

Worykonazol – bezpieczeństwo stosowania oraz wskazania do terapii monitorowanej

Voriconazole – safety and indications to therapeutic drug monitoring

Katarzyna Kosicka, Paulina Nosal, Franciszek K. Główka

Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Worykonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym należącym do II generacji triazoli. Lek ten charakteryzuje się szerokim spektrum działania i wykazuje dużą skuteczność w leczeniu ciężkich zakażeń układowych, między innymi w aspergilozach i kandydozach. Z uwagi na nieliniową farmakokinetykę worykonazolu, jej dużą zmienność międzysobniczą, jak również wąski zakres terapeutyczny leku, klinicznym wskazaniem jest monitorowanie jego stężenia w trakcie prowadzonej farmakoterapii. Monitorowanie stężeń leku w osoczu, jak również indywidualizacja dawkowania worykonazolu może w sposób istotny przyczynić się do zwiększenia efektywności terapii przeciwgrzybiczej, a przede wszystkim zwiększyć jej bezpieczeństwo.

W niniejszej pracy przedstawiono charakterystykę worykonazolu. Uwagę zwrócono szczególnie na te właściwości worykonazolu, które świadczą o konieczności monitorowania stężenia leku w osoczu pacjentów (*Farm Współ 2013; 6: 1-6*)

Słowa kluczowe: worykonazol – bezpieczeństwo i monitorowanie

Summary

Voriconazole is an antifungal agent belonging to the II generation of triazoles. It has a broad spectrum of action and is highly effective in the treatment of invasive fungal infections, including aspergillosis and candidiasis. Due to the non-linear pharmacokinetics of voriconazole and the large inter-individual variability as well as the narrow therapeutic index, the monitoring of voriconazole plasma concentration is a clinical indication during antifungal therapy. Therapeutic drug monitoring of voriconazole in plasma as well as individualization of dosing regimen may significantly contribute to the effectiveness of antifungal therapy and, above all, to its safety.

The paper presents the characteristics of voriconazole. The properties of voriconazole that demonstrate the need of therapeutic drug monitoring, have been emphasized. (*Farm Współ 2013; 6: 1-6*)

Keywords: voriconazole – safety and monitoring

Wprowadzenie

Pomimo stałego postępu w medycynie, coraz większym problemem są układowe zakażenia grzybicze. Problem ten dotyczy szczególnie pacjentów onkologicznych oraz innych, u których stwierdza się wysoki spadek odporności z towarzyszącą neutropenią. Stanowią one jedną z głównych przyczyn śmiertelności

pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego oraz guzami litymi. Postępujący rozwój oporności grzybów na leki przeciwgrzybicze, wysoka toksyczność tych leków, jak również liczne interakcje międzylekowe oraz bardzo wysokie koszty leczenia, w sposób znaczący ograniczają skuteczność dotychczas stosowanych terapii przeciwgrzybiczych [1].

Worykonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym należącym do drugiej generacji triazoli, został wprowadzony na rynek w 2002 roku przez firmę Pfizer pod nazwą handlową Vfend. Charakteryzuje się on najszerszym w grupie triazoli spektrum działania i wykazuje dużą skuteczność w leczeniu ciężkich zakażeń układowych, wywołanych między innymi przez *Aspergillus spp.* i *Candida spp.* Pomimo bardzo wysokiej skuteczności przeciwgrzybiczej, worykonazol jest lekiem stosowanym ze szczególną ostrożnością z uwagi na nieliniową farmakokinetykę, jak również dużą zmienność osobniczą w zakresie jego metabolizmu [2].

W celu zwiększenia efektywności oraz bezpieczeństwa terapii, a w konsekwencji również zmniejszenia kosztów leczenia worykonazolem, zaleca się jego monitorowanie we krwi pacjentów oraz indywidualizację dawkowania.

Patogeneza i etiologia układowych zakażeń grzybiczych

Układowe zakażenia grzybicze mogą dotyczyć jednego bądź też kilku narządów, przybierając formę zakażenia uogólnionego, w którym wykazuje się obecność patogenu we krwi. Najważniejszym czynnikiem predysponującym do tego typu zakażeń są wszelkie stany upośledzenia odporności, w których dodatkowo obserwuje się stan głębokiej i długotrwałej neutropenii (powyżej 9 dni) lub limfocytopenii dotyczącej szczególnie limfocytów CD4+ [3]. Wymienione zaburzenia mogą być wynikiem samego procesu chorobowego bądź też następstwem chemioterapii, radioterapii lub terapii immunosupresyjnej.

Do grupy pacjentów najbardziej narażonych na układowe zakażenia grzybicze należą chorzy z zespołem upośledzonej odporności (AIDS), osoby leczone antybiotykami o szerokim spektrum działania, czy kortykosteroidami. Dużym ryzykiem wystąpienia układowych zakażeń grzybiczych obciążeni są także pacjenci po rozległych zabiegach chirurgicznych, w szczególności transplantologicznych oraz przebywający na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

Układowe zakażenia grzybicze wywoływane są najczęściej przez grzyby z rodzaju *Aspergillus* i *Candida*. *Candida spp.* należą do grzybów drożdżopodobnych i są czwartym w USA, a ósmym w Europie pod względem częstości występowania patogenem hodowanym z krwi pacjentów poddawanych leczeniu szpitalnemu. Z kolei grzyby z rodzaju *Aspergillus*, należące do grzybów pleśniowych, stanowią drugą pod

względem częstości występowania grupę patogenów odpowiedzialnych za grzybicę narządowe. W ostatnich latach rośnie również częstość zachorowań wywołanych jak dotąd rzadziej spotykanymi patogenami grzybiczymi takimi jak: *Fusarium*, *Scedosporium* czy *Trichosporon* [4].

Mechanizm działania worykonazolu

Mechanizm działania azolowych leków przeciwgrzybiczych opiera się na zahamowaniu jednego z etapów syntezy ergosterolu – związku budulcowego błony komórkowej grzyba. Wskutek zablokowania enzymu (zależnej od cytochromu P450 lanosterolo-14 α -demetylasy), katalizującego przemianę lanosterolu w komórcę grzyba dochodzi do nagromadzenia toksycznych dla komórek grzyba metylosteroli. W konsekwencji zaburzona zostaje czynność błony komórkowej, co z kolei skutkuje zahamowaniem wzrostu grzybów. Wolniej namnażające się komórki grzyba są wówczas znacznie bardziej podatne na fagocytozę [5].

Spektrum działania

Badania *in vitro* wykazują silne działanie przeciwgrzybicze worykonazolu wobec gatunków z rodzaju *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, jak również wobec szczepów *Scedosporium* i *Fusarium*. Udowodniona została również skuteczność wobec izolowanych szczepów *Acremonium*, *Altenaria*, *Cladophialophora*, *Histoplasma capsulatum* [6]. Szczegółowe dane na temat aktywności *in vitro* wobec różnych gatunków grzybów oraz zakres MIC (minimalnego stężenia hamującego) przedstawiono w Tabeli I.

W warunkach klinicznych potwierdzona została skuteczność worykonazolu przeciwko szczepom z rodzaju *Candida*: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* i *C. tropicalis* oraz szczepów *Aspergillus*, w tym *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, a także szczepów *Fusarium* i *Scedosporium*, w tym *S. apiospermum* i *S. prolificans* [7]. Oporność szczepów na worykonazol jest jak dotąd bardzo rzadkim zjawiskiem. Zastosowanie worykonazolu w długotrwałej terapii, w zbyt niskich dawkach, nieodpowiadającym wartościom MIC₉₀ patogenów, które wywołały zakażenie grzybicze, może stać się przyczyną wystąpienia oporności na lek. Rozwiązaniem powyższego problemu jest monitorowanie poziomów worykonazolu we krwi pacjentów, które umożliwia kontrolę prowadzonej farmakoterapii zarówno w zakresie bezpieczeństwa, jak i jej skuteczności [8].

Tabela I. Aktywność *in vitro* worykonazolu wobec wybranych gatunków grzybówTable I. *In vitro* activity of voriconazole against various fungi species

gatunek	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₁₀₀	źródło
	µg/ml			
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0,25	0,50	4,00	[25]
<i>Aspergillus niger</i>	0,50	1,00	4,00	[25]
<i>Aspergillus flavus</i>	0,50	1,00	4,00	[25]
<i>Aspergillus versicolor</i>	0,50	-	4,00	[25]
<i>Aspergillus terreus</i>	0,25	-	4,00	[25]
<i>Candida albicans</i>	≤0,06	0,50	-	[26,27]
<i>Candida tropicalis</i>	≤0,06	0,25	-	[26]
<i>Candida parapsilosis</i>	≤0,06	0,12	-	[26,27]
<i>Candida glabrata</i>	0,50	4,00	-	[26,27]
<i>Candida krusei</i>	0,50	0,50	-	[28]
<i>Candida albicans, fluconazole-resistant</i>	0,25	1,00	-	[26]
<i>Candida guilliermondii</i>	0,06	-	-	[27]
<i>Candida lusitanae</i>	<0,03	0,06	-	[27]
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0,06	0,12	-	[27]
<i>Candida kefir</i>	≤0,06	-	-	[29]
<i>Scedosporium apiospermum</i>	0,25-1,00	0,25-2,00	-	[26]
<i>Scedosporium prolificans</i>	2,00-16,00	4,00-16,00	-	[26]
<i>Fusarium solani</i>	2,00	4,00->8,00	-	[26]
<i>Wangiella dermatitidis</i>	0,12	-	4,00	[25]

MIC₅₀, MIC₉₀, MIC₁₀₀ - najmniejsze stężenie antybiotyku hamujące wzrost odpowiednio 50%, 90% oraz 100% kolonii bakterii/grzybów
 MIC₅₀, MIC₉₀, MIC₁₀₀ - minimum concentration of the drug that inhibits the growth of 50%, 90% and 100% of colonies, respectively

Farmakokinetyka

Worykonazol jest lekiem charakteryzującym się nieliniową farmakokinetyką, a więc stężenia leku w organizmie i AUC zwiększa się wraz z podaną dawką leku. Nieliniowa farmakokinetyka jest konsekwencją udziału w metabolizmie leku enzymów, które są układami o ograniczonej pojemności, a więc mogą ulec wysyceniu. Farmakokinetykę worykonazolu charakteryzuje również duża zmienność międzypersonalna. Zmienność poziomów leku w osoczu zależy w głównej mierze od różnej aktywności enzymów CYP450, która wynika z polimorfizmu genetycznego izoform CYP450 metabolizujących worykonazol.

W związku z udziałem w metabolizmie worykonazolu układu o ograniczonej pojemności, parametry farmakokinetyczne, takie jak okres biologicznego półtrwania $t_{0,5}$ i klirens leku będą zależne od dawki. Okres biologicznego półtrwania ($t_{0,5}$) leku podanego w dawce doustnej (200 mg) lub dożylniej (3 mg/kg) wynosi około 6-9 h [9], jednak może się wydłużyć nawet do 24 h [10] wraz ze wzrostem stężenia leku we

krwi, czyli po podaniu wyższych dawek lub u osób wolno metabolizujących.

Wykazano, że u dzieci i młodzieży występuje większy stopień zmienności osobniczych w farmakokinetyce worykonazolu niż u pacjentów dorosłych. Zaobserwowano również zwiększoną zdolność eliminacji worykonazolu u tej grupy pacjentów, co jest związane z wyższym stosunkiem masy wątroby do masy ciała oraz wyższym niż u dorosłych przepływem wątrobowym [11]. Podobny stopień ekspozycji na lek był uzyskiwany u dzieci po podaniu dawek 4 mg/kg i 8 mg/kg, podczas gdy u dorosłych dawki te były niższe i wynosiły odpowiednio 3 mg/kg i 4 mg/kg. Obserwowano również zmniejszenie biodostępności worykonazolu u dzieci z zaburzeniami wchłaniania oraz zbyt niską w stosunku do wieku masą ciała.

Młodzież o masie ciała poniżej 50 kg metabolizuje worykonazol w sposób bardziej zbliżony do dzieci niż dorosłych, dlatego też zaleca się u takich pacjentów stosowanie dawek dla dzieci [9].

Worykonazol zalicza się do leków o wąskim indeksie terapeutycznym, a jego zakres terapeutyczny zawiera się w granicach 1,0-5,5 µg/ml. Dolna wartość stężenia odpowiada wartościom MIC₉₀ większości patogenów chorobotwórczych. Stężenia powyżej 5,5 µg/ml stwarzają duże ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych (głównie hepatotoksyczności), mogących nawet zagrażać życiu. Z drugiej strony, u pacjentów z obserwowanym stężeniem worykonazolu w osoczu poniżej 1 µg/ml ryzyko śmierci z powodu zakażenia rośnie ponad sześciokrotnie [11,12]. Opracowanie jednolitego schematu dawkowania worykonazolu może stanowić zbyt duże uogólnienie, z uwagi na dużą zmienność osobniczą w zakresie farmakokinetyki leku. Indywidualizacja dawkowania worykonazolu, w oparciu o rutynowe monitorowanie stężenia leku we krwi, wydaje się zatem niezbędna. Konieczna jest również dalsza analiza skuteczności leczenia przeciwgrzybiczego oraz występowania działań niepożądanych w korelacji ze stężeniami worykonazolu u różnych grup pacjentów.

Działania niepożądane

Worykonazol jest lekiem zwykle dobrze tolerowanym przez pacjentów. Do najczęstszych działań niepożądanych należą zaburzenia widzenia, których występowanie stwierdza się u około 20-30% pacjentów przyjmujących worykonazol. Zaburzenia widzenia obejmują najczęściej nieostre widzenie, światłowstręt, nieprawidłowe rozpoznawanie kolorów, rzadziej zapalenie nerwu wzrokowego. Zaburzenia w odróżnianiu barw

występują najczęściej od 30 minut do godziny po zażyciu leku. Działania uboczne ze strony narządu wzroku mają charakter przemijający, związane są zwykle z podaniem pierwszych dawek leku i ustępują wraz z podawaniem kolejnych. Ponadto, zaburzenia te są odwracalne, a więc nie wymagają odstawienia leku i przerwania terapii [13]. Zdarzały się przypadki wystąpienia halucynacji po dożylnym podaniu worykonazolu, jednak ustępowały one po zmianie formy leku z dożylniej na doustną. Do innych najczęściej pojawiających się działań niepożądanych należały: gorączka, obrzęk obwodowy (opuchlizna rąk i nóg), bóle głowy, bóle brzucha, nudności, wymioty oraz wysypki. Problemy skórne, obejmujące wysypkę, zapalenie warg czy rumień twarzy, były wynikiem długiej terapii worykonazolem lub nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne w trakcie leczenia [14].

Jednym z bardziej niebezpiecznych działań niepożądanych leków przeciwgrzybiczych z grupy triazoli, w tym i worykonazolu, jest hepatotoksyczność, przejawiająca się zwykle istotnymi klinicznie zmianami aktywności aminotransferaz czy też żółtaczką cholestatyczną. W bardzo rzadkich przypadkach była ona zagrażająca życiu, a nawet śmiertelna [15].

Zarówno zaburzenia widzenia, jak i hepatotoksyczność powiązane są ściśle z wysokimi poziomami leku w osoczu osiagającymi wartość > 6 µg/ml [13].

Interakcje międzylekowe

Ze względu na metabolizm worykonazolu przy udziale izoenzymów CYP450, istnieje duże praw-

Tabela II. Najważniejsze interakcje worykonazolu z innymi lekami [26]

Table II. The most important examples of voriconazole's interactions [26]

leki	efekt	postępowanie
induktory CYP450 karbamazepina rifampicyna barbiturany sok grejpfrutowy	obniżenie stężenia worykonazolu we krwi	przeciwwskazane łączne podawanie
cyklosporyna sirolimus takrolimus alkaloidy sporyszu alkaloidy <i>Vinca</i> statyny benzodiazepiny blokery kanału wapniowego chinidyna warfaryna inhibitory pompy protonowej	podwyższenie stężenia danego leku	<ul style="list-style-type: none"> przeciwwskazane łączne podawanie lub konieczna redukcja dawki danego leku monitorowanie stężenia leku we krwi lub efektu farmakodynamicznego, np. czasu protrombinowego
rifabutyna fenytoina	obniżenie stężenia worykonazolu przy jednoczesnym podwyższeniu stężenia drugiego leku	przeciwwskazane łączne podawanie lub konieczne monitorowanie stężeń obu leków

dopodobięstwo interakcji worykonazolu z innymi lekami właśnie na etapie metabolizmu. Worykonazol jest zarówno substratem, jak i inhibitorem izoform CYP2C19, CYP3A4 oraz CYP2C9, zatem jego jednoczesne podawanie wraz innymi substratami tych enzymów będzie skutkowało zmianami poziomów leków we krwi. Worykonazol może zwiększać stężenia leków metabolizowanych przez izoenzymy CYP450 poprzez zwolnienie ich metabolizmu. Induktory CYP450 mogą powodować znaczące obniżenie stężenia worykonazolu we krwi. Jednocześnie, stężenie induktora wzrasta i może ono osiągnąć poziom toksyczny [16-18]. Przykłady znaczących klinicznie interakcji przedstawiono w Tabeli II.

Metody oznaczania worykonazolu w płynach biologicznych

Dobra przenikalność worykonazolu pozwala na oznaczenie jego poziomów w wielu płynach biologicznych. Do najczęściej wykorzystywanych należą: osocze, surowica oraz ślina. Najczęściej stosowanymi metodami analitycznymi do oznaczania stężeń worykonazolu w próbach biologicznych są: wysokosprawną chromatografią cieczową (HPLC) z detekcją UV [19-21], fluorescencyjną (FLD) [22] oraz detekcją mas (MS) [23]. Metody HPLC charakteryzują się wysoką oznaczalnością oraz specyficznością oznaczeń, co pozwala na oznaczenie stężenia worykonazolu niezależnie od współistniejącej politerapii. Dodatkowymi atutami tych metod jest stosunkowo mała ilość matrycy niezbędna do oznaczeń 100-1000 µl, w zależności od sposobu przygotowania prób i użytego detektora, oraz krótki czas trwania analizy (kilka do kilkunastu minut). Są to szczególnie ważne aspekty analityczne, istotne w przypadku pacjentów pediatrycznych, a także w przypadku badań farmakokinetycznych, gdzie istnieje konieczność pobrania kilku prób od pacjenta w ciągu jednego dnia.

Podsumowanie

Zmienna, trudna do przewidzenia, nieliniowa farmakokinetyka worykonazolu może skutkować zarówno subterapeutycznymi, jak i toksycznymi poziomami leku we krwi. Dzięki oznaczeniu stężeń worykonazolu we krwi pacjentów możliwa jest modyfikacja dawkowania, w oparciu o zasady farmakokinetyki. Co więcej, jest to również szansa na znaczne skrócenie terapii przeciwgrzybiczej oraz ograniczenie jej kosztów.

Z uwagi na istnienie wielu czynników warunkujących metabolizm u pacjentów w różnym wieku, terapeutyczne monitorowanie worykonazolu w osoczu może stanowić doskonałe narzędzie do oceny klinicznej prowadzonej farmakoterapii, jak również zapewnić wysoki stopień bezpieczeństwa poprzez indywidualizację dawkowania i większą kontrolę nad wystąpieniem potencjalnych działań niepożądanych leku [24]. Ponadto, należy podkreślić fakt, że monitorowanie stężenia worykonazolu we krwi pozwoli uniknąć sytuacji, w których stężenia leku we krwi pacjenta będą poniżej zakresu terapeutycznego, stwarzając ryzyko zaostrzenia stanu klinicznego i rozwoju oporności patogenu na worykonazol.

Podziękowanie/Acknowledgment

Projekt badawczy finansowany ze środków Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (nr 502-14-03306413-09398).

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Franciszek Główka

Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

ul. Święcickiego 6; 60-781 Poznań

☎ (+48 61) 854 64 37

✉ glowka@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Adamski Z, Deja M. News and future in mycological treatment. *Mikol Lek* 2005;12:115-21.
2. Lewis RE. What is the "therapeutic range" for voriconazole? *Clin Infect Dis* 2008;46:212-4.
3. Styczyński J, Gil L. Invasive aspergillosis in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Współcz Onkol* 2010;14:44-53.
4. Biliński P, Seferyńska I, Warzocha K. Diagnosis and treatment of fungal infections in oncohematology. *Onkol Prak Klin* 2008;4:15-24.
5. Paluszewska M. Voriconazole and caspofungin: new antifungal drugs. *Współcz Onkol* 2004;8:58-64.

6. EMEA. Vfend. Summary of product characteristics, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000387/human_med_001135.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (stan z 28.08.2013).
7. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the Artemis Disk Global Antifungal Surveillance study 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of candida species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2007;47:1735-45.
8. Scott LJ, Simpson D. Voriconazole. A review of its use in the management of invasive fungal infections. *Drugs* 2007;67:269-98.
9. Purkins L, Wood N, Ghahramani P, et al. Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2546-53.
10. Sandherr M, Maschmeyer G. Pharmacology and metabolism of voriconazole and posaconazole in the treatment of invasive aspergillosis – review of the literature. *Eur J Med Res* 2011;16:139-44.
11. Chen J, Chan C, Colantonio D, Seto W. Therapeutic drug monitoring of voriconazole in children. *Ther Drug Monit* 2012;34:77-84.
12. Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46:201-11.
13. Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:1447-54.
14. Boyd AE, Modi S, Howard SJ, et al. Adverse reactions to voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004;39:1241-4.
15. Hopea WW, Billaudb EM, Lestner J, et al. Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Curr Opin Inf Dis* 2008;21:580-6.
16. Murayama N, Imai N, Nakane T, et al. Roles of CYP3A4 and CYP2C19 in methyl hydroxylated and N-oxidized metabolite formation from voriconazole, a new anti-fungal agent, in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 2007;73:2020-6.
17. Arnold TM, Dotson E, Sarosi GA, Hage CA. Traditional and emerging antifungal therapies. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7:222-8.
18. Lewis JS. Therapeutic drug monitoring of antifungal agents. *Curr Fungal Infect Rep* 2009;3:96-102.
19. Wenk M, Droll A, Krähenbühl S. Fast and reliable determination of the antifungal drug voriconazole in plasma using monolithic silica rod liquid chromatography. *J Chromatogr B* 2006;832:313-6.
20. Pennick GJ, Clark M, Sutton DA, Rinaldi MA. Development and validation of a high-performance liquid chromatography assay for voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2348-50.
21. Michael C, Bierbach U, Frenzel K, et al. Determination of saliva trough levels for monitoring voriconazole therapy in immunocompromised children and adults. *Ther Drug Monit* 2010;32:194-9.
22. Michael C, Teichert J, Preiss R. Determination of voriconazole in human plasma and saliva using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr B* 2008;865:74-80.
23. Péhourcq F, Jarry C, Bannwarth B. Direct injection hplc micro method for the determination of voriconazole in plasma using an internal surface reversed-phase column. *Biomed Chromatogr* 2004;18:719-22.
24. Orzechowska-Juzwenko K, Bolanowski M, Milejski P, Wiela-Hojeńska A. *Podstawy Farmakologii Klinicznej*. Wrocław: Volumed S.C.; 1997.
25. Pfaller MA, Messer SA, Hollis JR, et al. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of aspergillus spp. and other filamentous fungi: report from sentry antimicrobial surveillance program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1032-7.
26. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003;36:630-7.
27. Espinel-Ingroff A. In vitro activity of the new triazole voriconazole (uk-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol* 1998;36:198-202.
28. Szymankiewicz M, Danciewicz M. In vitro activity of voriconazole and caspofungin against candida spp. Strains assessed by E-test method. *Mikol Lek* 2008;15:13-15.
29. Barry AL, Brown SD. In vitro studies of two triazole antifungal agents (voriconazole [UK-109,496] and fluconazole) against candida species. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1948-9.