. В 2002 году Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS) опубликовал перечень стандартизированных методов и критерии устойчивости *Candida spp.* *in vitro* к некоторым препаратам (таблица 1) [49, 50]. Чаще всего применяется метод последовательных разведений в жидкой питательной среде с использованием пробирок или микропланшетов. Разрабатываются и другие методы, основанные, в частности, на диффузии в агаре или проточной цитофлюориметрии [51]. Определение чувствительности возбудителя с единственной целью выбрать противогрибковый препарат не следует проводить всем больным подряд, поскольку клинические данные слабо коррелируют с результатами исследований *in vitro*. Опубликованные данные показывают, что устойчивость *Candida spp.* *in vitro* к противогрибковым средствам довольно широко распространена [16, 52–64]. Частота обнаружения устойчивых штаммов от работы к работе колеблется в широких пределах. Например, к флуконазолу устойчивы от 5 до 56% выделяемых штаммов. Устойчивость к кетоконазолу и итраконазолу встречается реже, ее частота колеблется от 0 до 25% [58–60]. Сообщалось и о редких случаях устойчивости возбудителя к амфотерицину В [64]. Выявлены также штаммы, устойчивые к новым противогрибковым средствам, в том числе к эхинокандинам и триазолам (вориконазолу, позаконазолу) [65, 66]. Столь сильные различия в оценках объясняются тем, что на частоту обнаружения устойчивых штаммов влияют глубина иммунодефицита, предшествующая противогрибковая терапия, характер исследования (проспективное или одномоментное), распространенность видов, отличных от *Candida albicans*, и лабораторный метод определения чувствительности.

В развитии лекарственной устойчивости задействовано несколько механизмов. Одни штаммы устойчивы лишь к одному препарату, другие — сразу ко многим. Показано, что устойчивость к азолам развивается вследствие изменения структуры и функции ферментов, служащих мишенями для азолов либо участвующих в

биосинтезе эргостерина. К ним относятся изофермент цитохрома 450 стерол- α -14-деметилаза (P450DM) и стерол- δ -5,6-десатураза [67, 68]. Два других механизма развития устойчивости к азолам — низкая проницаемость клеточной стенки гриба для препарата [69] и активное выведение препарата из клетки [70]. Распространенность тех или иных механизмов развития устойчивости, однако, неизвестна. Кроме того, неясно, можно ли преодолеть лекарственную устойчивость возбудителя, развившуюся по тому или иному механизму, путем увеличения дозы противогрибкового средства.

Лечение

В лечении кандидоза с успехом используют много разных препаратов (таблица 2). Их клиническая эффективность зависит от вида препарата, его фармакокинетики, обширности и тяжести поражения, соблюдения больным врачебных предписаний и других факторов. Кандидозный стоматит и кандидозный вульвовагинит поддаются терапии относительно легко и в большинстве случаев излечиваются.

Рандомизированные клинические испытания показали, что разница между местным и системным лечением невелика. В легких случаях кандидозного стоматита и кандидозного вульвовагинита, как правило, достаточно местного лечения, тогда как среднетяжелые и тяжелые случаи обычно требуют системного лечения. При кандидозном эзофагите необходимо системное лечение.

Противогрибковые средства относятся к нескольким фармакологическим группам. Это полиеновые антибиотики (нистатин и амфотерицин В), которые связываются с эргостерином клеточной стенки гриба и формируют в ней поры, через которые происходит утечка молекул из клетки; азолы — имидазолы (клотримазол) и триазолы (кетконазол, итраконазол, флуконазол, вориконазол, равуконазол и позаконазол), — которые, ингибируя изоферменты цитохрома P450, нарушают биосинтез эргостерина и лишают клеточную стенку гриба ее основного компонента; ингибиторы синтеза пиримидинов (например, фторцитозин), которые блокируют синтез грибом РНК и ДНК; эхинокандины (каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин) — циклические липопептиды, которые ингибируют 1,3- β -D-глюкансинтазу, участвующую в образовании клеточной стенки гриба.

Нистатин используется в лекарственных формах для местного применения. Они не всасываются во рту и, за исключением извращения вкуса, почти не оказывают побочных эффектов. Фторцитозин выпускается в таблетках, он вызывает тошноту, рвоту, понос, желудочно-кишечные кровотечения, почечную недостаточность, гепатит, тромбоцитопению, анемию и лейкопению. Производитель препарата рекомендует поддерживать его сывороточную концентрацию в пределах 25–100 мкг/мл, но большинство врачей во время лечения фторцитозином проводят клиническое и лабораторное наблюдение (общий анализ крови, биохимические показатели функции печени и почек). Клотримазол выпускается в виде аэрозоля, раствора и пастилок. Препарат плохо всасывается в ЖКТ и оказывает мало побочных эффектов. Кетконазол продается в виде таблеток и крема. Всасывание

препарата при приеме внутрь усиливается, когда рН желудочного содержимого ниже 4,0. Поскольку у многих ВИЧ-инфицированных отмечается ахлоргидрия, всасывание кетоконазола у них может нарушиться [71]. Итраконазол выпускается в виде раствора в циклодекстрине для приема внутрь, капсул и лекарственных форм для парентерального введения. Биодоступность итраконазола в капсулах ниже, чем у остальных лекарственных форм препарата. Итраконазол лучше всасывается из ЖКТ, если его принимать после еды. Биодоступность флуконазола — первого триазола, появившегося в США, — выше, чем у итраконазола и кетоконазола; на всасывание этого препарата из ЖКТ не влияют ни прием пищи, ни рН желудочного содержимого. Флуконазол выпускается в виде суспензии, таблеток и лекарственных форм для парентерального введения. Побочные эффекты кетоконазола, итраконазола, флуконазола, позаконазола и вориконазола во многом сходны. Из них чаще всего наблюдаются головная боль, диспепсия, понос, тошнота, рвота, гепатит и сыпь [72]. Вориконазол вызывает обратимые легкие нарушения зрения [73]. При длительном лечении азолами нужно следить за активностью печеночных ферментов, чтобы предотвратить гепатотоксическое действие. Лекарственные взаимодействия этих препаратов, имеющие клиническое значение, перечислены в таблице 3. Эхинокандины предназначены только для парентерального введения. Каспофунгин и микафунгин одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для лечения кандидозного эзофагита. Побочные эффекты этих препаратов обычно легкие; они включают лихорадку, тошноту, рвоту и кожные реакции в месте инфузии [74].

Большинство клинических исследований, посвященных лечению кандидоза кожи и слизистых, проводились с участием малого числа пациентов, на неоднородных группах больных и с коротким периодом наблюдения; кроме того, они были «неслепыми». Поэтому из полученных результатов трудно сделать однозначные выводы. Так, ни в одном из исследований не проводилась стратификация пациентов по числу лимфоцитов CD4. Между тем у больных с низким числом лимфоцитов CD4 противогрибковые препараты могут действовать медленнее, излечение достигаться реже, а частота рецидивов быть выше, чем у больных с ранними стадиями ВИЧ-инфекции. Лечение кандидозного вульвовагинита у ВИЧ-инфицированных женщин не было посвящено ни одного исследования. Поэтому рекомендации по лечению этой инфекции сделаны на основании данных, полученных для не инфицированных ВИЧ больных.

Результаты большинства контролируемых исследований, посвященных лечению кандидозного стоматита и кандидозного эзофагита, приведены в таблице 4. Частота излечения в них колебалась от 34 до 100% [31, 75–82]. В клинической практике частота излечения при использовании стандартной противогрибковой терапии составляет 75–95%. При кандидозном стоматите существенных различий в эффективности местного и системного лечения, а также в эффективности разных противогрибковых средств для системного применения не выявлено. Таким образом, клотримазол, кетоконазол, флуконазол и итраконазол можно считать препаратами, одинаково подходящими для лечения большинства случаев кандидозного стоматита.

Лечение кандидозного эзофагита изучалось менее интенсивно. Большинство специалистов рекомендуют системную терапию из-за тяжести заболевания и отсутствия данных об эффективности местного лечения. Частота излечения при назначении противогрибковых средств внутрь или парентерально весьма высока. В одном из исследований показано, что флуконазол превосходит кетоконазол по эффективности [80]. Сравнительные испытания флуконазола и итраконазола в виде таблеток или раствора не проводились. При кандидозном эзофагите раствор итраконазола по своей эффективности, вероятно, не уступает флуконазолу.

В большинстве исследований, проводившихся на не инфицированных ВИЧ больных, частота излечения кандидозного вульвовагинита составляла от 72 до 98% [83–87]. В прошлом стандартным лечением при этой инфекции считался семидневный курс клотримазола или миконазола для местного применения. Однако более короткие курсы лечения тоже оказались эффективными. Как правило, трехдневное местное лечение сопоставимо по эффективности с семидневным. В исследовании, где сравнивался однократный прием флуконазола (150 мг внутрь) с семидневным курсом местного лечения клотримазолом (влагалищные свечи по 100 мг), частота излечения на 35-е сутки в обеих группах составила 75% [87]. Микологическая эффективность флуконазола на 35-е сутки исследования составила 63%, клотримазола — 57%. У ВИЧ-инфицированных женщин кандидозный вульвовагинит обычно поддается и местному, и системному лечению, однако у них высок риск рецидивов [38].

Определение чувствительности возбудителя *in vitro* для выбора противогрибковой терапии не проводилось ни в одном проспективном исследовании. По-видимому, это связано с тем, что большинство случаев кандидоза поддается эмпирической терапии. Кроме того, определение чувствительности грибов к противогрибковым средствам дает не столь надежные результаты, как определение чувствительности бактерий к антибиотикам. Некоторые штаммы *Candida spp.*, *in vitro* продемонстрировавшие «устойчивость», *in vivo* оказываются чувствительными к противогрибковой терапии. Встречается и обратная ситуация, но несколько реже: выделенный штамм *Candida spp.* *in vitro* оказывается «чувствительным» к препарату, а у больного никакого улучшения не наступает. Таким образом, одних лишь критериев лекарственной устойчивости *Candida spp.* недостаточно для того, чтобы выбор противогрибковой терапии проводить на основании результатов определения чувствительности *in vitro*. Эта область медицины нуждается в дополнительных исследованиях.

Многие новые противогрибковые средства — триазолы, эхинокандины, сордарины, ингибиторы хитинсинтазы, ингибиторы топоизомеразы — находятся на разных стадиях разработки. Несколько новых препаратов из первых двух фармакологических групп в США уже одобрены для клинического применения. Активными в отношении *Candida spp.* *in vitro* оказались три новых триазола — позаконазол, равуконазол и вориконазол. Вориконазол в 2002 году одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств

США [88–94]. В рандомизированном слепом клиническом испытании вориконазол (200 мг 2 раза в сутки) и флуконазол (200 мг 1 раз в сутки) оказались равноэффективными при кандидозном эзофагите (излечение подтверждали эндоскопически, лечение длилось 2–6 недель): 94,8% излечившихся среди получавших вориконазол (n = 115) против 90,1% излечившихся среди получавших флуконазол (n = 141) [73]. Позаконазол (суспензия, 100 мг в сутки) оказался столь же эффективным, как флуконазол (суспензия, 100 мг в сутки), при кандидозном стоматите у ВИЧ-инфицированных [93]. Клиническая эффективность позаконазола составила 92% (n = 169), флуконазола — 93% (n = 160). Похожие результаты для позаконазола и флуконазола получены и в другом исследовании, где изучался диапазон доз препаратов при кандидозном стоматите у ВИЧ-инфицированных [94]. Каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин — представители эхинокандинов, новой группы противогрибковых средств. Эти препараты высокоактивны при кандидозе, но, к сожалению, выпускаются только в лекарственных формах для парентерального введения [95–97]. В исследовании с участием 21 больного, большинство из которых были инфицированы ВИЧ, частота излечения кандидозного эзофагита под действием каспофунгина составила 82%, а частота излечения кандидозного стоматита — 100% [65]. В рандомизированном исследовании лечение кандидозного эзофагита каспофунгином и флуконазолом сопровождалось одинаковой частотой излечения и одинаковой частотой рецидивов через 4 недели. Клиническая эффективность каспофунгина составила 81% (n = 81), флуконазола — 85% (n = 94) [98]. Показано также, что микафунгин (150 мг в сутки) при кандидозном эзофагите не уступает по эффективности флуконазолу (200 мг в сутки). В рандомизированном двойном слепом многоцентровом испытании клиническая эффективность микафунгина составила 89,8% (n = 59), флуконазола — 86,7% (n = 60) [99].

Кандидоз, устойчивый к противогрибковым средствам

Сообщения о кандидозном стоматите и кандидозном эзофагите, не поддающихся противогрибковой терапии, стали поступать с 1990 года [16, 58, 59, 100–114]. Кандидозный вульвовагинит, устойчивый к противогрибковым средствам, остается редкостью [115]. Инфекция считается устойчивой, если она не излечивается стандартными дозами противогрибковых средств на протяжении определенного периода времени (например, в течение 14 суток) [16, 155]. Кандидоз, устойчивый к флуконазолу, вызывает наибольшие опасения, поскольку он отличается тяжелым течением, требуя для излечения парентерального введения препаратов, и поскольку флуконазол применяется очень широко. До появления комбинированной АРТ заболеваемость кандидозным стоматитом, устойчивым к флуконазолу, среди больных СПИДом в развитых странах составляла 4–5% в год [16, 37]. После внедрения АРТ в клиническую практику заболеваемость им пошла на убыль, как это случилось и со многими другими оппортунистическими инфекциями. Кандидоз, устойчивый к амфотерицину В, встречается крайне редко [116–120]. Напомним, что неудача противогрибковой терапии помимо устойчивости возбудителя может быть обусловлена нарушением всасывания препарата или его

лекарственными взаимодействиями, приводящими к снижению сывороточной концентрации противогрибкового средства [71, 121, 122].

Кандидоз, устойчивый к противогрибковым средствам, обычно встречается у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (число лимфоцитов CD4 менее 50 мкл^{-1}), которые долгое время получают противогрибковую терапию [16]. В группе больных кандидозным стоматитом, устойчивым к флуконазолу, медиана длительности противогрибковой терапии оказалась равной 419 дням (против 118 дней в контрольной группе, $p < 0,001$), а медиана длительности системной терапии азолами — 272 дням (против 14 дней в контрольной группе, $p < 0,001$) [104]. В рандомизированном исследовании сравнивали периодическую и постоянную терапию флуконазолом, с тем чтобы выяснить, которая из них с большей вероятностью приводит к развитию кандидоза, устойчивого к противогрибковым средствам. Оказалось, что риск одинаков: при периодической терапии частота устойчивого кандидоза составила 4,3%, при постоянной — 4,1% [123]. Другие факторы, предрасполагающие к развитию кандидоза, устойчивого к противогрибковым средствам, — профилактический прием триметоприма/сульфаметоксазола и перенесенные оппортунистические инфекции, в частности, вызванные комплексом *Mycobacterium avium* [16]. Постоянное лечение итраконазолом тоже повышает риск возникновения у возбудителя лекарственной устойчивости, однако устойчивые к итраконазолу штаммы *Candida spp.* обычно сохраняют чувствительность к флуконазолу [124].

Кандидоз, устойчивый к противогрибковым средствам, обычно с трудом поддается лечению, причем с течением времени все хуже и хуже. Самое главное — выяснить, какие препараты и в каких дозах получал больной, а также насколько хорошо он соблюдал врачебные предписания. В некоторых случаях бывает достаточно отменить иные лекарственные средства, вступающие во взаимодействия с противогрибковым препаратом, или увеличить дозу противогрибкового препарата. Как правило, если кандидозный стоматит не излечивается клотримазолом, нистатином, кетоконазолом или итраконазолом, он поддается терапии флуконазолом. Если же кандидозный стоматит не разрешился после двухнедельного курса флуконазола (200 мг в сутки), вероятность успеха при повышении дозы флуконазола невелика, но некоторым больным это помогает. Кроме того, можно добавить к схеме лечения фторцитозин, обладающий синергическим действием.

Лечение кандидоза, устойчивого к флуконазолу, представлено в таблице 5. Контролируемых клинических исследований, посвященных этой проблеме, очень мало. В тяжелых случаях, а также для всех больных кандидозным эзофагитом методом выбора остается парентеральное введение амфотерицина В (в том числе липосомного амфотерицина В). В легких и среднетяжелых случаях кандидозного стоматита, устойчивого к флуконазолу, применяют суспензию амфотерицина В для приема внутрь или раствор итраконазола, либо добавляют к флуконазолу фторцитозин [125–131]. В целом, частота излечения при использовании раствора итраконазола составляет 50–60%, при использовании суспензии амфотерицина В

она несколько ниже. Применяют также вориконазол, каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин [88, 89]. Всем больным с кандидозом, устойчивым к флуконазолу, нужно пересмотреть и оптимизировать схему АРТ. Показано, что в упорных случаях включение в схему АРТ ингибиторов протеазы приводит к клиническому улучшению [132]. Оказалось, что ингибиторы протеазы обладают и противогрибковой активностью: они ингибируют аспаргатные протеазы, секретируемые *Candida spp.* [133–135]. Длительность лечения кандидоза, устойчивого к флуконазолу, определяется клинической картиной; обычно при стоматите и вульвовагините требуется 14 суток, а при эзофагите — 21–28 суток. Частота рецидивов высока, поэтому все больные нуждаются в поддерживающей противогрибковой терапии [131]. В трудных случаях для предупреждения рецидивов препараты назначают 2–3 раза в неделю, иногда — ежедневно.

Глубокий кандидоз

Заболеваемость глубоким кандидозом среди ВИЧ-инфицированных невысока, несмотря на высокую частоту кандидоза кожи и слизистых. Заболеваемости и распространенности глубокого кандидоза (за исключением кандидозного эзофагита) среди ВИЧ-инфицированных было посвящено мало исследований. В большинстве из них анализировались клинические наблюдения или описания клинических случаев. Ретроспективный анализ показал, что частота кандидемии в 1992–1996 годах составляла 1,1 на 100 человеко-лет, а в 1997–2001 годах — 0,09 на 100 человеко-лет [136]. Предполагается, что снижение заболеваемости связано с внедрением в практику комбинированной АРТ. В целом, частота кандидемии среди больных СПИДом не превышает 1% [137, 138]. Как правило, она возникает у больных, имеющих факторы риска глубокого кандидоза (постоянный венозный катетер, нейтропения, химиотерапия, парентеральное питание) [136]. Низкая заболеваемость глубоким кандидозом среди ВИЧ-инфицированных, по-видимому, объясняется тем, что в патогенезе глубокого кандидоза задействовано повреждение кожи и слизистых с последующей гематогенной диссеминацией возбудителя, которой способствует дисфункция нейтрофилов и макрофагов, а эти состояния для ВИЧ-инфекции нехарактерны [139, 140].

При анализе 14 случаев кандидозного менингита среди ВИЧ-инфицированных было установлено, что у 10 из них имелся как минимум один фактор риска глубокого кандидоза, а 9 больных употребляли внутривенные наркотики [140]. У 4 больных факторы риска отсутствовали. Кандидозный менингит остается редким заболеванием, даже среди пациентов с иммунодефицитами. Оптимальная схема лечения не установлена. В случае развития у ВИЧ-инфицированного кандидозного менингита представляется разумным проводить постоянную поддерживающую противогрибковую терапию по схемам, которые используются при криптококковом менингите.

Профилактика

Наилучший способ профилактики кандидоза кожи и слизистых — устранение иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией. Комбинированная АРТ — самое действенное средство, позволяющее снизить заболеваемость кандидозом. Снижение заболеваемости кандидозом и частоты обсеменения под действием АРТ продемонстрировано в нескольких исследованиях [42, 43, 47]. Риск кандидоза кожи и слизистых тем ниже, чем меньше концентрация РНК ВИЧ-1 в плазме. Остальные профилактические мероприятия включают отказ от курения, соблюдение гигиены полости рта, избегание приема антибиотиков и глюкокортикоидов без особой на то необходимости и медикаментозную профилактику с помощью противогрибковых средств.

Несмотря на то что рецидивирующий кандидоз кожи и слизистых широко распространен среди не получающих лечения больных СПИДом, показания к началу профилактической противогрибковой терапии окончательно не установлены. В одном рандомизированном исследовании, где сравнивались клотримазол и флуконазол, было установлено, что флуконазол предотвращает развитие глубоких грибковых инфекций, в частности криптококкоза и кандидозного эзофагита [141]. Однако на выживаемость больных медикаментозная профилактика не влияла. Изучалась и эффективность еженедельного приема флуконазола как средства профилактики кандидозного стоматита и кандидозного вульвовагинита [38, 142, 143]. Еще в одном исследовании группа из 323 ВИЧ-инфицированных женщин (с числом лимфоцитов CD4 менее 300 мкл^{-1}) еженедельно принимала 200 мг флуконазола. Медиана длительности наблюдения составила 29 месяцев. За это время отмечено снижение заболеваемости и кандидозным стоматитом (относительный риск 0,50; 95% доверительный интервал 0,33–0,71), и кандидозным вульвовагинитом (относительный риск 0,56; 95% доверительный интервал 0,41–0,77) [38]. Таким образом, медикаментозная профилактика снижает риск кандидоза кожи и слизистых, но не увеличивает выживаемость. В нескольких исследованиях было показано, что длительный прием противогрибковых средств, в частности флуконазола, приводит к возникновению у возбудителей лекарственной устойчивости и повышает риск грибковых инфекций, не поддающихся лечению [16]. Поэтому большинство специалистов не рекомендуют проводить первичную медикаментозную профилактику кандидоза.

К определению показаний для вторичной медикаментозной профилактики подходят индивидуально. В рандомизированном исследовании сравнивали постоянную и периодическую профилактическую терапию флуконазолом у больных, перенесших кандидоз слизистых. В группе больных, постоянно принимающих флуконазол, была ниже заболеваемость кандидозным стоматитом и кандидозным эзофагитом (0,29 против 1,08 случая на человеко-год, $p < 0,001$), а также глубоким кандидозом (15 против 28 случаев, $p < 0,04$); однако различий в выживаемости между группами не было [123]. Постоянный прием флуконазола не повлиял на частоту возникновения лекарственной устойчивости возбудителя. Доля больных, у которых выделенный штамм *Candida spp.* был устойчив к флуконазолу, составила 45% (50 из 110) в группе постоянной терапии флуконазолом и 36% (79 из

218) — в группе периодической терапии ($p = 0,11$). Ряд специалистов рекомендует проводить вторичную профилактику всем больным, перенесшим кандидозный эзофагит [144, 145]. Что касается кандидозного стоматита, то, как правило, у больных с редкими рецидивами (менее трех в год) можно ограничиться лечением каждого рецидива. Альтернативный подход — снабдить пациента запасом противогрибковых средств и рекомендовать ему начинать прием препарата при первых признаках рецидива. Этот подход может оказаться очень удобным для дисциплинированных и хорошо обученных пациентов с частыми или тяжелыми рецидивами кандидоза, которые нередко наблюдаются при низком числе лимфоцитов CD4. Некоторые специалисты рекомендуют проводить медикаментозную профилактику кандидоза одновременно с лечением пневмоцистной пневмонии или других осложнений ВИЧ-инфекции, то есть вместе с антибиотиком или глюкокортикоидом назначать противогрибковое средство. В клинических исследованиях чаще всего использовались следующие схемы профилактики: флуконазол ежедневно, флуконазол 3 раза в неделю, флуконазол еженедельно. Кетоконазол и итраконазол, вероятно, тоже эффективны, но им не было посвящено ни одного контролируемого исследования. Некоторым больным помогают препараты для местного применения. Итак, мы рекомендуем проводить постоянную профилактическую терапию только больным с частыми или тяжелыми рецидивами кандидоза кожи и слизистых и отказаться от нее во всех остальных случаях; это позволит предупредить возникновение лекарственной устойчивости возбудителя, избежать побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, упростить и без того сложные схемы лечения и снизить его стоимость.

Литература

1. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med. 1981 Dec 10;305(24):1425-31.
2. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, Wormser G, Brettman L, Lange M, Murray HW, Cunningham-Rundles S. An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. N Engl J Med. 1981 Dec 10;305(24):1431-8.
3. Klein RS, Harris CA, Small CB, Moll B, Lesser M, Friedland GH. Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. 1984 Aug 9;311(6):354-8.
4. Dodd CL, Greenspan D, Katz MH, Westenhouse JL, Feigal DW, Greenspan JS. Oral candidiasis in HIV infection: pseudomembranous and erythematous candidiasis show similar rates of progression to AIDS. AIDS. 1991 Nov;5(11):1339-43.

5. Katz MH, Greenspan D, Westenhouse J, Hessol NA, Buchbinder SP, Lifson AR, Shiboski S, Osmond D, Moss A, Samuel M, et al. Progression to AIDS in HIV-infected homosexual and bisexual men with hairy leukoplakia and oral candidiasis. *AIDS*. 1992 Jan;6(1):95-100.
6. Tavitian A, Raufman JP, Rosenthal LE. Oral candidiasis as a marker for esophageal candidiasis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1986 Jan;104(1):54-5.
7. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of opportunistic disease in an HIV-infected urban clinical cohort. *Ann Intern Med*. 1996 Apr 1;124(7):633-42.
8. White MH. Is vulvovaginal candidiasis an AIDS-related illness? *Clin Infect Dis*. 1996 May;22 Suppl 2:S124-7.
9. Schmidt-Westhausen AM, Bendick C, Reichart PA, Samaranayake LP. Oral Candidosis and associated *Candida* species in HIV-infected Cambodians exposed to antimycotics. *Mycoses*. 2004 Oct; 47: 435-41.
10. Sanchez-Vargas LO, Ortiz-Lopez NG, Villar M, Moragues MD, Aguirre JM, Cashat-Cruz M, Lopez-Ribot JL, et al. Oral *Candida* isolates colonizing or infecting Human immunodeficiency virus-infected and healthy persons in Mexico. *J Clin Micro*. 2005 Aug; 43: 4159-62.
11. Tintelnot K, Haase G, Seibold M, Bergmann F, Staemmler M, Franz T, Naumann D. Evaluation of phenotypic markers for selection and identification of *Candida dubliniensis*. *J Clin Microbiol*. 2000 Apr;38(4):1599-608.
12. Schorling SR, Kortinga HC, Froschb M, Muhlschlegel FA. The role of *Candida dubliniensis* in oral candidiasis in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Crit Rev Microbiol*. 2000;26(1):59-68.
13. Jabra-Rizk MA, Falkler WA Jr, Merz WG, Baqui AA, Kelley JI, Meiller TF. Retrospective identification and characterization of *Candida dubliniensis* isolates among *Candida albicans* clinical laboratory isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected individuals. *J Clin Microbiol*. 2000 Jun;38(6):2423-6.
14. Binolfi A, Biasoli MS, Luque AG, Tosello ME, Magaro HM. High prevalence of oral colonization by *Candida dubliniensis* in HIV-positive patients in Argentina. *Medical Mycology*. 2005 Aug, 43: 431-7.
15. Odds FC. *Candida and Candidosis*. London: Bailliere Tindall; 1988; p. 117.
16. Fichtenbaum CJ, Koletar S, Yiannoutsos C, Holland F, Pottage J, Cohn SE, Walawander A, Frame P, Feinberg J, Saag M, Van der Horst C, Powderly WG.

Refractory mucosal candidiasis in advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2000 May;30(5):749-56.

17. Schuman P, Sobel JD, Ohmit SE, Mayer KH, Carpenter CC, Rompalo A, Duerr A, Smith DK, Warren D, Klein RS. Mucosal candidal colonization and candidiasis in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group. *Clin Infect Dis*. 1998 Nov;27(5):1161-7.

18. Barchiesi F, Hollis RJ, Del Poeta M, McGough DA, Scalise G, Rinaldi MG, Pfaller MA. Transmission of fluconazole-resistant *Candida albicans* between patients with AIDS and oropharyngeal candidiasis documented by pulsed-field gel electrophoresis. *Clin Infect Dis*. 1995 Sep;21(3):561-4.

19. Powderly WG, Robinson K, Keath EJ. Molecular typing of *Candida albicans* isolated from oral lesions of HIV-infected individuals. *AIDS*. 1992 Jan;6(1):81-4.

20. Powderly WG. Mucosal candidiasis caused by non-*albicans* species of *Candida* in HIV-positive patients. *AIDS*. 1992 Jun;6(6):604-5.

21. Bruatto M, Vidotto V, Marinuzzi G, Raiteri R, Sinicco A. *Candida albicans* biotypes in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with oral candidiasis before and after antifungal therapy. *J Clin Microbiol*. 1991 Apr;29(4):726-30.

22. Schmid J, Odds FC, Wiselka MJ, Nicholson KG, Soll DR. Genetic similarity and maintenance of *Candida albicans* strains from a group of AIDS patients, demonstrated by DNA fingerprinting. *J Clin Microbiol*. 1992 Apr;30(4):935-41.

23. Korting HC, Ollert M, Georgii A, Froschl M. In vitro susceptibilities and biotypes of *Candida albicans* isolates from the oral cavities of patients infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol*. 1988 Dec;26(12):2626-31.

24. Feigal DW, Katz MH, Greenspan D, Westenhouse J, Winkelstein W Jr, Lang W, Samuel M, Buchbinder SP, Hessol NA, Lifson AR, et al. The prevalence of oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men: three San Francisco epidemiological cohorts. *AIDS*. 1991 May;5(5):519-25.

25. Pindborg JJ. Oral candidiasis in HIV infection. In: Robertson PB, Greenspan JS (eds): *Perspectives on Oral Manifestations of AIDS*. Littleton, MA: PSG Publishing; 1988; p. 23.

26. Holmstrup P, Samaranayake LP: Acute and AIDS-related oral candidosis. In: Samaranayake LP, MacFarlane TW eds. *Oral Candidosis*. London: Wright; 1990; p. 133.

27. McCarthy GM, Mackie ID, Koval J, Sandhu HS, Daley TD. Factors associated with increased frequency of HIV-related oral candidiasis. *J Oral Pathol Med*. 1991 Aug;20(7):332-6.

28. Epstein JB, Truelove EL, Izutzu KT. Oral candidiasis: pathogenesis and host defense. *Rev Infect Dis*. 1984 Jan-Feb;6(1):96-106.
29. McCarthy GM. Host factors associated with HIV-related oral candidiasis. *A Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992 Feb;73(2):181-6.
30. Yeh CK, Fox PC, Ship JA, Busch KA, Bermudez DK, Wilder AM, Katz RW, Wolff A, Tylanda CA, Atkinson JC, et al. Oral defense mechanisms are impaired early in HIV-1 infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1988;1(4):361-6.
31. Pons V, Greenspan D, Debruin M. Therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, prospective multicenter study of oral fluconazole versus clotrimazole troches. The Multicenter Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993 Dec;6(12):1311-6.
32. Smith DE, Midgley J, Allan M, Connolly GM, Gazzard BG. Itraconazole versus ketoconazole in the treatment of oral and oesophageal candidosis in patients infected with HIV. *AIDS*. 1991 Nov;5(11):1367-71.
33. Selik RM, Starcher ET, Curran JW. Opportunistic diseases reported in AIDS patients: frequencies, associations, and trends. *AIDS*. 1987 Sep;1(3):175-82.
34. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of opportunistic disease in an HIV-infected urban clinical cohort. *Ann Intern Med*. 1996 Apr 1;124(7):633-42.
35. Wilcox CM, Alexander LN, Clark WS, Thompson SE 3rd. Fluconazole compared with endoscopy for human immunodeficiency virus-infected patients with esophageal symptoms. *Gastroenterology*. 1996 Jun;110(6):1803-9.
36. Duerr A, Sierra M, Clarke L, et al: Vaginal candidiasis among HIV-infected women. In: *Proceedings of the IX International Conference on AIDS, Berlin, 1993, Vol I*, Abstract No. PO-B01-0880:282.
37. Sha B, Benson C, Pottage J, et al: HIV infection in women: a six year longitudinal, observational study. In: *Proceedings of the IX International Conference on AIDS, Berlin, 1993, Vol I*, Abstract No. PO-B01-0891:283.
38. Schuman P, Capps L, Peng G, Vazquez J, el-Sadr W, Goldman AI, Alston B, Besch CL, Vaughn A, Thompson MA, Cobb MN, Kerkering T, Sobel JD. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Ann Intern Med*. 1997 May 1;126(9):689-96.
39. Mouton Y, Alfandari S, Valette M, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G, Lang JM, Massip P, Mechali D, Leclercq P, Modai J, Portier H. Impact of protease inhibitors on

AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. Federation National des Centres de Lutte contre le SIDA. AIDS. 1997 Oct;11(12):F101-5.

40. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998 Mar 26;338(13):853-60.

41. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, Eron JJ Jr, Feinberg JE, Balfour HH Jr, Deyton LR, Chodakewitz JA, Fischl MA. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. N Engl J Med. 1997 Sep 11;337(11):725-33.

42. Cauda R, Tacconelli E, Tumbarello M, Morace G, De Bernardis F, Torosantucci A, Cassone A. Role of protease inhibitors in preventing recurrent oral candidosis in patients with HIV infection: a prospective case-control study. J Acquir Immune Defic Syndr. 1999 May 1;21(1):20-5.

43. Martins MD, Lozano-Chiu M, Rex JH. Declining rates of oropharyngeal candidiasis and carriage of *Candida albicans* associated with trends toward reduced rates of carriage of fluconazole-resistant *C. albicans* in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis. 1998 Nov;27(5):1291-4.

44. de Repentigny L, Lewandowski D, Jolicoeur P. Immunopathogenesis of oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus infection. Clin Micro Rev. 2004 Oct; 17: 729-59.

45. Steele C, Leigh J, Swoboda R, Fidel PL Jr. Growth inhibition of *Candida* by human oral epithelial cells. J Infect Dis. 2000 Nov;182(5):1479-85.

46. Diz Dios P, Ocampo A, Otero I, Iglesias I, Martinez C. Changes in oropharyngeal colonization and infection by *Candida albicans* in human immunodeficiency virus-infected patients. J Infect Dis. 2001 Jan 15;183(2):355-356.

47. Gottfredsson M, Cox GM, Indridason OS, de Almeida GM, Heald AE, Perfect JR. Association of plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA and oropharyngeal *Candida* colonization. J Infect Dis. 1999 Aug;180(2):534-7.

48. Sobel JD. Pathogenesis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. Clin Infect Dis. 1992 Mar;14 Suppl 1:S148-53.

49. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, Bartlett MS, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, Lancaster M, Odds FC, Rinaldi MG, Walsh TJ, Barry 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. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Clin Infect Dis.* 1997 Feb;24(2):235-47.

50. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2002 Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. M27-A2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.

51. Chaturvedi V, Ramani R, Pfaller MA. Collaborative study of the NCCLS and flow cytometry methods for antifungal susceptibility testing of *Candida albicans*. *J Clin Micro.* 2004 May; 42: 2249-51.

52. Heinic GS, Stevens DA, Greenspan D, MacPhail LA, Dodd CL, Stringari S, Strull WM, Hollander H. Fluconazole-resistant *Candida* in AIDS patients. Report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993 Dec;76(6):711-5.

53. Quereda C, Polanco AM, Giner C, Sanchez-Sousa A, Pereira E, Navas E, Fortun J, Guerrero A, Baquero F. Correlation between in vitro resistance to fluconazole and clinical outcome of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996 Jan;15(1):30-754.

54. Maenza JR, Merz WG, Romagnoli MJ, Keruly JC, Moore RD, Gallant JE. Infection due to fluconazole-resistant *Candida* in patients with AIDS: prevalence and microbiology. *Clin Infect Dis.* 1997 Jan;24(1):28-34.

55. Pfaller MA, Rhine-Chalberg J, Redding SW, Smith J, Farinacci G, Fothergill AW, Rinaldi MG. Variations in fluconazole susceptibility and electrophoretic karyotype among oral isolates of *Candida albicans* from patients with AIDS and oral candidiasis. *J Clin Microbiol.* 1994 Jan;32(1):59-64.

56. Laguna F, Rodriguez-Tudela JL, Martinez-Suarez JV, Polo R, Valencia E, Diaz-Guerra TM, Dronda F, Pulido F. Patterns of fluconazole susceptibility in isolates from human immunodeficiency virus-infected patients with oropharyngeal candidiasis due to *Candida albicans*. *Clin Infect Dis.* 1997 Feb;24(2):124-30.

57. Barchiesi F, Colombo AL, McGough DA, Fothergill AW, Rinaldi MG. In vitro activity of itraconazole against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994 Jul;38(7):1530-3.

58. He X, Tiballi RN, Zarins LT, Bradley SF, Sangeorzan JA, Kauffman CA. Azole resistance in oropharyngeal *Candida albicans* strains isolated from patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994 Oct;38(10):2495-7.

59. Fan-Havard P, Capano D, Smith SM, Mangia A, Eng RH. Development of resistance in candida isolates from patients receiving prolonged antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 Nov;35(11):2302-5.
60. St-Germain G, Dion C, Espinel-Ingroff A, Ratelle J, de Repentigny L. Ketoconazole and itraconazole susceptibility of *Candida albicans* isolated from patients infected with HIV. *J Antimicrob Chemother.* 1995 Jul;36(1):109-18.
61. Cameron ML, Schell WA, Bruch S, Bartlett JA, Waskin HA, Perfect JR. Correlation of in vitro fluconazole resistance of *Candida* isolates in relation to therapy and symptoms of individuals seropositive for human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 Nov;37(11):2449-53.
62. Chavanet P, Lopez J, Grappin M, Bonnin A, Duong M, Waldner A, Buisson M, Camerlynck P, Portier H. Cross-sectional study of the susceptibility of *Candida* isolates to antifungal drugs and in vitro-in vivo correlation in HIV-infected patients. *AIDS.* 1994 Jul;8(7):945-50.
63. Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, Zarins LT, Ridenour GL, Tiballi RN, Kauffman CA. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. *Am J Med.* 1994 Oct;97(4):339-46.
64. Ruhnke M, Eigler A, Tennagen I, Geiseler B, Engelmann E, Trautmann M. Emergence of fluconazole-resistant strains of *Candida albicans* in patients with recurrent oropharyngeal candidosis and human immunodeficiency virus infection. *J Clin Microbiol.* 1994 Sep;32(9):2092-8.
65. Kartsonis NA, Saah A, Lipka CJ, Taylor A, Sable CA. Second-line therapy with caspofungin for mucosal or invasive candidiasis: results from the caspofungin compassionate-use study. *J Antimicrob Chemo.* 2004 May; 53: 878-81.
66. Gerzenshtein L, Patel SM, Scarsi KK, Postelnick MJ, Flaherty JP. Breakthrough *Candida* infections in patients receiving voriconazole. *Ann Pharm.* 2005 Jul-Aug; 39: 1342-5.
67. Hitchcock CA. Resistance of *Candida albicans* to azole antifungal agents. *Biochem Soc Trans.* 1993 Nov;21(4):1039-47.
68. Vanden Bossche H, Marichal P, Odds FC. Molecular mechanisms of drug resistance in fungi. *Trends Microbiol.* 1994 Oct;2(10):393-400.
69. Ryley JF, Wilson RG, Barrett-Bee KJ. Azole resistance in *Candida albicans*. *Sabouraudia.* 1984;22(1):53-63.

70. Parkinson T, Falconer DJ, Hitchcock CA. Fluconazole resistance due to energy-dependent drug efflux in *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Aug;39(8):1696-9.
71. Lake-Bakaar G, Tom W, Lake-Bakaar D, Gupta N, Beidas S, Elsakr M, Straus E. Gastropathy and ketoconazole malabsorption in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med*. 1988 Sep 15;109(6):471-3.
72. Munoz P, Moreno S, Berenguer J, Bernaldo de Quiros JC, Bouza E. Fluconazole-related hepatotoxicity in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 1991 May;151(5):1020-1.
73. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, Carosi G, Aquirrebengoa K, Dupont B, Hodges MR, et al. A randomized double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov; 33: 1447-54.
74. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, Sable CA, et al: Efficacy and safety of caspofungin for the treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis*. 2004 Dec; 39: 1563-71.
75. Lim SG, Lee CA, Hales M, O'Doherty M, Winter M, Kernoff PB. Fluconazole for oropharyngeal candidiasis in anti-HIV positive haemophiliacs. *Aliment Pharmacol Ther*. 1991 Apr;5(2):199-205.
76. De Wit S, Urbain D, Rahir F, Weerts D, Clumeck N. Efficacy of oral fluconazole in the treatment of AIDS associated oesophageal candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1991 Jun;10(6):503-5.
77. Chave JP, Francioli P, Hirschel B, Glauser MP. Single-dose therapy for esophageal candidiasis with fluconazole. *AIDS*. 1990 Oct;4(10):1034-5.
78. De Wit S, Weerts D, Goossens H, Clumeck N. Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. *Lancet*. 1989 Apr 8;1(8641):746-8.
79. Koletar SL, Russell JA, Fass RJ, Plouffe JF. Comparison of oral fluconazole and clotrimazole troches as treatment for oral candidiasis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990 Nov;34(11):2267-8.
80. Laine L, Dretler RH, Conteas CN, Tuazon C, Koster FM, Sattler F, Squires K, Islam MZ. Fluconazole compared with ketoconazole for the treatment of *Candida* esophagitis in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 1992 Oct 15;117(8):655-60.

81. Barchiesi F, Giacometti A, Arzeni D, Branchesi P, Crescenzi G, Ancarani F, Scalise G. Fluconazole and ketoconazole in the treatment of oral and esophageal candidiasis in AIDS patients. *J Chemother.* 1992 Dec;4(6):381-6.
82. de Repentigny L, Ratelle J. Comparison of itraconazole and ketoconazole in HIV-positive patients with oropharyngeal or esophageal candidiasis. Human Immunodeficiency Virus Itraconazole Ketoconazole Project Group. *Chemotherapy.* 1996 Sep-Oct;42(5):374-83.
83. Kutzer E, Oittner R, Leodolter S, Brammer KW. A comparison of fluconazole and ketoconazole in the oral treatment of vaginal candidiasis; report of a double-blind multicentre trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1988 Dec;29(4):305-13.
84. van Heusden AM, Merkus HM, Corbeij RS, Oosterbaan HP, Stoot JE, Ubachs HM, Verhoeff A. Single-dose oral fluconazole versus single-dose topical miconazole for the treatment of acute vulvovaginal candidosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990;69(5):417-22.
85. Woolley PD, Higgins SP. Comparison of clotrimazole, fluconazole and itraconazole in vaginal candidiasis. *Br J Clin Pract.* 1995 Mar-Apr;49(2):65-6.
86. No authors listed. A comparison of single-dose oral fluconazole with 3-day intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis. Report of an international multicentre trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989 Feb;96(2):226-32.
87. Sobel JD, Brooker D, Stein GE, Thomason JL, Wermeling DP, Bradley B, Weinstein L. Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of *Candida vaginitis*. Fluconazole Vaginitis Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Apr;172(4 Pt 1):1263-8.
88. Ruhnke M, Schmidt-Westhausen A, Trautmann M. In vitro activities of voriconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 Mar;41(3):575-7.
89. Hegener P, Troke PF, Fatkenheuer G, Diehl V, Ruhnke M. Treatment of fluconazole-resistant candidiasis with voriconazole in patients with AIDS. *AIDS.* 1998 Nov 12;12(16):2227-8.
90. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Doern GV, Brandt ME, Hajjeh RA. In vitro susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates to the new triazole antifungal agents BMS-207147, Sch 56592, and voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 Dec;42(12):3242-4.
91. Chavez M, Bernal S, Valverde A, Gutierrez MJ, Quindos G, Mazuelos EM. In-vitro activity of voriconazole (UK-109,496), LY303366 and other antifungal agents against

oral *Candida* spp. isolates from HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 1999 Nov;44(5):697-700.

92. Cacciapuoti A, Loebenberg D, Corcoran E, Menzel F Jr, Moss EL Jr, Norris C, Michalski M, Raynor K, Halpern J, Mendrick C, Arnold B, Antonacci B, Parmegiani R, Yarosh-Tomaine T, Miller GH, Hare RS. In vitro and in vivo activities of SCH 56592 (posaconazole), a new triazole antifungal agent, against *Aspergillus* and *Candida*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Aug;44(8):2017-22.

93. Vazquez JA, Northland R, Miller S, Dickinson G, Wright G: Posaconazole compared to fluconazole for oral candidiasis in HIV-positive patients. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2000; Toronto. Abstract 1107.

94. Nieto L, Northland R, Pittisuttithum P, et al. Posaconazole equivalent to fluconazole in the treatment of oropharyngeal candidiasis. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2000; Toronto. Abstract 1108.

95. Pettengell K, Mynhardt J, Kluyts T, Lau W, Facklam D, Buell D. Successful treatment of esophageal candidiasis by micafungin: a novel systemic antifungal agent. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Aug; 20: 475-81.

96. Brown GL, White RJ, Turik M: Phase II, randomized, open label study of two intravenous dosing regimens of V-Echinocand in the treatment of esophageal candidiasis. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2000; Toronto. Abstract 1106.

97. Hicks PS, Dorso KL, Gerckens LS, et al: Comparative in vitro susceptibility of clinical trial isolates to the echinocandin antifungal caspofungin (Cancidas™, MK-0991). In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2000; Toronto. Abstract 193.

98. Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, Noriega LM, Kartsonis NA, Lupinacci RJ, Smietana JM, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Am J Med.* 2002 Sep; 113: 294-9.

99. De Wet NTE, Llanos-Cuentas A, Suleiman H, et al. Micafungin (FK463) dose response and comparison with fluconazole in oesophageal candidiasis. In: Program and abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 14-17, 2003; Chicago. Abstract M-1754.

100. Baily GG, Perry FM, Denning DW, Mandal BK. Fluconazole-resistant candidosis in an HIV cohort. *AIDS.* 1994 Jun;8(6):787-92.

101. Boken DJ, Swindells S, Rinaldi MG. Fluconazole-resistant *Candida albicans*. *Clin Infect Dis*. 1993 Dec;17(6):1018-21.
102. Newman SL, Flanigan TP, Fisher A, Rinaldi MG, Stein M, Vigilante K. Clinically significant mucosal candidiasis resistant to fluconazole treatment in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1994 Oct;19(4):684-6.
103. White A, Goetz MB. Azole-resistant *Candida albicans*: report of two cases of resistance to fluconazole and *Clin Infect Dis*. 1994 Oct;19(4):687-92.
104. Maenza JR, Keruly JC, Moore RD, Chaisson RE, Merz WG, Gallant JE. Risk factors for fluconazole-resistant candidiasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*. 1996 Jan;173(1):219-25.
105. Fox R, Neal KR, Leen CL, Ellis ME, Mandal BK. Fluconazole resistant candida in AIDS. *J Infect*. 1991 Mar;22(2):201-4.
106. Kitchen VS, Savage M, Harris JR. *Candida albicans* resistance in AIDS. *J Infect*. 1991 Mar;22(2):204-5.
107. Smith D, Boag F, Midgley J, Gazzard B. Fluconazole resistant candida in AIDS. *J Infect*. 1991 Nov;23(3):345-6.
108. Willocks L, Leen CL, Brettle RP, Urquhart D, Russell TB, Milne LJ. Fluconazole resistance in AIDS patients. *J Antimicrob Chemother*. 1991 Dec;28(6):937-9.
109. Arilla MC, Carbonero JL, Schneider J, Regulez P, Quindos G, Ponton J, Cisterna R. Vulvovaginal candidiasis refractory to treatment with fluconazole. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992 Mar 23;44(1):77-80.
110. Sanguineti A, Carmichael JK, Campbell K. Fluconazole-resistant *Candida albicans* after long-term suppressive therapy. *Arch Intern Med*. 1993 May 10;153(9):1122-4.
111. Redding S, Smith J, Farinacci G, Rinaldi M, Fothergill A, Rhine-Chalberg J, Pfaller M. Resistance of *Candida albicans* to fluconazole during treatment of oropharyngeal candidiasis in a patient with AIDS: documentation by in vitro susceptibility testing and DNA subtype analysis. *Clin Infect Dis*. 1994 Feb;18(2):240-2.
112. 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 Dec;12(12):911-5.
113. Cartledge JD, Midgley J, Gazzard BG. Relative growth measurement of *Candida* species in a single concentration of fluconazole predicts the clinical response to fluconazole in HIV infected patients with oral candidosis. *J Antimicrob Chemother*. 1996 Feb;37(2):275-83.

114. Horn CA, Washburn RG, Givner LB, Peacock JE Jr, Pegram PS. Azole-resistant oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients with AIDS. *AIDS*. 1995 May;9(5):533-4.
115. Arilla MC, Carbonero JL, Schneider J, Regulez P, Quindos G, Ponton J, Cisterna R. Vulvovaginal candidiasis refractory to treatment with fluconazole. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992 Mar 23;44(1):77-80.
116. Fichtenbaum CJ, Powderly WG. Refractory mucosal candidiasis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 1998 Mar;26(3):556-65.
117. Berman S, Ho M: Highly resistant esophageal candidiasis in patients with AIDS. In: *Proceedings of the IX International Conference on AIDS, Berlin, 1993, Vol I, Abstract No. PO-B09-1405:369.*
118. Dick JD, Merz WG, Saral R. Incidence of polyene-resistant yeasts recovered from clinical specimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 1980 Jul;18(1):158-63.
119. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Principles of antifungal therapy. In: *Medical Mycology*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1992, p 81.
120. Powderly WG, Kobayashi GS, Herzig GP, Medoff G. Amphotericin B-resistant yeast infection in severely immunocompromised patients. *Am J Med*. 1988 May;84(5):826-32.
121. Blum RA, D'Andrea DT, Florentino BM, Wilton JH, Hilligoss DM, Gardner MJ, Henry EB, Goldstein H, Schentag JJ. Increased gastric pH and the bioavailability of fluconazole and ketoconazole. *Ann Intern Med*. 1991 May 1;114(9):755-7.
122. Kaltenbach G, Leveque D, Peter JD, Salmon J, Elkhaili H, Cavalier A, Salmon Y, Monteil H, Jehl F. Pharmacokinetic interaction between itraconazole and rifampin in Yucatan miniature pigs. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996 Sep;40(9):2043-6.
123. Goldman M, Cloud GA, Wade KD, Reboli AC, Fichtenbaum CJ, Hafner R, Sobel JD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis: AIDS Clinical Trials Group Study 323 / Mycoses Study Group Study 40. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov; 41: 1473-80.
124. Goldman M, Cloud GA, Smedema M, LeMonte A, Connolly P, McKinsey DS, Kauffman CA, Moskovitz B, Wheat LJ. Does long-term itraconazole prophylaxis result in in vitro azole resistance in mucosal *Candida albicans* isolates from persons with advanced human immunodeficiency virus infection? The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses study group. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Jun;44(6):1585-7.

125. Dewsnap DH, Stevens DA. Efficacy of oral amphotericin B in AIDS patients with thrush clinically resistant to fluconazole. *J Med Vet Mycol.* 1994;32(5):389-93.
126. Nguyen MT, Weiss PG, Labarre RC, et al: Oral amphotericin B in the treatment of oral candidiasis due to azole-resistant *Candida* species. In: Program and abstracts of the Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; October 7-9, 1994; Orlando, FL. Abstract 287.
127. Fichtenbaum CJ, Zackin R, Rajcic N, Powderly WG, Wheat LJ, Zingman BS. Amphotericin B oral suspension for fluconazole-refractory oral candidiasis in persons with HIV infection. Adult AIDS Clinical Trials Group Study Team 295. *AIDS.* 2000 May 5;14(7):845-52.
128. Cartledge JD, Midgley J, Youle M, Gazzard BG. Itraconazole cyclodextrin solution - effective treatment for HIV-related candidosis unresponsive to other azole therapy. *J Antimicrob Chemother.* 1994 May;33(5):1071-3.
129. Phillips P, Zemcov J, Mahmood W, Montaner JS, Craib K, Clarke AM. Itraconazole cyclodextrin solution for fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis in AIDS: correlation of clinical response with in vitro susceptibility. *AIDS.* 1996 Oct;10(12):1369-76.
130. Saag MS, Fessel WJ, Kaufman CA, Merrill KW, Ward DJ, Moskovitz BL, Thomas C, Oleka N, Guarnieri JA, Lee J, Brenner-Gati L, Klausner M. Treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis with itraconazole oral solution in HIV-positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1999 Nov 1;15(16):1413-7.
131. Moskovitz B, Wu J, Baruch A, et al. Long term safety and efficacy of itraconazole oral solution for the treatment of fluconazole refractory oropharyngeal candidiasis in HIV positive patients. In: Program and abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 22-26, 1997; Washington. Abstract 325.
132. Zingman BS. Resolution of refractory AIDS-related mucosal candidiasis after initiation of didanosine plus saquinavir. *N Engl J Med.* 1996 Jun 20;334(25):1674-5.
133. Borg-von Zepelin M, Meyer I, Thomssen R, Wurzner R, Sanglard D, Telenti A, Monod M. HIV-Protease inhibitors reduce cell adherence of *Candida albicans* strains by inhibition of yeast secreted aspartic proteases. *J Invest Dermatol.* 1999 Nov;113(5):747-51.
134. Naglik JR, Newport G, White TC, Fernandes-Naglik LL, Greenspan JS, Greenspan D, Sweet SP, Challacombe SJ, Agabian N. In vivo analysis of secreted aspartyl proteinase expression in human oral candidiasis. *Infect Immun.* 1999 May;67(5):2482-90.

135. Korting HC, Schaller M, Eder G, Hamm G, Bohmer U, Hube B. Effects of the human immunodeficiency virus (HIV) proteinase inhibitors saquinavir and indinavir on in vitro activities of secreted aspartyl proteinases of *Candida albicans* isolates from HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 Aug;43(8):2038-42.
136. Bertagnolio S, de Gaetano DK, Tacconelli E, Scoppettuolo G, Posteraro B, Fadda G, Cauda R, et al. Hospital-acquired candidemia in HIV-infected patients. Incidence, risk factors and predictors of outcome. *J Chemother*. 2004 Apr; 16: 172-8.
137. Launay O, Lortholary O, Bouges-Michel C, Jarrousse B, Bentata M, Guillevin L. Candidemia: a nosocomial complication in adults with late-stage AIDS. *Clin Infect Dis*. 1998 May;26(5):1134-41.
138. Tumbarello M, Tacconelli E, de Gaetano Donati K, Morace G, Fadda G, Cauda R. Candidemia in HIV-infected subjects. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999 Jul;18(7):478-83.
139. Bodey GP. Disseminated candidiasis in neutropenic patients. *Int J Infect Dis* 1997; 1:S2-6.
140. Casado JL, Quereda C, Oliva J, Navas E, Moreno A, Pintado V, Cobo J, Corral I. Candidal meningitis in HIV-infected patients: analysis of 14 cases. *Clin Infect Dis*. 1997 Sep;25(3):673-6.
141. Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J, Frame P, He W, van der Horst C, Koletar SL, Eyster ME, Carey J, Waskin H, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1995 Mar 16;332(11):700-5.
142. Leen CL, Dunbar EM, Ellis ME, Mandal BK. Once-weekly fluconazole to prevent recurrence of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind placebo-controlled study. *J Infect*. 1990 Jul;21(1):55-60.
143. Marriott DJ, Jones PD, Hoy JF, Speed BR, Harkness JL. Fluconazole once a week as secondary prophylaxis against oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients. A double-blind placebo-controlled study. *Med J Aust*. 1993 Mar 1;158(5):312-6.
144. Esposito R, Castagna A, Uberti Foppa C. Maintenance therapy of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients with fluconazole. *AIDS*. 1990 Oct;4(10):1033-4.
145. Agresti MG, de Bernardis F, Mondello F, Bellocco R, Carosi GP, Caputo RM, Milazzo F, Chiodo F, Giannini V, Minoli L, et al. Clinical and mycological evaluation of fluconazole in the secondary prophylaxis of esophageal candidiasis in AIDS patients. An open, multicenter study. *Eur J Epidemiol*. 1994 Feb;10(1):17-22.

Таблица 1. Критерии лекарственной устойчивости *Candida spp.* in vitro

Минимальная подавляющая концентрация (МПК), мкг/мл

Противогрибковый препарат	Чувствительность	Умеренная устойчивость	Устойчивость
Итраконазол	$\leq 0,125$	0,25–0,5	$\geq 1,0$
Флуконазол	$\leq 8,0$	16–32	> 64
Амфотерицин В	$\leq 1,0$	–	$\geq 2,0$

Ориентировочные критерии устойчивости к противогрибковым препаратам для метода последовательных разведений в жидкой питательной среде с использованием пробирок или микропланшетов Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS) (приводится с изменениями) [a].

Литература

- a. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, Bartlett MS, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, Lancaster M, Odds FC, Rinaldi MG, Walsh TJ, Barry 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. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. Clin Infect Dis. 1997 Feb;24(2):235-47. Обзор.

Таблица 2. Лечение кандидоза слизистых

Препарат	Дозы для взрослых	Основные побочные эффекты
<i>Кандидозный стоматит</i>		
Клотримазол, пастилки	10 мг 4–5 раз в сутки в течение 7–14 суток	Извращение вкуса, желудочно-кишечные нарушения
Нистатин, суспензия	100 000 ед/мл 5 мл 4 раза в сутки в течение 7–14 суток	Желудочно-кишечные нарушения
Кетоконазол	200 мг в сутки в течение 7–14 суток	Желудочно-кишечные нарушения, гепатит, гормональные нарушения
Итраконазол	100–200 мг в сутки в течение 7–14 суток	Желудочно-кишечные нарушения, гепатит
Флуконазол	100–200 мг в сутки в течение 7–14 суток	Желудочно-кишечные нарушения, гепатит
<i>Кандидозный эзофагит</i>		
Флуконазол ¹	100–400 мг в сутки в течение 14–21 суток	Желудочно-кишечные нарушения, гепатит
Кетоконазол	400 мг в сутки в течение 14–21 суток	Желудочно-кишечные нарушения, гепатит, гормональные нарушения
Итраконазол	200 мг в сутки в течение 14–21 суток	Желудочно-кишечные нарушения, гепатит
Микафунгин	150 мг в сутки в течение 14–21 суток	Желудочно-кишечные нарушения, гепатит, кожные реакции в месте инъекции
Каспофунгин	50 мг в сутки в течение 7–21 суток	Лихорадка, приливы, желудочно-кишечные нарушения
Вориконазол	6 мг/кг в/в 2 раза через 12 часов, затем 4 мг/кг в/в каждые 12 часов Или	Желудочно-кишечные нарушения, нарушения зрения, гепатит

	При весе менее 40 кг: 100 мг в сутки внутрь в течение 14–21 суток 200 мг в сутки внутрь в течение 14–21 суток	
Амфотерицин В, комплекс с дезоксихолатом натрия	0,5 мг/кг в сутки в/в в течение 14–21 суток	Почечная недостаточность, потери электролитов, лихорадка, озноб, потливость
Липосомный амфотерицин В	3 мг/кг в сутки в/в в течение 14–21 суток	Лихорадка, почечная недостаточность, потери электролитов
<i>Кандидозный вульвовагинит²</i>		
Флуконазол	150 мг однократно	Легкие желудочно-кишечные нарушения
Бутоконазол		
2% крем	5 г на ночь в течение 3 суток	Местное раздражение
2% крем	5 г однократно	Местное раздражение
Клотримазол		
Влагалищные свечи ³	100 мг в течение 7 суток	Местное раздражение
Влагалищные свечи ³	200 мг в течение 3 суток	Местное раздражение
1% крем	5 г 2 раза в сутки в течение 3 суток	Местное раздражение
1% крем	5 г 1 раз в сутки в течение 7 суток	Местное раздражение
Миконазол		
Влагалищные свечи ³	100 мг в течение 7 суток	Местное раздражение
2% крем	5 г 1 раз в сутки в течение 7 суток	Местное раздражение
4% крем	5 г на ночь в течение 3 суток	Местное раздражение
Нистатин, влагалищные таблетки ³	100 000 ед в течение 14 суток	Местное раздражение

Тиоконазол, 6,5% крем	4,6 г однократно	Местное раздражение
Терконазол		
0,4% крем	5 г в сутки в течение 7 суток	Местное раздражение
0,8% крем	5 г в сутки в течение 3 суток	Местное раздражение
Влагалищные свечи, 80 мг ³	1 свеча в сутки в течение 3 суток	Местное раздражение

¹ Препарат выбора.

² Большинство средств для местного применения отпускаются без рецепта; курс лечения ими составляет от 3 до 7 дней.

³ При поражении вульвы дополнительно используют противогрибковый крем в течение 3–7 дней.
В/в — внутривенно.

Таблица 3. Основные лекарственные взаимодействия противогрибковых средств

Препараты	Противогрибковые средства	Последствия и проявления
Непрямые антикоагулянты	Ф, К, В	Повышение сывороточной концентрации антикоагулянта (удлинение протромбинового времени, кровотечения)
H ₁ -блокаторы (терфенадин, астемизол)	И, Ф, К, В	Повышение сывороточной концентрации H ₁ -блокатора (желудочковые аритмии)
Карбамазепин	И, В	Снижение сывороточных концентраций И, В (уменьшение эффективности). Повышение сывороточной концентрации карбамазепина
Цизаприд	И, Ф, К, В	Повышение сывороточной концентрации цизаприда (желудочковые аритмии)
Пероральные контрацептивы	И, Ф, К	Снижение эффективности пероральных контрацептивов (наступление беременности)
Циклоспорин, такролимус	И, Ф, К, В	Повышение сывороточных концентраций циклоспорина, такролимуса (усиление побочных эффектов этих препаратов)
Диданозин	И, К	Сложные взаимодействия, приводящие к снижению сывороточных концентраций обоих препаратов
Дигоксин	И, В	Повышение сывороточной концентрации дигоксина (гликозидная интоксикация)
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	И, Ф, К, В	Повышение сывороточной концентрации ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы (рабдомиолиз)

Производные сульфаниламочевины	Ф, К	Усиление сахаропонижающего действия производного сульфаниламочевины (гипогликемия)
Изониазид	И, Ф, К, В	Снижение сывороточных концентраций И, Ф, К (уменьшение эффективности). Повышение сывороточной концентрации В
H ₂ -блокаторы и ингибиторы H ⁺ ,K ⁺ -АТФазы	И, К	Снижение сывороточных концентраций И, К (уменьшение эффективности)
Фенитоин	И, Ф, К, В	Снижение сывороточных концентраций И, К. В, Ф повышают сывороточную концентрацию фенитоина
Рифабутин	Ф, В	Повышение сывороточной концентрации рифабутина (увеит)
Рифампицин	И, Ф, К, В	Снижение сывороточных концентраций И, Ф, К (уменьшение эффективности)
Теofilлин	И, Ф, К, В	Повышение сывороточной концентрации теofilлина (усиление побочных эффектов этого препарата)

Сокращения:

Ф — флуконазол

И — итраконазол

К — кетоконазол

В — вориконазол

Таблица 4. Клинические исследования, посвященные лечению кандидозного стоматита и кандидозного эзофагита у ВИЧ-инфицированных

Препарат	Клиническая эффективность	Микологическая эффективность	Частота рецидивов	Литература
<i>Кандидозный стоматит</i>				
Флуконазол, 100 мг в сутки	100% (n = 16)	75%	60% на 42-е сутки	a
Флуконазол, 100 мг в сутки	98% (n = 152)	65%	34% на 42-е сутки	b
Флуконазол, 50 мг в сутки	100% (n = 17)	87%	46% на 30-е сутки	c
Флуконазол, 200 мг в сутки	42% (n = 38)	Не оценивалась	62%	d
Флуконазол, 100 мг в сутки	83% (n = 94)	51%	37% на 30-е сутки	e
Флуконазол, 100 мг в сутки	83% (n = 160)	68%	38%	f
Клотримазол, 10 мг 5 раз в сутки	94% (n = 136)	48%	40% на 42-е сутки	b
Клотримазол, 10 мг 5 раз в сутки	65% (n = 17)	20%	14% на 42-е сутки	a
Кетоконазол, 200 мг в сутки	75% (n = 16)	69%	11% на 30-е сутки	c
Кетоконазол, 200 мг 2 раза в сутки	93% (n = 40)	73%	> 80% на 90-е сутки	g
Кетоконазол, 200 мг в сутки	60% (n = 52)	62%	80% на 60-е сутки	h
Кетоконазол, 400 мг в сутки	34% (n = 39)	Не оценивалась	22%	d
Итраконазол, 200 мг в сутки	71% (n = 46)	63%	80% на 60-е сутки	h
Итраконазол,	93%	72%	> 80% на	g

200 мг в сутки	(n = 46)		90-е сутки	
Позаконазол, 50 мг в сутки	74% (n = 98)	36%	41% на 30-е сутки	e
Позаконазол, 100 мг в сутки	80% (n = 102)	37%	38% на 30-е сутки	e
Позаконазол, 200 мг в сутки	74% (n = 91)	35%	35% на 30-е сутки	e
Позаконазол, 400 мг в сутки	83% (n = 100)	40%	36% на 30-е сутки	e
Позаконазол, 200 мг в сутки	82% (n = 169)	68%	31% на 30-е сутки	f
<i>Кандидозный эзофагит</i>				
Флуконазол, 100 мг в сутки	85% (n = 72)	Не оценивалась	Не оценивалась	i
Флуконазол, 200 мг в сутки	90% (n = 141)	Не оценивалась	Не оценивалась	j
Итраконазол, 200 мг в сутки	100% (n = 12)	Не оценивалась	58% на 60-е сутки	h
Кетоконазол, 200 мг в сутки	65% (n = 71)	Не оценивалась	Не оценивалась	i
Кетоконазол, 200 мг в сутки	91% (n = 19)	Не оценивалась	82% на 60-е сутки	h
Вориконазол, 200 мг 2 раза в сутки	95% (n = 115)	Не оценивалась	Не оценивалась	j

Литература

- a. Koletar SL, Russell JA, Fass RJ, Plouffe JF. Comparison of oral fluconazole and clotrimazole troches as treatment for oral candidiasis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990 Nov;34(11):2267-8.
- b. Pons V, Greenspan D, Debruin M. Therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, prospective multicenter study of oral fluconazole versus clotrimazole troches. The Multicenter Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993 Dec;6(12):1311-6.
- c. De Wit S, Weerts D, Goossens H, Clumeck N. Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. *Lancet.* 1989 Apr 8;1(8641):746-8.
- d. Barchiesi F, Giacometti A, Arzeni D, Branchesi P, Crescenzi G, Ancarani F, Scalise G. Fluconazole and ketoconazole in the treatment of oral and esophageal candidiasis in AIDS patients. *J Chemother.* 1992 Dec;4(6):381-6.

- e. Vazquez JA, Northland R, Miller S, Dickinson G, Wright G: Posaconazole compared to fluconazole for oral candidiasis in HIV-positive patients. In: In: Proceedings of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 2000, Abstract 1107.
- f. Nieto L, Northland R, Pittisuttithum P, et al. Posaconazole equivalent to fluconazole in the treatment of oropharyngeal candidiasis. In: Proceedings of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 2000, Abstract 1108.
- g. Smith DE, Midgley J, Allan M, Connolly GM, Gazzard BG. Itraconazole versus ketoconazole in the treatment of oral and oesophageal candidosis in patients infected with HIV. *AIDS*. 1991 Nov;5(11):1367-71.
- h. de Repentigny L, Ratelle J. Comparison of itraconazole and ketoconazole in HIV-positive patients with oropharyngeal or esophageal candidiasis. Human Immunodeficiency Virus Itraconazole Ketoconazole Project Group. *Chemotherapy*. 1996 Sep-Oct;42(5):374-83.
- i. Laine L, Dretler RH, Contreas CN, Tuazon C, Koster FM, Sattler F, Squires K, Islam MZ. Fluconazole compared with ketoconazole for the treatment of Candida esophagitis in AIDS. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 1992 Oct 15;117(8):655-60.
- j. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, Carosi G, Aquirrebengoa K, Dupont B, Hodges MR, et al. A randomized double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov; 33: 1447-54.

Таблица 5. Лечение кандидоза слизистых, устойчивого к флуконазолу

Препарат	Дозы
<i>Местное лечение</i>	
Клотримазол, пастилки	100–500 мг 4–5 раз в сутки
Генциановый фиолетовый	Однократно смазывают ротоглотку (при необходимости повторяют с интервалом в неделю)
Амфотерицин В, суспензия для приема внутрь ¹	100 мг/мл, 5 мл внутрь 4 раза в сутки
<i>Системное лечение</i>	
Флуконазол, таблетки	400–800 мг 1–2 раза в сутки
± Фторцитозин	25 мг/кг внутрь 4 раза в сутки (100 мг/кг в сутки)
Итраконазол, таблетки	200–400 мг внутрь 1–2 раза в сутки
Итраконазол, раствор ¹	40 мг/мл, 2,5–5 мл внутрь 2 раза в сутки
Амфотерицин В, комплекс с дезоксихолатом натрия	0,5–1,0 мг/кг в/в 1 раз в сутки
Липосомный амфотерицин В	3 мг/кг в/в 1 раз в сутки
Каспофунгин	50 мг в/в 1 раз в сутки
Микафунгин	150 мг в/в 1 раз в сутки
Вориконазол	100–200 мг внутрь 1 раз в сутки или 4 мг/кг в сутки в/в
<i>Дополнительные средства</i>	
Комбинированная антиретровирусная терапия	Ингибиторы обратной транскриптазы + ингибиторы протеазы
ГМ-КСФ ²	300 мкг п/к 3–5 раз в неделю

¹ Эффективность при кандидозе, устойчивом к флуконазолу, подтверждена результатами контролируемых испытаний [a, b].

² Препарат проходит испытания.

ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

В/в — внутривенно

П/к — подкожно

Литература

- a. Phillips P, Zemcov J, Mahmood W, Montaner JS, Craib K, Clarke AM. Itraconazole cyclodextrin solution for fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis in AIDS: correlation of clinical response with in vitro susceptibility. *AIDS*. 1996 Oct;10(12):1369-76.
- b. Saag MS, Fessel WJ, Kaufman CA, Merrill KW, Ward DJ, Moskovitz BL, Thomas C, Oleka N, Guarnieri JA, Lee J, Brenner-Gati L, Klausner M. Treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis with itraconazole oral solution in HIV-positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1999 Nov 1;15(16):1413-7.