

PRACA POGLĄDOWA

LIPOSOMALNA AMFOTERYCYNA B – POTENCJALNY MECHANIZM WNIKANIA LEKU DO KOMÓREK GRZYBÓW

LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B – PUTATIVE MECHANISM OF ENTRY INTO FUNGAL CELLS

✉ BEATA SULIK-TYSZKA^{1,2}, MARTA WRÓBLEWSKA^{1,2}

1 Zakład Mikrobiologii Samodzielnego Publicznego Centralnego Szpitala Klinicznego w Warszawie

2 Zakład Mikrobiologii Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Marta Wróblewska
Zakład Mikrobiologii Stomatologicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
Tel. (22) 599 17 77,
Fax: (22) 599 17 78
marta.wroblewska@wum.edu.pl

Wpłynęło: 12.03.2018
Zaakceptowano: 28.03.2018
Opublikowano on-line: 17.04.2018
Aktualizacja: 22.05.2018

Cytowanie: Sulik-Tyszka B, Wróblewska M.
Liposomalna amfoterycyna B – potencjalny
mechanizm wnikania leku do komórek grzy-
bów. Zakażenia XXI wieku. 2018;1(2):59–65.
doi: 10.31350/zakazenia/2018/2/ZZ2018010

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2018.

STRESZCZENIE:

Amfoterycyna B charakteryzuje się szerokim spektrum działania przeciwgrzybiczego i nadal stanowi złoty standard w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych o różnej etiologii. Lek ten cechuje jednak nefrotoksyczność, co ogranicza jego zastosowanie kliniczne w przypadku niektórych grup pacjentów. Obecnie dostępne są trzy postacie lipidowe tego leku, z których postać liposomalna wykazuje najmniejszą toksyczność narządową. W tym produkcie dezoksycholan amfoterycyny jest umieszczony w cząsteczkach liposomów. Powolne uwalnianie amfoterycyny B z liposomów znacząco zmniejsza ryzyko toksyczności. Liposomalna amfoterycyna B jest wskazana do stosowania w leczeniu ciężkich układowych i (lub) głębokich zakażeń grzybiczych, a także empirycznego leczenia w przypadkach podejrzenia zakażenia grzybiczego u pacjentów z gorączką i neutropenią, gdy gorączka nie ustąpiła po zastosowaniu antybiotyków o szerokim zakresie działania, a w odpowiednich badaniach nie było możliwe określenie wywołującej zakażenie bakterii lub wirusa. Do zakażeń skutecznie leczonych liposomalną amfoterycyną B należą: rozsiana kandydoza, aspergiloza, mukormikoza, kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Tej postaci leku nie należy stosować w leczeniu pospolitych zakażeń grzybiczych bez objawów klinicznych, rozpoznanych jedynie na podstawie dodatknych wyników prób skórnych lub badań serologicznych. Innym wskazaniem do stosowania liposomalnej amfoterycyny B jest także leiszmanioza trzewna (to wskazanie jest niezarejestrowane w Polsce). Najnowsze badania wskazują, że liposomy wnikają nietknięte do komórek grzybów dzięki viskoelastycznym właściwościom ściany komórkowej tych drobnoustrojów. Ten mechanizm umożliwia przedostawanie się cząsteczek liposomów przez ścianę komórkową grzybów, mimo że ich rozmiar jest większy niż średnica porów ściany komórkowej.

SŁOWA KLUCZOWE: inwazyjne zakażenia grzybicze, liposomalna amfoterycyna B, nefrotoksyczność

ABSTRACT:

Amphotericin B is characterised by a broad spectrum of antifungal activity and continues to constitute a gold standard in the therapy of invasive fungal infections

of diverse etiology. However, this drug is characterized by nephrotoxicity, which restricts its clinical use within certain groups of patients. At present three lipid formulations of amphotericin B are available, of which the liposomal form shows the lowest visceral organ toxicity. In this product amphotericin B deoxycholate is inserted in the liposomal molecules. Slow release of amphotericin B from the liposomes significantly reduces the risk of toxicity. Liposomal amphotericin B is indicated in the treatment of severe systemic and/or deep mycoses as well as in the empirical treatment of presumed fungal infection in febrile neutropenic patients if fever persists despite administration of a broad-spectrum antibiotic therapy and if laboratory tests did not reveal the bacterial or viral etiology of infection. Liposomal amphotericin B is effective in the therapy of disseminated candidiasis, aspergillosis, mucormycosis, and cryptococcal meningitis. This drug should not be used to treat the common clinically inapparent forms of fungal disease which show positive skin or serologic tests only. Another indication for the use of liposomal amphotericin B is visceral leishmaniasis (however this indication has not been registered in Poland). Newest research shows that intact liposomes enter the fungal cells thanks to the viscoelastic properties of the fungal cell wall. This mechanism enables large liposomal molecules to pass the fungal cell wall despite their size exceeding the pore size.

KEYWORDS: invasive fungal infections, liposomal amphotericin B, nephrotoxicity

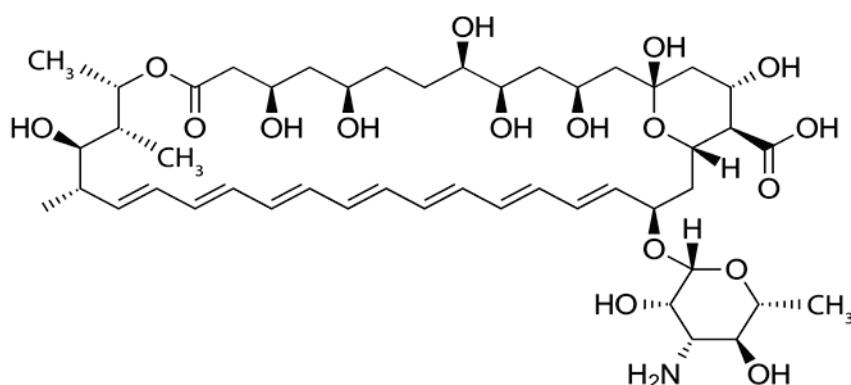
WSTĘP

Wraz z postępowaniem medycyny obserwuje się wzrost liczby przypadków inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG). Główną przyczyną tego zjawiska jest ciągle rosnąca liczba transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych, stosowanie agresywnej chemioterapii powodującej przedłużającą się neutropenię i limfopenię, leczenie immunosupresyjne, empiryczna, szerokospektralna antybiotykoterapia oraz choroba przeszczep przeciw gospodarzowi. Czynnikiem ryzyka IZG o etiologii *Zygomycetes* może być stosowanie w profilaktyce leków przeciwgrzybiczych (flukonazolu, worykonazolu) [1–5]. W celu zmniejszenia częstości inwazyjnych zakażeń grzybiczych i zwiększenia szansy przeżycia pacjentów zaleca się stosowanie odpowiednich algorytmów postępowania diagnostycznego i terapeutycznego [3–5]. Kluczową rolę odgrywa szybkie rozpoznanie IZG i wczesne wdrożenie skutecznego leczenia przeciwgrzybiczego. Ze względu na często niespecyficzne objawy kliniczne IZG, zwłaszcza u osób z głębokimi zaburzeniami odporności, właściwe rozpoznanie zakażenia grzybiczego może być możliwe dzięki zastosowaniu dodatkowych badań, takich jak obrazowe (w tym radiologiczne, tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego), echokardiograficzne, histopatologiczne, mykologiczne i serologiczne [2, 3, 6–9]. W doborze skutecznego leku należy uwzględnić takie aspekty, jak spektrum działania leku, jego farmakokinetykę, farmakodynamikę i farmakoekonomikę, synergizm działania z innymi lekami, a także profil bezpieczeństwa [3, 10].

Ściana komórkowa grzybów ma unikatową strukturę, co umożliwia opracowanie leków o wybiórczym działaniu przeciwgrzybiczym. Najnowsze badania wykazują, że głębsze poznanie struktur ściany komórkowej grzybów z zastosowaniem nowoczesnych technik pozwala na zrozumienie zjawisk zachodzących w komórkach grzybów chorobotwórczych dla człowieka, a tym samym lepszy dobór skutecznych leków przeciwgrzybiczych (ryc. 2).

SPEKTRUM I MECHANIZM DZIAŁANIA AMFOTERYCYNY B

W leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych stosuje się antybiotyki polienowe, azole (szczególnie triazole), antymetabolity oraz echinokandyny [3, 5, 6]. Antybiotyki polienowe, do których należą amfoterycyna B i nystatyna, są uznawane za najstarszą grupę leków przeciwgrzybiczych, dostępną w lecznictwie od lat 50. XX wieku (nystatyna od 1950 r., a amfoterycyna B – od 1958 r.) [11, 12]. Amfoterycyna B należy do leków grzybobójczych o bardzo szerokim spektrum działania przeciwgrzybiczego, obejmującym zarówno drożdżaki z rodzaju *Candida* i *Cryptococcus*, jak i grzyby pleśniowe z rodzaju *Aspergillus*, *Mucor*, *Fusarium*, a także grzyby dimorficzne – *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* oraz *Histoplasma capsulatum*. Tylko nieliczne grzyby chorobotwórcze dla człowieka wykazują oporność na ten lek [3, 13–15]. Strukturę cząsteczki amfoterycyny B przedstawia rycina 1.



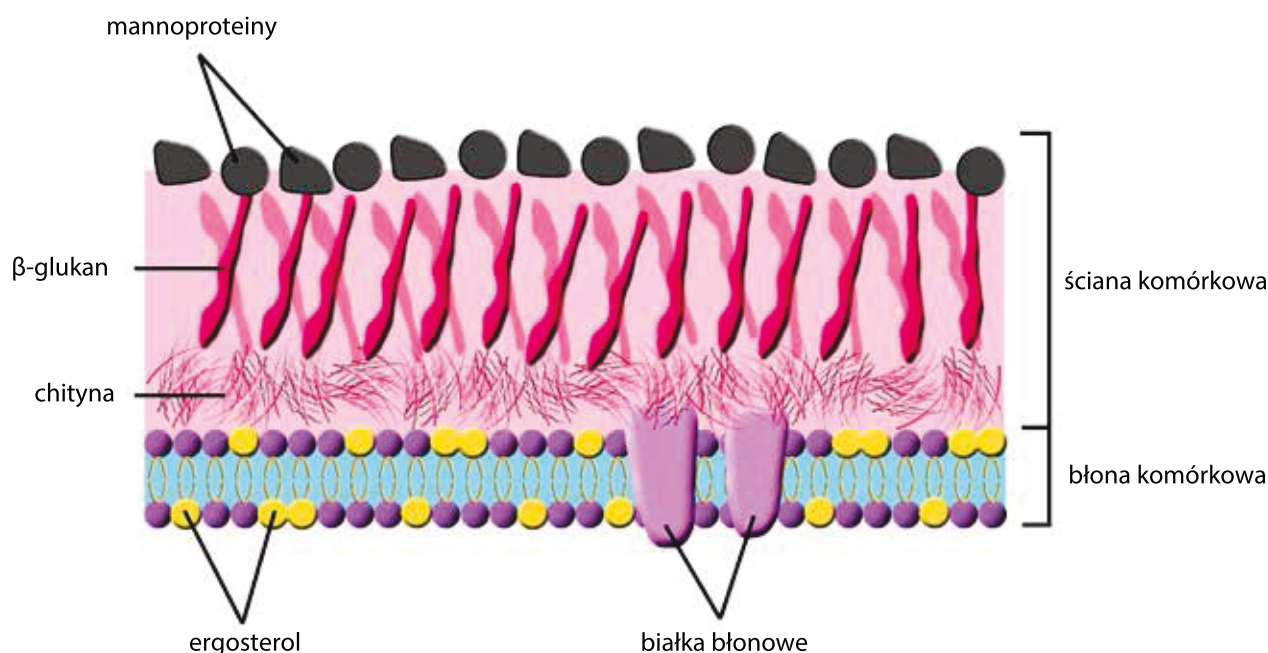
Ryc. 1. Budowa chemiczna amfoterycyny B.

Mechanizm działania amfoterycyny B polega na bezpośrednim łączeniu się z ergosterolem błony protoplazmatycznej komórki grzyba, co powoduje zaburzenie integralności tej błony poprzez tworzenie się przezbłonowych kanałów i ucieczkę składników na zewnątrz komórki, doprowadzając do jej śmierci poprzez lizę (ryc. 3) [3, 10, 16]. Uważa się, że kilka cząsteczek amfoterycyny B ulega połączeniu w obrębie błony cytoplazmatycznej grzyba, tworząc pory o kształcie baryłki, przez które dochodzi do wycieku zawartości komórki i jej lizy [17]. Ostatnio zaproponowano nowy mechanizm działania amfoterycyny B na poziomie molekularnym. Zgodnie z nim cząsteczki steroli, które uległy sekwestracji z fazy lipidowej, biorą udział w tworzeniu z amfoterycyną B 2-składnikowych, pozabłonowych struktur przypominających gąbkę [18].

Wykazano też, że oprócz bezpośredniego działania grzybobójczego wskutek wytworzenia kanałów przezbłonowych

amfoterycyna B wykazuje również właściwości immunomodulacyjne, wywołując uszkodzenie komórek poprzez reakcje oksydacyjne [12]. Lek ten ma wpływ na układ immunologiczny pacjenta, powodując wzrost wydzielania cytokin i pobudzenie makrofagów do produkcji wolnych rodników tlenowych [12].

Niestety amfoterycyna B wykazuje powinowactwo nie tylko do ergosterolu zawartego w błonie komórkowej grzybów, lecz także do steroli innych komórek, np. cholesterolu w komórkach człowieka [3, 17]. Wysoka zawartość cholesterolu cechuje komórki nerek, stąd też amfoterycyna B wykazuje działanie nefrotoksyczne. Podanie klasycznej formy amfoterycyny B wymaga ciągłego monitorowania czynności nerek i stężenia elektrolitów, a także morfologii krwi z powodu ryzyka anemii. Z tego też względu nie jest wskazane stosowanie terapii skojarzonej amfoterycyny B z innymi lekami o działaniu nefrotoksycznym, takimi jak wankomycyna i aminoglikozydy [3, 6].



Ryc. 2. Struktura ściany komórkowej grzybów.

Tab. 1. Postacie amfoterycyny B stosowane klinicznie.

Amfoterycyna B dezoksycholan
Amfoterycyna B postać liposomalna (AmBisome*)
Amfoterycyna B siarczan cholesterylu (Amphocil*) – zawiesina koloidalna
Amfoterycyna B kompleks lipidowy (Abelcet*)

* produkty o innych nazwach handlowych mogą znacząco różnić się od produktu oryginalnego [21, 22].

LIPIDOWE POSTACIE AMFOTERYCYN B

Od lat 90. XX wieku, oprócz klasycznej amfoterycyny B, dostępne stały się trzy postacie lipidowe tego leku – kompleks lipidowy (ang. amphotericin B lipid complex, ABLC) w 1995 r., postać liposomalna (ang. liposomal amphotericin B, L-AmB) w 1997 r. oraz koloidalna (ang. amphotericin B colloidal dispersion, ABCD) w 1999 r. (tab. 1) [10, 11, 19]. Postacie lipidowe amfoterycyny B wykazują podobną aktywność przeciwgrzybiczą jak klasyczna forma tego leku, jednak cechują się mniejszą toksycznością, a tym samym lepszym profilem bezpieczeństwa [10, 11, 20]. Należy jednak podkreślić, że generyczne postacie amfoterycyny B, nawet o takim samym składzie lipidów, mogą różnić się od właściwości leku oryginalnego wskutek zastosowania innego procesu wytwarzania [21, 22]. Może to spowodować zarówno inny profil skuteczności przeciwgrzybiczej leku *in vitro* oraz *in vivo*, jak i bezpieczeństwa stosowania tych preparatów u pacjentów [22].

Cząsteczki kompleksu lipidowego (ABLC) mają duże wymiary (1600–11000 nm) i są wychwytywane przez makrofagi oraz inne komórki układu fagocytów jednojądrzastych, osiągając duże stężenie w wątrobie i śledzionie. Stężenie tej postaci amfoterycyny B w surowicy krwi jest niższe niż liposomalnej amfoterycyny B (L-AmB), ale osiąga stosunkowo wysoki poziom w tkance płucnej w porównaniu z innymi postaciami lipidowymi tego leku.

W przeciwieństwie do tego jednorazowa dawka liposomalnej postaci amfoterycyny B pozwala na uzyskanie bardzo wysokiego stężenia leku w plazmie krwi (ang. peak plasma level, C_{max}) i korzystnych innych parametrów farmakokinetycznych [19]. Lek charakteryzuje się długim okresem półtrwania w krwiobiegu.

W badaniach farmakokinetycznych wykazano, że L-AmB osiąga najwyższe stężenie w śledzionie i w wątrobie, natomiast niższe w nerkach i w tkance płuc [10]. Dzięki małemu rozmiarowi z jednej strony liposomy nie są fagocytowane przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego, a z drugiej strony nie są usuwane przez nerki, co przyczynia się do mniejszej nefrotoksyczności tej formy leku.

Koloidalna postać amfoterycyny B (ABCD) ma postać cienkich struktur w kształcie dysku, o średnicy 120 nm, które są szybko usuwane przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego.

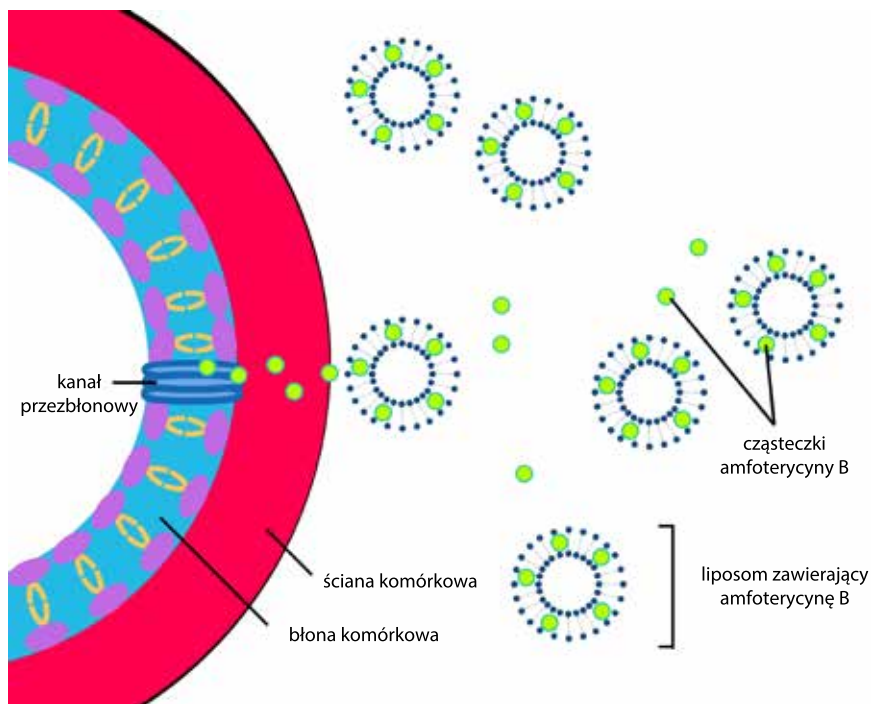
W badaniach klinicznych wszystkie postacie lipidowe wykazują mniejszą toksyczność niż konwencjonalna postać amfoterycyny B, a ponadto postać liposomalna leku cechuje się najmniejszą nefrotoksycznością oraz częstością reakcji niepożądanych związanych z infuzją leku [3, 10, 12, 17, 19]. Wykazano też, że liposomalna forma amfoterycyny B skuteczniej niż klasyczna postać tego leku zwalcza biofilmy wytworzone przez różne gatunki drożdżaków z rodzaju *Candida* [23].

Liposomalna amfoterycyna B jest szeroko stosowana w leczeniu empirycznym układowych infekcji grzybiczych, gdy nie jest znany czynnik etiologiczny zakażenia oraz u pacjentów z gorączką neutropeniczną o nieustalonej etiologii [5, 10]. W praktyce klinicznej liposomalna amfoterycyna B jest stosowana także w leczeniu uogólnionych infekcji grzybiczych o ciężkim przebiegu, z zajęciem wątroby i śledziony, w przypadku zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii *Candida* lub *Cryptococcus*, grzybiczego zapalenia wsierdza o etiologii *Candida albicans*, aspergilozy, mukormikozy, grzybiczego zapalenia płuc, grzybiczego zapalenia otrzewnej, a także w leishmaniozie trzewnej (wskazanie to w Polsce jest niezarejestrowane) [3, 6, 9, 10, 14, 15, 17]. W badaniach na zwierzętach wykazano, że postać liposomalna amfoterycyny B działa nie tylko na grzyby namnażające się pozakomórkowo (np. *Candida* spp. *Aspergillus* spp.), lecz także na patogeny wewnątrzkomórkowe (np. *Histoplasma capsulatum*, *Leishmania donovani*) [17]. Ze względu na małą toksyczność narządową ta postać leku może być bezpiecznie stosowana w leczeniu uogólnionych zakażeń grzybiczych w stosunkowo dużych dawkach. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano też gromadzenie się i pozostawanie amfoterycyny liposomalnej w różnych tkankach (mózg, płuca, nerki), nawet przez okres kilku tygodni po zakończeniu leczenia [17]. Opracowano też liposomalną postać nystatyny [17].

POTENCJALNY MECHANIZM WNIKANIA LIPOSOMALNEJ AMFOTERYCYN B DO KOMÓREK GRZYBÓW

Liposomy po raz pierwszy zostały opisane w 1965 r. [10]. To pęcherzyki składające się z podwójnej warstwy fosfolipidowej otaczającej wodnistą część rdzeniową, mające zwykle średnicę 50–450 nm [10, 21]. Struktury te występują naturalnie w organizmach żywych (np. we krwi), jak również są sztucznie wytwarzane na potrzeby przemysłu farmaceutycznego (np. jako nośniki leków wprowadzające te substancje do komórek) i kosmetycznego.

Badania nad zastosowaniem liposomów jako nośników leków, wprowadzających te substancje do komórek, trwają



Ryc. 3. Mechanizm działania liposomalnej postaci amfoterycyny B [według 10].

od 1970 r. [17]. Leki transportowane z użyciem liposomów nie ulegają tak szybko degradacji, a w związku z lepszymi parametrami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi ich toksyczność jest zminimalizowana. Liposomy umożliwiają transport do komórek nawet tych leków, które wykazują małą rozpuszczalność w różnych warunkach [17].

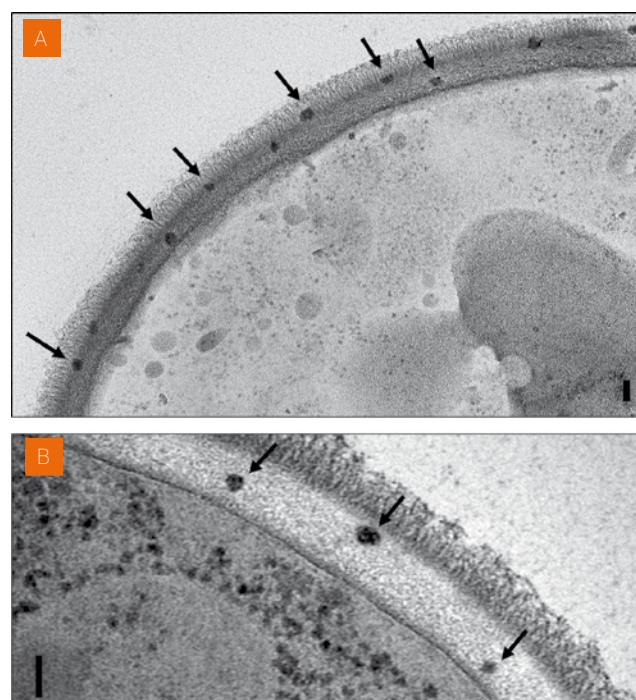
Liposomalna postać amfoterycyny B składa się z dezoksychołanu amfoterycyny B, który jest umieszczony w cząsteczkach liposomów o średnicy 60–80 nm [10]. Powolne uwalnianie amfoterycyny B z liposomów zmniejsza ryzyko toksyczności narządowej tego leku.

Ściana komórkowa grzybów jest ważną strukturą, która stanowi skuteczną barierę odgrywającą istotną rolę w ochronie komórki przed zmianami ciśnienia osmotycznego i szkodliwymi czynnikami występującymi w środowisku zewnętrznym [24, 25]. Ściana komórkowa grzybów stanowi integralną strukturę, która wpływa na procesy życiowe zachodzące w komórce [26–29]. W jej skład wchodzi polisacharydy i białka, które nie występują w komórkach ssaków. Dla większości grzybów ściana komórkowa jest warstwową strukturą, przy czym jej wewnętrzna warstwa – składająca się z glukanu i chityny – nadaje kształt komórkom grzybów, natomiast zewnętrzna warstwa ma strukturę charakterystyczną dla danego gatunku.

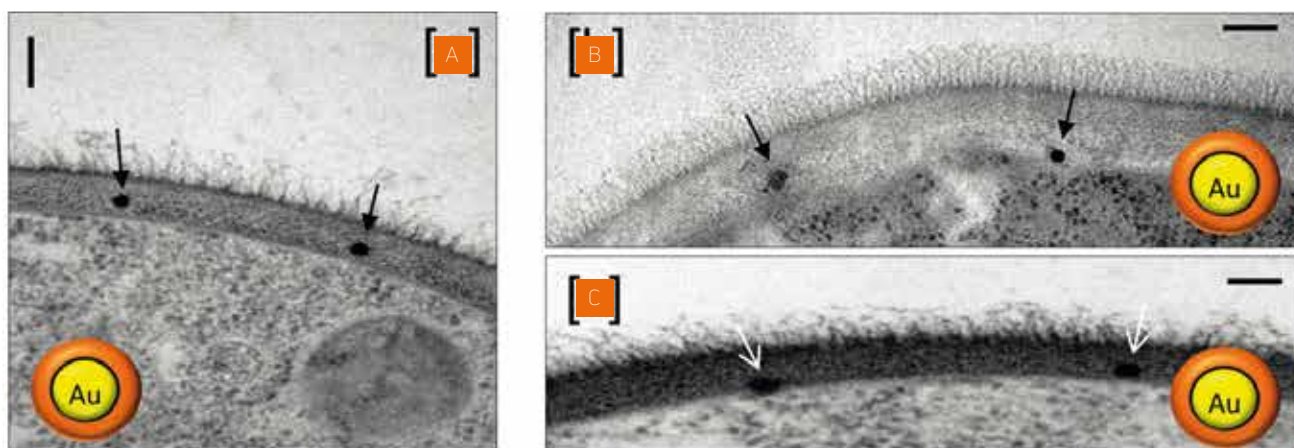
Jak dotąd nie wyjaśniono dokładnego mechanizmu, w jaki amfoterycyna B przedostaje się z liposomu przez ścianę komórkową do błony cytoplazmatycznej komórki grzyba, która jest miejscem działania tego leku [10]. Być może jest to wynikiem większego powinowactwa amfoterycyny B do ergosterolu obecnego w błonie komórkowej grzyba, w porównaniu do cholesterolu będącego głównym składnikiem lipidowym liposomów. Innym czynnikiem ułatwiającym transfer amfoterycyny B z liposomu do komórki grzyba

jest temperatura – wykazano, że proces ten jest najbardziej skuteczny w temperaturze ciała [10].

Ostatnio badania naukowe koncentrują się na dokładniejszym poznaniu struktury ściany komórkowej grzybów, w aspekcie jej funkcji biochemicznych i immunologicznych [24]. Zastosowanie nowych technologii, zwłaszcza mikroskopii elektronowej, umożliwiło poznanie struktur



Ryc. 4. Obrazy ścian komórkowych komórek szczepu *C. albicans* SC5314 inkubowanych z liposomami AmBisome w stężeniu 12 µg/ml, uzyskane techniką transmisyjnej mikroskopii elektronowej. Na obrazach widoczne (oznaczone strzałkami) nietknięte liposomy w zewnętrznej (a) i wewnętrznej (b) warstwie ściany komórkowej [24].



Ryc. 5. Obrazy ścian komórkowych komórek szczepu *C. albicans* SC5314 (typ dziki) uzyskane techniką transmisyjnej mikroskopii elektronowej. Na obrazach widoczne liposomy AmBisome okalające cząstki koloidalnego złota o średnicy 15 nm (a-c) [24].

ściany komórkowej grzybów z rodzaju *Candida* i *Cryptococcus* oraz zachodzących w niej procesów. Stosując technikę mikroskopii elektronowej, zaobserwowano, że liposomy pozostały nienaruszone podczas przechodzenia przez ścianę komórkową tych gatunków, chociaż przewidywana wielkość porów ~5,8 nm jest teoretycznie zbyt mała, aby umożliwić przechodzenie liposomów w stanie nienaruszonym [24].

Autorzy tej publikacji postulują, że ściana komórkowa grzybów ma właściwości wiskoelastyczne, które umożliwiają przejście przez nią liposomów zawierających amfoterycynę B w nienaruszonym stanie, co wpływa korzystnie na właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne tej postaci leku (ryc. 4) [1, 10, 30].

Co więcej, u mutantów z gatunku *Candida albicans*, charakteryzujących się zmienioną grubością i składem ściany komórkowej, wykazano, że aktywność *in vitro* liposomalnej formy amfoterycyny B wobec tych szczepów i zdolność przenikania liposomów przez ich ścianę komórkową były podobne, co świadczy o dużej roli ściany komórkowej w transferze tego leku do błony komórkowej. Z kolei w przypadku szczepów *Candida albicans* ze zmniejszoną zawartością ergosterolu w błonie komórkowej grzyba lek Ambisome nie przenikał poza zewnętrzną warstwę ściany komórkowej [24].

Badania przeprowadzone przez tych naukowców z użyciem cząsteczek złota o różnych rozmiarach – 1,6 nm oraz 15 nm (większych niż średnica porów w obrębie ściany komórkowej) – potwierdziły, że ściana komórkowa badanych gatunków grzybów wykazuje odwracalne właściwości wiskoelastyczne pozwalające na skuteczne przejście leków zawartych w liposomach do miejsca ich działania w obrębie błony komórkowej mimo ich dużego rozmiaru (ryc. 5) [24].

Wyniki tych doświadczeń mają istotne znaczenie w poznaniu funkcji ścian komórkowych grzybów, gdyż wskazują na potencjalny mechanizm przechodzenia przez tę strukturę nie tylko leków takich jak liposomalna postać amfoterycyny B, lecz także transfer pęcherzyków do środowiska zewnątrzkomórkowego.

Jak wspomniano wyżej, właściwości generycznych postaci liposomalnej amfoterycyny B, nawet o takim samym składzie lipidów, lecz wytwarzanych w odmiennych procesach mogą różnić się od właściwości leku oryginalnego [21, 22].

Wraz z pojawianiem się takich leków w świetle przedstawionych badań pojawia się pytanie, czy opisane wyżej wiskoelastyczne właściwości ściany komórkowej grzybów będą aktywne także wobec preparatów generycznych.

PODSUMOWANIE

1. W badaniach klinicznych wszystkie postacie lipidowe wykazują mniejszą toksyczność niż konwencjonalna postać amfoterycyny B, a ponadto postać liposomalna leku cechuje się najmniejszą nefrotoksycznością oraz częstotścią reakcji niepożądanych związanych z infuzją leku.
2. Walker i wsp. postulują, że ściana komórkowa grzybów ma właściwości wiskoelastyczne, które umożliwiają przejście przez nią liposomów zawierających amfoterycynę B w nienaruszonym stanie, co wpływa korzystnie na właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne tej postaci leku.
3. Badania z użyciem cząsteczek złota o różnych rozmiarach (większych niż średnica porów w obrębie ściany komórkowej) potwierdziły, że ściana komórkowa badanych gatunków grzybów wykazuje odwracalne właściwości wiskoelastyczne, pozwalające na skuteczne przejście leków zawartych w liposomach do miejsca ich działania w obrębie błony komórkowej, mimo ich dużego rozmiaru. Właściwości generycznych postaci liposomalnej amfoterycyny B, nawet o takim samym składzie lipidów, lecz wytwarzanych w odmiennych procesach mogą różnić się od właściwości leku oryginalnego.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

Ryciny 4. i 5. autorstwa: Walker L, Sood P, Lenardon MD i wsp. The viscoelastic properties of the fungal cell wall allow traffic of AmBisome as intact liposome vesicles. *mBio* 2018;9(1):e02383-17 [doi: 10.1128/mBio.02383-17] na podstawie licencji „Uznanie autorstwa 4.0 Międzynarodowe (CC BY 4.0)” i zostały zmodyfikowane.

PIŚMIENNICTWO

- Hann IM, Prentice HG. Lipid-based amphotericin B: a review of the last 10 years of use. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17(3):161-169.
- Neofytos D, Lu K, Hatfield-Seung A i wsp. Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75(2):144-149 [doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.10.001].
- Biliński P, Seferyńska I, Warzocha K. Diagnostyka i leczenie układowych zakażeń grzybiczych w onkologii. *Onkol Prak Klin* 2008;4(1):15-24.
- Grudzinski W, Sagan J, Welc R, Luchowski R, Gruszecki WI. Molecular organization, localization and orientation of antifungal antibiotic amphotericin B in a single lipid bilayer. *Sci Rep* 2016;13(6):32780 [doi: 10.1038/srep32780].
- Tissot F, Agrawal S, Pagano L i wsp. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and *Mucormycosis* in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102(3):433-444 [doi: 10.3324/haematol.2016.152900].
- Dzierżanowska D. Profilaktyka, terapia wyprzedzająca i empiryczna inwazyjnych zakażeń grzybiczych. *Zakażenia* 2008;2:54-62.
- Szmyd K, Wójcik D, Stociak M i wsp. Inwazyjna postać zakażenia *Aspergillus* u pacjentów po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. *Mik Lek* 2004;11(3):217-219.
- Neofytos D, Horn D, Anaissie E i wsp. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;48(3):265-273 [doi: 10.1086/595846].
- Sulik-Tyszka B, Wróblewska M. Przegląd metod laboratoryjnych stosowanych w diagnostyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych. *Diagn Lab* 2015;51(2):147-152.
- Stone NR, Bicanic T, Salim R, Hope W. Liposomal amphotericin B (AmBisome): a review of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical experience and future directions. *Drugs* 2016;76(4):485-500 [doi: 10.1007/s40265-016-0538-7].
- Serrano DR, Ballesteros MP, Schatzlein AG, i wsp. Amphotericin B formulations - the possibility of generic competition. *Pharm Nanotechnol* 2013;1:250-258 [doi: 10.2174/2211738501999131118125018].
- Mesa-Arango AC, Scorzoni L, Zaragoza O. It only takes one to do many jobs: Amphotericin B as antifungal and immunomodulatory drug. *Front Microbiol* 2012;3:286 [doi: 10.3389/fmicb.2012.00286].
- Tollemar J, Klingspor L, Ringden O. Liposomal amphotericin B (AmBisome) for fungal infections in immunocompromised adults and children. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(Suppl. 2):S68-S79.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW i wsp. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46(3):327-360 [doi: 10.1086/525258].
- Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM. Przewodnik terapii przeciwdrobnoustrojowej Sanforda. 12th ed. Kohasso, Kraków, 2017.
- Gray KC, Palacios DS, Dailey I i wsp. Amphotericin primarily kills yeast by simply binding ergosterol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(7):2234-2239 [doi: 10.1073/pnas.1117280109].
- Goyal P, Goyal K, Vijaya Kumar SG, Singh A, Katare OP, Mishra DN. Liposomal drug delivery systems - clinical applications. *Acta Pharm* 2005;55(1):1-25.
- Anderson TM, Clay MC, Cioffi AG i wsp. Amphotericin forms an extramembranous and fungicidal sterol sponge. *Nat Chem Biol* 2014;10(5):400-406 [doi: 10.1038/nchembio.1496].
- Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs* 2013;73(9):919-934 [doi: 10.1007/s40265-013-0069-4].
- Montagna MT, Lovero G, Coretti C i wsp. *In vitro* activities of amphotericin B deoxycholate and liposomal amphotericin B against 604 clinical yeast isolates. *J Med Microbiol* 2014;63(12):1638-1643 [doi: 10.1099/jmm.0.075507-0].
- Azanza JR, Sádada B, Reis J. Liposomal formulations of amphotericin B: differences according to the scientific evidence. *Rev Esp Quimioter* 2015;28(6):275-281.
- Adler-Moore JP, Gangneux JP, Pappas PG. Comparison between liposomal formulations of amphotericin B. *Med Mycol* 2016;54(3):223-231 [doi: 10.1093/mmy/myv111].
- Rodrigues CF, Henriques M. Liposomal and deoxycholate amphotericin b formulations: effectiveness against biofilm infections of *Candida* spp. *Pathogens* 2017;6(4):62 [doi: 10.3390/pathogens6040062].
- Walker L, Sood P, Lenardon MD i wsp. The viscoelastic properties of the fungal cell wall allow traffic of AmBisome as intact liposome vesicles. *mBio* 2018;9(1):e02383-17 [doi: 10.1128/mBio.02383-17].
- Bowman SM, Free SJ. The structure and synthesis of the fungal cell wall. *Bioessays* 2006;28(8):799-808 [doi: 10.1002/bies.20441].
- Gow NAR, Latge JP, Munro CA. The fungal cell wall: structure, biosynthesis, and function. *Microbiol Spectr* 2017;5(3):1-25 [doi: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0035-2016].
- Erwig LP, Gow NAR. Interactions of fungal pathogens with phagocytes. *Nat Rev Microbiol* 2016;14(3):163-176 [doi: 10.1038/nrmicro.2015.21].
- Hall RA, Gow NAR. Mannosylation in *Candida albicans*: role in cell wall function and immune recognition. *Mol Microbiol* 2013;90(6):1147-1161 [doi: 10.1111/mmi.12426].
- Gow NAR, Hube B. Importance of the *Candida albicans* cell wall during commensalism and infection. *Curr Opin Microbiol* 2012;15(4):406-412 [doi: 10.1016/j.mib.2012.04.005].
- Conway EJ, Downey M. An outer metabolic region of the yeast cell. *Biochem J* 1950;47(3):347-355.