

Внутривенная форма позаконазола: ключевые особенности клинической фармакологии и практического применения

А.В. Веселов¹, Н.Н. Клишко²

¹Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Николай Николаевич Клишко n_klimko@mail.ru

Инвазивные грибковые инфекции у различных категорий пациентов остаются актуальной проблемой современной медицины. Проблема осложняется несовершенством методов диагностики, а также небольшим выбором антимикотиков для системного применения. Появление на рынке в 2005 г. позаконазола, системного антимикотика из группы триазолов 2-го поколения с широким спектром активности в виде суспензии для приема внутрь, стало событием в медицинской микологии. Однако особенности фармакокинетики суспензии обусловили определенные сложности при ее применении. На смену суспензии пришла таблетированная форма, в значимой степени лишенная этих недостатков, а далее – раствор для внутривенного введения, который был зарегистрирован в России в конце 2021 г. (позднее, чем во многих других странах мира). Регистрация внутривенной формы препарата с возможностью использования как для ступенчатого подхода, так и у пациентов, у которых нет возможности приема позаконазола внутрь, оказала положительное влияние на решение проблемы выбора антимикотиков для профилактики и терапии инвазивных грибковых инфекций. В настоящей статье мы рассмотрим особенности клинической фармакологии лекарственной формы для внутривенного введения и ее место в профилактике и терапии инвазивных микозов.

Ключевые слова: азолы, антимикотик, инвазивная грибковая инфекция, позаконазол, фармакокинетика

Для цитирования: Веселов А.В., Клишко Н.Н. Внутривенная форма позаконазола: ключевые особенности клинической фармакологии и практического применения. Онкогематология 2022;17(2):121–33. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-121-133.

Intravenous posaconazole: key features of clinical pharmacology and practical applications

A.V. Veselov¹, N.N. Klimko²

¹Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia

Contacts: Nikolai Nikolaevich Klimko n_klimko@mail.ru

Invasive fungal infections in various categories of patients remain one of the most urgent problems of modern medicine. This is complicated by the imperfection of diagnostic methods, as well as a small range of antimycotics for systemic use. The market launch in 2005 of posaconazole, a second-generation systemic antimycotic from the group of triazoles with a wide spectrum of activity in the form of an oral suspension, was an event in medical mycology. However, pharmacokinetic features of suspension have caused certain problems with its use. The suspension was replaced by a tablet form, largely devoid of these shortcomings, and then a solution for intravenous administration, which was registered in Russia at the end of 2021 (significantly later than in other countries of the world). Registration of an intravenous form of the drug with the possibility of using both for a stepdown approach and in patients who, for different reasons, cannot take posaconazole orally, had a positive impact on the problem of choosing antimycotics for the prophylaxis and treatment of invasive fungal infections. In this article, we will consider the features of the clinical pharmacology of the intravenous form and its place in the prophylaxis and treatment of invasive mycoses.

Key words: azoles, antifungal, invasive fungal infection, pharmacokinetics, posaconazole

For citation: Veselov A.V., Klimko N.N. Intravenous posaconazole: key features of clinical pharmacology and practical applications. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):121–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-121-133.

Введение

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) остаются важной причиной смертности, ежегодно приводят примерно к >1,6 млн смертей во всем мире [1]. Риск ИГИ увеличивается у получающих цитотоксическую химиотерапию больных, при трансплантации органов или гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), у пациентов с травмами, ожогами, хирургическими вмешательствами и длительно находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также при тяжелой форме COVID-19. Другие факторы риска включают диабет, полное парентеральное питание, имплантируемые устройства, недоношенность и пожилой возраст. Профилактика и терапия ИГИ направлены на их предупреждение и снижение чрезвычайно высокой заболеваемости и летальности и являются вмешательствами, имеющими огромное значение для здравоохранения [2, 3].

В настоящее время мы располагаем противогрибковыми препаратами из 5 классов: полиены, азолы, эхинокандины, аллиламины и флюоропиримидины [4], первыми из которых еще в 50-х годах прошлого века были получены полиены [5].

Позаконазол — системный триазол, производное итраконазола, реализует свою активность за счет сходного с другими азолами механизма действия [6]. Позаконазол представлен 3 лекарственными формами: суспензией для перорального приема (СПП) (40 мг/мл), таблетированной формой (далее — таблетка) с замедленным высвобождением (100 мг) и раствором для внутривенного (в/в) введения (18 мг/мл). Ключевым показанием для применения позаконазола является профилактика ИГИ:

- у пациентов, получающих химиотерапию в целях индукции ремиссии при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) или миелодиспластическом синдроме (МДС), которая сопровождается длительной нейтропенией и высоким риском развития ИГИ;
- у реципиентов аллогенной ТГСК (алло-ТГСК), которые получают высокодозную иммуносупрессивную терапию по поводу реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и имеют высокий риск развития ИГИ.

Кроме этого, препарат одобрен для терапии ИГИ, включая аспергиллез, мукормикоз и редкие микозы (фузариоз, хромобластомикоз, мицетома и кокцидиомикоз), при неэффективности или плохой переносимости терапии 1-й линии. СПП также одобрена для терапии орофарингеального кандидоза [7–9].

К настоящему времени опубликовано большое количество обзоров лекарственных форм позаконазола, включая описание структуры, механизма дейст-

вия, спектра активности, лекарственных взаимодействий, показаний к применению и др. Мы не будем подробно останавливаться на указанных характеристиках, а отправляем читателя к ряду работ, в которых содержится данная информация [10–14]. В настоящей статье мы приведем краткую характеристику препарата в целом и принципиальные различия в фармакокинетике в/в и других лекарственных форм позаконазола, а также регистрационные исследования и данные из реальной практики применения раствора для в/в введения.

Основные характеристики позаконазола

Структура, механизм действия и активность *in vitro*

По сравнению с итраконазолом позаконазол имеет фтор вместо хлора в фенильном кольце, фурановое кольцо вместо диоксоланового кольца и гидроксирование боковой цепи триазолона, что приводит к повышению эффективности и расширению спектра активности [11, 15].

Важный компонент клеточной мембраны грибов — эргостерол — синтезируется из ланостерола под действием фермента ланостерол-14 α -деметилазы, зависящего от цитохрома P450 фермента (CYP450) [16]. Позаконазол соединяется с CYP51A, приводя к его выраженному ингибированию. Кроме этого, он имеет длинную боковую цепь, которая стабилизирует эту связь, особенно при наличии мутаций CYP51A. Это предотвращает деметилирование в положениях C-14 и/или C-4 предшественников эргостерола, блокируя его продукцию. В целом в сравнении с другими азолами позаконазол проявляет очень высокое ингибирование ланостерол-14 α -деметилазы [17–19].

Противогрибковая активность позаконазола *in vitro* была исследована в отношении 19 тыс. штаммов 66 родов и 157 видов дрожжеподобных и мицелиальных грибов [20]. Он активен в отношении *Candida* и *Aspergillus* spp., мукормицетов (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и др.), *Fusarium* spp., *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* и *Fonsecaea pedrosoi*. При этом позаконазол более активен против этих микромицетов, чем флуконазол и вориконазол [20, 21], и ингибирует штаммы, резистентные к флуконазолу, включая *Candida krusei*, *Candida guilliermondii*, *Candida dubliniensis*, *Candida auris* [22], *Aspergillus* spp. [15] и *Cryptococcus neoformans* [23]. Он более активен или равен по активности с вориконазолом в отношении *Aspergillus* spp., но не в отношении *Fusarium* spp. [24].

Устойчивость к позаконазолу

Устойчивость *Aspergillus fumigatus* к триазолам широко варьирует в разных странах от 0,5 до 5 % штаммов

«дикого» типа и от 4 до 16 % клинических изолятов в зависимости от популяции пациентов [25]. Распространенность резистентности не-*albicans* видов *Candida* к азолам составляет от 9 до 100 %, особенно для *Candida glabrata*, *C. auris* и *C. krusei* [26]. В одном из регистрационных исследований позаконазола при профилактике ИГИ были получены очевидные данные по формированию резистентности к флуконазолу, что вызывает обеспокоенность по поводу потенциальной селекции устойчивых к антимикотикам грибковых патогенов во время профилактики [27]. У дрожжей механизмы резистентности могут быть связаны с активацией транспортеров эффлюкса (CDR1 и CDR2 для *C. albicans*), что приводит к снижению эффективной концентрации препарата или к гиперэкспрессии мишени действия [28]. Изменение мишени действия позаконазола, например мутации в гене *ERG11*, кодирующем ланостерол-14 α -деметилазу [29, 30], снижает сродство мишени действия к азолам в целом, но в меньшей степени для позаконазола [31]. У мицелиальных грибов основным механизмом резистентности являются замены в целевом белке CYP51, что обусловлено широким спектром мутаций в гене *sup51A* [25]. Крупных проспективных многоцентровых эпидемиологических *in vitro* исследований позаконазола в России проведено не было, однако в отдельных работах говорится о высокой его активности как минимум в отношении грибов рода *Candida* [32, 33].

Сравнительная клиническая фармакология

Фармакокинетика и фармакодинамика, а также переносимость указанных лекарственных форм позаконазола имеют различия. В многочисленных исследованиях СПП выявлены проблемы, связанные с фармакокинетикой, ввиду непредсказуемой абсорбции (<50 %) и, как следствие, низких концентраций в плазме, поэтому была разработана таблетка с замедленным высвобождением препарата [34]. Таблетка обеспечивает более высокое системное воздействие за счет достижения достаточных концентраций в плазме по сравнению с СПП, однако эти формы не взаимозаменяемы. Таблетки являются предпочтительной пероральной формой препарата. Следует помнить, что их нельзя делить, измельчать или разжевывать [7]. В исследовании J. Oh и соавт. четко показано различие в достигаемых концентрациях позаконазола при приеме СПП и таблетки и, что очень важно, меньшее число прорывных ИГИ в группе таблетки: СПП 14,8 % против таблетки 4,5 % ($p = 0,005$) [35], что подтверждает взаимосвязь достигаемых показателей системного воздействия и клинической эффективности. У пациентов, получавших таблетку, отмечены значимо более высокие средние концентрации в плазме ($1631 \pm 0,878$ мг/л), чем у больных группы СПП ($0,879 \pm 0,585$ мг/л). В табл. 1 приведены сравнительные показатели фармакокинетики лекарственных форм позаконазола у здоровых добровольцев.

Остановимся подробнее на особенностях фармакокинетики раствора для в/в введения и проведем некоторые сравнения с другими формами на основании, прежде всего, данных 2 ключевых предрегистрационных исследований в/в формы позаконазола [36, 37].

Внутривенное введение позаконазола показало снижение клиренса при повышении разовой дозы с 50 до 200 мг, но который оставался стабильным при дозах 200 и 300 мг [36]. Это может быть связано с насыщением, например, фермента или переносчика, участвующего в элиминации позаконазола, что приводит к более чем пропорциональному дозе увеличению системного воздействия. Клиренс позаконазола, зарегистрированный в популяционном фармакокинетическом анализе с использованием комбинированных данных, полученных как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с ОМЛ/МДС/ТГСК, применявших в/в инфузию препарата, примерно соответствует результатам клинического фармакокинетического исследования у здоровых добровольцев (7,8 л/ч против 6,5–6,9 л/ч) [36]. Показатель отношения клиренса к объему распределения для таблетки в 2 раза выше, чем для в/в формы у здоровых добровольцев (15,4 л/ч против 7,6 л/ч), что также коррелирует с объемом распределения, оцениваемым примерно на уровне 50 % от такового таблетированной формы [36].

Площадь под фармакокинетической кривой (ПФК) и максимальная концентрация в плазме (C_{max}) позаконазола при в/в введении соответственно в 2 и 7 раз выше по сравнению с таблеткой после приема однократной дозы 300 мг [36]. Системное воздействие позаконазола в равновесном состоянии после приема таблетки или в/в раствора одинаково у пациентов с ОМЛ/МДС/ТГСК, но значимо выше показателей системного воздействия, достигаемых при приеме СПП [27, 37–39]. Вариабельность системного воздействия (ПФК или C_{avg} (усредненная концентрация в плазме)) при приеме таблетки или в/в введении у пациентов с ОМЛ/МДС/ТГСК меньше — 40 и 35 % соответственно [37, 38]. Показатели кумуляции на основании наибольших значений ПФК после дозирования не различаются между формами (2,4–3,9 для СПП, 2,2–2,5 для таблеток, 2,8–3,6 для в/в раствора) [40–42].

Показатель T_{max} (время достижения C_{max}) в/в дозы достигается примерно на момент прекращения инфузии [37, 38]. Однако усредненный показатель $T_{1/2}$ (период полувыведения) в/в формы у здоровых добровольцев продемонстрировал дозозависимое увеличение при введении однократной дозы от 50 мг (18,7 ч) до 200 мг (23,6 ч), что может быть объяснено сниженным клиренсом. При однократной дозе 250–300 мг значение $T_{1/2}$ позаконазола для в/в формы сходно с таковым для обеих пероральных форм (24,6–28,8 ч) [36].

Пациентам в критическом состоянии с повышенным индексом массы тела могут потребоваться более высокие, чем одобренные, нагрузочные дозы в/в формы позаконазола на основании рекомендуемых

Таблица 1. Зарегистрированные показания, дозы и показатели фармакокинетики различных лекарственных форм позаконазола (здоровые добровольцы) [7, 40, 41, 44]**Table 1.** Registered indications, doses and pharmacokinetics of various posaconazole dosage forms (healthy volunteers) [7, 40, 41, 44]

Показатель Parameter	Суспензия для перорального приема Oral suspension	Таблетка с замедленным высвобождением Delayed-release tablet	Раствор для внутривенного введения Solution for intravenous administration
Показания, дозы: Indications, doses: профилактика ИГИ IFI prophylaxis	200 мг 3 раза в сутки вместе с пищей 200 mg 3 times daily with meals	300 мг 2 раза в сутки нагрузочная доза в 1-й день, далее 300 мг 1 раз в сутки 300 mg twice daily loading dose on day 1, then 300 mg once daily	300 мг 2 раза в сутки нагрузочная доза в 1-й день, далее 300 мг 1 раз в сутки 300 mg twice daily loading dose on day 1, then 300 mg once daily
рефрактерная ИГИ/непереносимость терапии 1-й линии refractory IFI/intolerance to 1 st line therapy орофарингеальный кандидоз oropharyngeal candidiasis	200 мг 4 раза в сутки, 400 мг 2 раза в сутки вместе с пищей 200 mg 4 times a day, 400 mg 2 times a day with meals 200 мг нагрузочная доза в 1-й день, далее 100 мг 1 раз в сутки вместе с пищей 200 mg loading dose on day 1, then 100 mg once daily with meals	300 мг 2 раза в сутки нагрузочная доза в 1-й день, далее 300 мг 1 раз в сутки 300 mg twice daily loading dose on day 1, then 300 mg once daily —	300 мг 2 раза в сутки нагрузочная доза в 1-й день, далее 300 мг 1 раз в сутки 300 mg twice daily loading dose on day 1, then 300 mg once daily —
Биодоступность, % Bioavailability, %	8–47	>50	Неприменимо Not applicable
Объем распределения (диапазон), л Distribution volume (range), L	1774	394 (294–583)	261
T_{max}	3 ч 3 h	4–5 ч 4–5 h	90 мин (конец инфузии) 90 min (end of infusion)
Связывание с белками, % Protein binding, %	98	98	98
$T_{1/2}$ (диапазон), ч $T_{1/2}$ (range), h	35 (20–66)	29 (26–31)	27
Выведение Excretion	ЖКТ 77 % Почки 14 % GIT 77 % Kidneys 14 %	ЖКТ 77 % Почки 14 % GIT 77 % Kidneys 14 %	ЖКТ 77 % Почки 14 % GIT 77 % Kidneys 14 %
Время достижения равновесного состояния, дни Time to reach steady state, days	7–10	6	6
Зависимость от приема пищи Dependence to food intake	Увеличение C_{max} (330 %) и ПФК (360 %) при приеме вместе с пищей с высоким содержанием жиров Increase in C_{max} (330 %) and AUPC (360 %) when taken with a high-fat meal	Увеличение C_{max} (51 %) и ПФК (16 %) при приеме вместе с пищей с высоким содержанием жиров Increase in C_{max} (51 %) and AUPC (16 %) when taken with a high-fat meal	Неприменимо Not applicable

Примечание. ИГИ — инвазивная грибковая инфекция; T_{max} — время достижения максимальной концентрации в плазме; $T_{1/2}$ — период полувыведения; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; C_{max} — максимальная концентрация в плазме; ПФК — площадь под фармакокинетической кривой.

Note. IFI — invasive fungal infection; T_{max} — time to reach maximum plasma concentration; $T_{1/2}$ — elimination half-life; GIT — gastrointestinal tract; C_{max} — maximum plasma concentration; AUPC — area under the pharmacokinetic curve.

в настоящее время целевых концентраций [43]. Клиренс и объем распределения могут быть более чем в 2 раза выше таковых у здоровых добровольцев (16,8 л/ч против 6,9 л/ч и 529 л против 236 л соответственно) [36]. Это может быть результатом гипоальбуминемии, увеличивающей количество несвязанного позаконазола, который затем распределяется в тканях и далее выводится из организма, однако подобных данных мало для полноценных выводов. ПФК и C_{\max} у этих пациентов сравнимы с таковыми у пациентов с ОМЛ/МДС, но ниже, чем у здоровых добровольцев [36].

Необходимо также остановиться на первом международном открытом исследовании фазы Ib в/в формы позаконазола, которое было проведено у пациентов с нейтропенией на фоне ОМЛ/МДС [41]. Целью исследования были оценка безопасности в/в формы, изучение показателей фармакокинетики и эффективности на основании частоты прорывных ИГИ, а также выбор дозы для дальнейшего исследования III фазы. На начальном этапе была проведена оценка безопасности и переносимости однократной дозы 200 мг в/в формы позаконазола ($n = 10$) по сравнению с плацебо ($n = 11$). Далее 21 пациент вошел в контрольную когорту с однократным введением плацебо, 21 пациент получал 200 мг/сут позаконазола в течение 14 дней в когорте с многократным введением доз и 24 пациента получали 300 мг позаконазола в течение 14 дней в когорте с многократным введением. В когортах с многократным введением в 1-й день позаконазол применялся 2 раза в сутки (нагрузочная доза). Пациенты в когорте с однократным введением получали СПП позаконазола в дозе 400 мг 2 раза в сутки в 2–7-й дни с оценкой на 14-й день. После оценки безопасности в данной когорте исследование продолжалось в когортах с многократным введением препарата. Предопределенный показатель системного воздействия составил для C_{avg} 500–2500 нг/мл у ≥ 90 % пациентов. Данные целевые значения были достигнуты у 94 % пациентов группы в/в терапии в дозе 200 мг и у 95 % пациентов группы в/в терапии в дозе 300 мг. Усредненный показатель системного воздействия был наиболее высоким в когорте 300 мг (1430 нг/мл). Эта доза использовалась в дальнейшей программе изучения раствора для в/в введения позаконазола [41].

Клинические исследования

Отдельных регистрационных исследований в/в формы позаконазола при профилактике и терапии ИГИ по понятным причинам проведено не было, поэтому одобрение регуляторными органами принималось в том числе на основании данных об эффективности и безопасности при использовании СПП, которые кратко описаны далее.

Профилактика

Позаконазол сравнивался с несколькими противогрибковыми средствами в отношении эффективности

в качестве профилактического средства, и основной конечной точкой было количество доказанных или вероятных ИГИ. Ключевые опорные исследования представлены в табл. 2 и демонстрируют превосходство позаконазола над другими азолами [27, 39]. О.А. Corgely и соавт. в многоцентровом простом слепом исследовании в параллельных группах показали преимущества СПП позаконазола в сравнении с флуконазолом или итраконазолом в качестве профилактического средства у взрослых пациентов с гематологическими заболеваниями и нейтропенией на фоне химиотерапии [39]. В многоцентровом двойном слепом исследовании в параллельных группах с участием 600 взрослых онкогематологических пациентов с РТПХ после ТГСК также продемонстрировано превосходство позаконазола в сравнении с флуконазолом в качестве профилактического средства [27]. Следует отметить данные, указывающие на то, что число пациентов, нуждающихся в лечении (NNT) для предотвращения 1 случая ИГИ при применении позаконазола, составило 16, для предотвращения 1 случая инвазивного аспергиллеза (ИА) — 17, для предотвращения смерти от грибковой инфекции — 27 у пациентов с нейтропенией. Соответствующие значения NNT у пациентов с РТПХ составили 27, 21 и 33 [45].

Эти результаты нашли свое отражение в рекомендациях Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) 2016 г. и Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням/Европейской конфедерации по медицинской микологии/Европейского респираторного общества (ESCMID-ECMM-ERS) 2017 г., а также Европейской конференции по инфекциям при лейкозах (ECIL) 2018 г. В этих документах позаконазол имеет наивысший уровень рекомендации в качестве препарата выбора для профилактики ИГИ у гематологических пациентов с тяжелой иммуносупрессией на фоне ОМЛ/МДС или РТПХ после алло-ТГСК [46–48].

Превосходство профилактического применения позаконазола подтверждается 2 метаанализами. Один метаанализ включил 5 рандомизированных контролируемых исследований и показал, что эффективность профилактики СПП позаконазолом превосходила таковую других противогрибковых препаратов [49]. Второй метаанализ включил 69 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих 12 схем, и продемонстрировал, что позаконазол был связан со значимым снижением частоты ИГИ у пациентов с ОМЛ/МДС, что еще раз показывает превосходство позаконазола в профилактике ИГИ в целом и ИА в частности [50]. Было отмечено, что частота отмены терапии была ниже у пациентов с ОМЛ/МДС, чем у пациентов после ТГСК, возможно, из-за худшей переносимости у пациентов после трансплантации.

Данных из реальной практики, которые бы подтвердили эффективность применения в/в формы позаконазола, пока не так много. Однако результаты

Таблица 2. Регистрационные клинические исследования позаконазола в форме суспензии для перорального приема при профилактике ИГИ у пациентов группы высокого риска

Table 2. Registration clinical studies of posaconazole oral suspension for the IFI prophylaxis in high-risk patients

Автор, год Author, year	Исследуемая популяция Study population	Основная конечная точка Primary endpoint	Терапия Therapy	Эффективность (частота ИГИ), % Efficiency (IFI frequency), %	Нежелательные явления, % Adverse events, %
A.J. Ullmann и соавт., 2007 [27] A.J. Ullmann et al., 2007 [27]	600 пациентов после ТГСК с РТПХ 600 post-HSCT patients with GVHD	Частота вероятных или подтвержденных ИГИ Frequency of probable or confirmed IFI	Позаконазол 200 мг 3 раза в сутки + плацебо капсулы ИЛИ Флуконазол 400 мг 1 раз в сутки + плацебо суспензии Posaconazole 200 mg three times a day + placebo capsules OR Fluconazole 400 mg once daily + placebo suspension	Позаконазол: 5,3 Флуконазол: 9 Posaconazole: 5.3 Fluconazole: 9	Позаконазол: 36 Флуконазол: 38 Posaconazole: 36 Fluconazole: 38
O.A. Cornely и соавт., 2007 [39] O.A. Cornely et al., 2007 [39]	602 пациента, получающих химиотерапию в связи с острым миелоидным лейкозом или миелодиспластическим синдромом 602 patients receiving chemotherapy for acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome	Частота вероятных или подтвержденных ИГИ Frequency of probable or confirmed IFI	Позаконазол 200 мг 3 раза в сутки ИЛИ Флуконазол 400 мг 1 раз в сутки/итраконазол 200 мг 3 раза в сутки Posaconazole 200 mg three times a day OR Fluconazole 400 mg once daily/itraconazole 200 mg 3 times a day	Позаконазол: 2 Флуконазол/итраконазол: 8 Posaconazole: 2 Fluconazole/itraconazole: 8	Позаконазол: 52 Флуконазол/итраконазол: 59 Posaconazole: 52 Fluconazole/itraconazole: 59

Примечание. Здесь и в табл. 3: ИГИ — инвазивная грибковая инфекция; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина».

Note. Here and in table 3: IFI — invasive fungal infection; HSCT — hematopoietic stem cell transplantation; GVHD — graft-versus-host disease.

по меньшей мере 2 исследований говорят о высоких концентрациях позаконазола с низкой частотой прорывных ИГИ при использовании в/в раствора [51, 52].

Терапия

В целом позаконазол был более эффективен в терапии ИА по сравнению с внешними контрольными группами (42 % против 22 %) [53]. Результаты исследований показали эффективность терапии в 50–58 % случаев при рефрактерных ИГИ [51] и в >70 % случаев при фебрильной нейтропении [54, 55].

J. Jeong и соавт. оценили безопасность, клиническую эффективность в/в формы позаконазола, а также изучили остаточные концентрации позаконазола в плазме у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и/или после ТГСК. В общей сложности было проведено 70 курсов в/в терапии, 61 из которых для профилактики ИГИ с медианой продолжительности 10 дней. Медиана начальной концентрации (C_{min}) составила 1,16 мг/л (интерквартильный размах 0,69–2,06 мг/л). Не было отмечено случаев прорывных ИГИ или отмены в/в терапии позаконазолом. Среди 9 курсов, которые были назначены в целях терапии ИГИ с медианой продолжительности 19 (7–30) дней, уменьшение симптомов ИГИ наблюдалось в 5 случаях на момент отмены и в 6 случаях на 30-й день после

прекращения терапии позаконазолом. Не зарегистрировано нежелательных явлений, связанных непосредственно с в/в введением препарата [56].

Важно отметить недавно проведенное многоцентровое (91 центр в 26 странах) проспективное рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, в котором продемонстрировано, что при лечении ИА позаконазол обладает сравнимой с вориконазолом эффективностью (non-inferior) по показателям общей летальности (31 (19 %) из 163 пациентов группы позаконазола и 32 (19 %) из 171 пациента группы вориконазола) и лучшей переносимостью у пациентов в возрасте старше 13 лет [57]. Результаты этого исследования позволяют рассматривать в/в форму позаконазола как препарат выбора для стартовой терапии ИА.

Терапевтический лекарственный мониторинг

Несмотря на то что позаконазол применяется уже более 15 лет и результаты исследований показали четкую взаимосвязь между его концентрацией и клинической эффективностью при использовании для профилактики или терапии ИГИ [58], до сих пор ведутся споры о минимальной концентрации препарата, гарантирующей эффективность.

Текущие рекомендации для равновесных концентраций позаконазола (C_{ss} (концентрация в равновесном

состоянии) или C_{avg}) устанавливают целевой уровень ≥ 700 нг/мл для профилактики [48, 59] и 1000 нг/мл для терапии ИГИ [59–61], однако отдельные авторы считают необходимым достижение ≥ 1250 нг/мл для эффективности на уровне примерно 75 % [53, 60]. Т. Willemann и соавт. показали отсутствие дополнительной пользы в плане повышения эффективности при увеличении концентрации позаконазола 4800 нг/мл [62]. Недавно проведенный метаанализ продемонстрировал, что базальная концентрация позаконазола 500 нг/мл может быть достаточной для обеспечения эффективной профилактики и снижения дозозависимой токсичности [63]. Верхний токсический предел концентрации в плазме был установлен на уровне 3750 нг/мл в рамках исследований III фазы [38], однако с практической точки зрения его роль оставляет вопросы из-за отсутствия четкой взаимосвязи частоты нежелательных явлений и концентрации позаконазола в плазме.

В целом рутинный терапевтический лекарственный мониторинг рекомендуется в случае терапии спасения (особенно при выделении умеренно резистентных к позаконазолу патогенов и труднодоступных локализациях инфекции), использования СПП и в определенных клинических обстоятельствах, например при гипоальбуминемии, множественной сопутствующей терапии, желудочно-кишечных симптомах, использовании ингибиторов протонной помпы и других известных факторах риска снижения концентрации позаконазола [64, 65].

Переносимость внутривенной формы

На сегодняшний день не выявлено четкой взаимосвязи между показателями системного воздействия позаконазола и токсичностью [38, 61]. В целом раствор для в/в введения не имеет принципиальных различий по переносимости с пероральными формами препарата. У 447 пациентов с гематологическими заболеваниями, получавших в/в позаконазол, частота связанных с лечением нарушений функции печени составляла ≤ 2 %, что было аналогично показателям для СПП, несмотря на значимо более высокое системное воздействие [37, 38]. В большинстве исследований не было обнаружено корреляции системного воздействия позаконазола с возникновением гепатотоксичности [66–68]. У 343 пациентов с гематологическими заболеваниями, получавших таблетку или в/в форму позаконазола, было показано, что концентрация $>1,83$ мг/л коррелирует с гепатотоксичностью III–IV степеней, но это не было подтверждено при логистическом регрессионном анализе [52].

Нет данных о повышенном риске кардиотоксичности у гематологических пациентов, получающих пероральную или в/в форму позаконазола. Более того, частота возникновения связанного с лечением удлинения интервала QT оказалась несколько ниже для этих 2 новых лекарственных форм (≤ 1 %) [37].

Внутривенное введение позаконазола не рекомендуется пациентам с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью из-за ожидаемого накопления в почках вспомогательной субстанции — сульфобутилового эфира- β -циклодекстрина. Однако из опыта применения вориконазола, также содержащего сульфобутиловый эфир- β -циклодекстрина, известно, что польза от эффективной терапии может перевешивать риск, связанный с накоплением сульфобутилового эфира- β -циклодекстрина. В связи с этим следует отдельно оценивать каждую клиническую ситуацию [69, 70].

Лекарственные взаимодействия

В отношении лекарственных взаимодействий авторы рекомендуют читателям ознакомиться с инструкцией по применению препарата. Тем не менее следует напомнить о противопоказанных комбинациях при использовании позаконазола, которые включают алкалоиды спорыньи, субстраты CYP3A4 (терфенадин, атемизол, цизаприд, пимозид, хинидин, галофантрин), ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (симвастатин, ловастатин, аторвастатин). Подчеркнем, что в/в форма лишена ключевых взаимодействий, которые обуславливали проблемы с фармакокинетикой СПП позаконазола при совместном приеме с препаратами, влияющими на pH в просвете желудка, включая ингибиторы протонной помпы, антагонисты H_2 -рецепторов и антациды, а также на моторику желудка (метоклопрамид) [7, 8].

Позиционирование внутривенной формы позаконазола

Создание раствора для в/в введения имело цель быстрого и стабильного обеспечения достаточных концентраций позаконазола в плазме, а также возможности использования у пациентов, неспособных принимать пероральные препараты (интубация, поражение желудочно-кишечного тракта и др.) [7, 71]. Это имеет непосредственное значение в случае как профилактики ИГИ, так и терапии инвазивных микозов. С учетом значения в/в формы позаконазола для профилактики ИГИ у пациентов с ОМЛ/МДС и после алло-ТГСК не менее важной считается терапия инвазивных микозов.

Несмотря на то что, согласно последним рекомендациям, препаратами 1-й линии для лечения инвазивного кандидоза являются эхинокандины [72], а для лечения ИА — вориконазол или изавуконазол [47], позаконазол играет важную роль при рефрактерном течении ИГИ. Так, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) одобрили позаконазол в качестве препарата 2-й линии для лечения рефрактерного ИА или в случае непереносимости препаратов 1-й линии [53]. Недавно полученные данные *in vitro* позволяют предположить, что новые лекарственные формы позаконазола могут играть определенную роль при лечении инвазивного кандидоза,

вызванного штаммами *C. albicans* «дикого» типа [73] и, что наиболее важно, *C. krusei* [74].

Очень важно, что позаконазол обладает достаточной противогрибковой активностью против возбудителей мукормикоза, подобно амфотерицину В и изавуконазолу [75], что было показано в ряде серий клинических случаев, в которых отмечена эффективность в/в или пероральной форм позаконазола [76, 77]. В/в форма позаконазола рекомендована для лечения мукормикоза при токсичности или неэффективности липидных форм амфотерицина В [75].

Высокие дозы позаконазола были эффективны при лечении азолрезистентного или рефрактерного ИА и мукормикоза с последующим переходом на пероральную терапию при условии строгого мониторинга концентраций и нежелательных явлений [78]. Поскольку позаконазол плохо проникает в спинномозговую жидкость и головной мозг, он может быть не самым подходящим препаратом при подозрении на поражение центральной нервной системы при диссеминированном ИА [79, 80]. Тем не менее есть данные об успешной терапии грибкового поражения центральной нервной системы позаконазолом [81, 82].

Позаконазол активен *in vitro* в отношении *Scedosporium apiospermum* и других *Scedosporium* spp. и рекомендуется в качестве альтернативной терапии [83]. Кроме этого, он показал эффективность на уровне 48 % при терапии фузариоза, в связи с чем получил одобрение на применение в качестве препарата 2-й линии [84, 85]. Отметим, что позаконазол применялся для терапии ИГИ, вызванных *Paecilomyces variotii* [86]. Позаконазол также одобрен для терапии других реже встречающихся ИГИ, включая фузариоз, хромобластомикоз, мицетому и кокцидиоидомикоз, которые не отвечают на терапию амфотерицином В, итраконазолом или флуконазолом соответственно, или в случае плохой их переносимости [8].

Согласно текущим версиям рекомендаций, приведенных в табл. 3, позаконазол имеет наивысший уровень рекомендаций для **профилактики ИГИ** у пациентов при длительной нейтропении в фазе индукции ремиссии при ОМЛ/МДС, а также у пациентов после алло-ТГСК, в частности при развитии тяжелой РТПХ. В целом необходимо отметить согласованность позиций авторов различных рекомендаций, что указывает на однозначно важную роль позаконазола в профилактике ИГИ у пациентов группы высокого риска в онкогематологии.

Приведем данные нескольких практических рекомендаций по **терапии ИГИ** (рефрактерное течение), прежде всего ИА и мукормикоза.

В рекомендациях IDSA (2016) по диагностике и лечению аспергиллеза при рефрактерном или прогрессирующем течении в качестве терапии спасения авторы присвоили позаконазолу сильную рекомендацию с умеренным уровнем доказательности данных [46]. Такая же сила рекомендации и уровень доказательно-

сти были присвоены позаконазолу в качестве препарата 3-й линии при хроническом аспергиллезе легких. При аллергическом бронхолегочном аспергиллезе позаконазол позиционируется в качестве альтернативной терапии со слабой силой рекомендации и низким уровнем доказательности данных.

В Европейских (ESCMID-ECMM-ERS) рекомендациях (2017) по диагностике и лечению инфекций, вызванных грибами рода *Aspergillus*, более развернуто представлено место позаконазола при терапии ИА [47]. В частности, в случае природной или вторичной резистентности возбудителя позаконазол получил уровень доказательности ВП при выделении *Aspergillus terreus*, ВП при выделении *Aspergillus niger* complex и СП в случае обнаружения резистентного к вориконазолу штамма (>2 мг/мл) в комбинации с эхинокандином. При рефрактерном процессе позаконазол получил уровень доказательности ВП, при хроническом легочном аспергиллезе с прогрессированием заболевания — ВП. Однако при аспергиллезе внелегочной локализации в качестве терапии 1-й линии позаконазолу был присвоен уровень доказательности ДП в случае поражения центральной нервной системы и СП при локализации процесса в синусах.

В рекомендациях ECIL (2017) по лечению инвазивного кандидоза, аспергиллеза и мукормикоза у пациентов с лейкозами и ТГСК позаконазолу был присвоен уровень доказательности ВП в качестве препарата для терапии спасения при ИА [88]. При инвазивном мукормикозе для терапии 1-й линии препарат получил уровень доказательности СП, однако при терапии спасения и для поддерживающей терапии ему были присвоены уровни ВП и ВП соответственно.

В Глобальных рекомендациях по диагностике и терапии мукормикоза (2019) в качестве препарата 1-й линии позаконазол получил уровень доказательности ВП для таблетированной или в/в формы и СП для СПП [75]. При терапии спасения авторы рекомендаций однозначно отдают предпочтение в качестве препаратов выбора в/в и таблетированной формам позаконазола (сильная рекомендация), но в отношении СПП указывают на слабую рекомендацию для ее применения в связи с особенностями фармакокинетики этой лекарственной формы.

В рекомендациях по терапии ИГИ у пациентов с онкологическими заболеваниями Рабочей группы по инфекционным заболеваниям (AGIHO) Немецкого общества гематологии и онкологии (DGHO) (2020) при ИА в качестве препарата 1-й линии позаконазол получил уровень доказательности СП в связи со слабой доказательной базой, в то время как в качестве препарата 2-й линии, а также для терапии спасения был выбран уровень доказательности ВП [89]. При мукормикозе в качестве препарата 1-й линии позаконазол получил уровень доказательности ВП, но ему был присвоен высокий уровень доказательности АП при использовании в качестве препарата 2-й линии,

Таблица 3. Позаконазол для профилактики ИГИ у онкогематологических пациентов в текущих версиях практических рекомендаций
Table 3. Posaconazole for the IFI prophylaxis in patients with hematological malignancies in the current versions of the practice guidelines

Рекомендация Recommendation	Уровень рекомендации Recommendation level
Практические рекомендации по диагностике и лечению аспергиллеза: обновление 2016 г. Американского общества инфекционистов [46] Practice Guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America (2016) [46]	
Длительная нейтропения, высокий риск Аллогенная ТГСК + РТПХ Prolonged neutropenia, high risk Allogeneic HSCT + GVHD	Сильная рекомендация/высокий уровень доказательности Strong recommendation/high evidence level
Диагностика и лечение аспергиллеза: резюме руководства ESCMID-ECMM-ERS 2017 г. [47] Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS Guideline (2017) [47]	
Острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром Acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome	AI
Аллогенная ТГСК (низкий риск инвазивного аспергиллеза) Allogeneic HSCT (low risk of invasive aspergillosis)	ВII
Аллогенная ТГСК + РТПХ Allogeneic HSCT + GVHD	AI
Европейское руководство по первичной противогрибковой профилактике у взрослых гематологических больных: резюме обновленных рекомендаций Европейской конференции по инфекциям при лейкозах (2018) [48] European Guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia (2018) [48]	
Острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром Acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome	AI
Аллогенная ТГСК: Allogeneic HSCT:	
до приживления трансплантата before engraftment	ВII
после приживления трансплантата (высокий риск РТПХ) after engraftment (high risk of GVHD)	AI
Клинические рекомендации по онкологии NCCN. Профилактика и лечение инфекций, связанных с раком (2021) [87] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections (2021) [87]	
Острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром Acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome	Категория 1 Category 1
Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT	Категория 2В Category 2В
Тяжелая РТПХ Severe GVHD	Категория 1 Category 1

Примечание. ESCMID-ECMM-ERS — Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням/Европейская конфедерация по медицинской микологии/Европейское респираторное общество; NCCN — Национальная сеть по борьбе с раком.

Note. ESCMID-ECMM-ERS — European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases/European Confederation for Medical Mycology/European Respiratory Society; NCCN — National Comprehensive Cancer Network.

а также для терапии спасения. Следует отметить, что в данном документе позаконазол с уровнем доказательности ВIII был рекомендован для терапии криптококкового менингоэнцефалита, а также с уровнем доказательности ВIII для альтернативной терапии фузариоза. При сседоспориозе, вызванном *Scedosporium apiospermum*, авторы рекомендуют применение вориконазола или позаконазола в комбинации с хирургической санацией (ВIII).

Заключение

Внутривенная лекарственная форма позаконазола — незаменимая опция для профилактики и терапии ИГИ у разных категорий пациентов. Пока она разре-

шена для применения только у пациентов в возрасте 18 лет и старше. Уверенное достижение высоких и стабильных концентрацией в плазме кардинальным образом отличает в/в форму от СПП и в некоторых ситуациях от таблетки позаконазола. Одним из наиболее ценных применений в/в формы является терапия 1-й линии тяжелых ИГИ, что в настоящее время не входит в число показаний, одобренных официальными регуляторными органами. К ним, прежде всего, относятся тяжелые мицелиальные микозы, вызванные *Aspergillus* spp. и мукормицетами. Нет сомнений, что позаконазол займет место в терапии ИА в качестве препарата 1-й линии по результатам крупного сравнительного исследования с вориконазолом, в котором позаконазол

продемонстрировал сравнимую эффективность при меньшем риске гепатотоксичности и лекарственных взаимодействий [57]. Безусловно, профилактика пока остается приоритетным показанием и в этом случае в/в форма может быть незаменимой у пациентов, которые не могут принимать пероральные формы препарата или у которых есть состояния, ставящие под сомнение возможность достижения адекватных концентраций при приеме *per os*. Именно обеспечение бо-

лее стабильных концентраций в сыворотке и системного воздействия в целом может в большинстве случаев нивелировать необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга, что не всегда доступно в рутинной практике. Все эти факторы в сочетании с хорошим профилем безопасности и низким риском лекарственных взаимодействий могут быть решающими при выборе между существующими триазолами при профилактике и терапии ИГИ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bongomin F., Gago S., Oladele R. et al. Global and multi-national prevalence of fungal diseases – estimate precision. *J Fungi (Basel)* 2017;3(4):57. DOI: 10.3390/jof3040057.
- Chang Y.L., Yu S.J., Heitman J. et al. New facets of antifungal therapy. *Virulence* 2017;8(2):222–36. DOI: 10.1080/21505594.2016.1257457.
- Enoch D.A., Yang H., Aliyu S.H., Micallef C. The Changing epidemiology of invasive fungal infections. *Methods Mol Biol* 2017;1508:17–65. DOI: 10.1007/978-1-4939-6515-1_2.
- Wall G., Lopez-Ribot J.L. Current antimycotics, new prospects, and future approaches to antifungal therapy. *Antibiot (Basel)* 2020;9(8):445. DOI: 10.3390/antibiotics9080445.
- Odds F., Brown D., Gow N. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends Microbiol* 2003;11(6):272–9. DOI: 10.1016/s0966-842x(03)00117-3.
- Hof H. A new, broad-spectrum azole antifungal: posaconazole – mechanisms of action and resistance, spectrum of activity. *Mycoses* 2006;49(Suppl 1):2–6. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2006.01295.x.
- Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Ноксafil®. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. [State Register of Medicinal Products. Instructions for the medical use of the drug Noxafil®. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. (In Russ.)].
- European Medicines Agency. Noxafil. EPAR. Product information. ANNEX I summary of product characteristics. 2020. Available at: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/noxafil-epar-product-information_en.pdf.
- U.S. FDA. Noxafil instruction. 2015. Available at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205053s11bl.pdf. Accessed 15 January, 2022.
- Keating G.M. Posaconazole. *Drugs* 2005;65(11):1553–67. DOI: 10.2165/00003495-200565110-00007.
- Li Y., Theuretzbacher U., Clancy C.J. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of posaconazole. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(6):379–96. DOI: 10.2165/11319340-000000000-00000.
- Chen L., Krekels E., Verweij P.E. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole. *Drugs* 2020;80(7):671–95. DOI: 10.1007/s40265-020-01306-y.
- Климко Н.Н. Позаконазол – новый азольный антимикотик широкого спектра для профилактики и лечения инвазивных микозов. Вопросы современной педиатрии 2008;7(2):93–100. [Klimko N.N. Posaconazole – new azole broad-spectrum antifungal agent for prevention and treatment of invasive mycoses. *Voprosy sovremennoy pediatrii* = Questions of Modern Pediatrics 2008;7(2):93–100. (In Russ.)].
- Веселов А.В. Таблетированная форма позаконазола: клиническая фармакология и актуальные данные практического применения в онкогематологии. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2020;22(2):96–117. [Veselov A.V. The tablet formulation of posaconazole: clinical pharmacology and the use in patients with hematologic malignancies. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2020;22(2):96–117. (In Russ.)] DOI: 10.36488/cmac.2020.2.96-117.
- Schiller D.S., Fung H.B. Posaconazole: an extended-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Ther* 2007;29(9):1826–86. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.09.015.
- Noxafil. EPAR-scientific discussion. London (UK): European Medicines Agency 2005. 1–37. Available at: www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/noxafil-epar-scientific-discussion_en.pdf. Accessed 15 January, 2022.
- Xiao L., Madison V., Chau A.S. et al. Three-dimensional models of wild-type and mutated forms of cytochrome P450 14α-sterol demethylases from *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans* provide insights into posaconazole binding. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(2):568–74. DOI: 10.1128/AAC.48.2.568-574.2004.
- Ghannoum M., Rice L. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin Microbiol* 1999;12(4):501–17. DOI: 10.1128/CMR.12.4.501.
- Whaley S.G., Berkow E.L., Rybak J.M. et al. Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-albicans *Candida* species. *Front Microbiol* 2016;7:2173. DOI: 10.3389/fmicb.2016.02173.
- Sabatelli F., Patel R., Mann P.A. et al. *In vitro* activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(6):2009–15. DOI: 10.1128/AAC.00163-06.
- Sun Q.N., Fothergill A.W., McCarthy D.I. et al. *In vitro* activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(5):1581–82. DOI: 10.1128/AAC.46.5.1581-1582.2002.
- Shaukat A., Ansari N.A., Wali W.A. et al. Experience of treating *Candida auris* cases at a general hospital in the state of Qatar. *IDCases* 2021;23:e01007. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e01007.
- Pfaller M.A., Messer S.A., Boyken L. et al. Global trends in the antifungal susceptibility of *Cryptococcus neoformans* (1990 to 2004). *J Clin Microbiol* 2005;43(5):2163–7. DOI: 10.1128/JCM.43.5.2163-2167.2005.
- Diekema D.J., Messer S.A., Hollis R.J. et al. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol* 2003;41(8):3623–6. DOI: 10.1128/JCM.41.8.3623-3626.2003.
- Riat A., Plojoux J., Gindro K. et al. Azole resistance of environmental and clinical *Aspergillus fumigatus* isolates from Switzerland. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62(4):e02088–17. DOI: 10.1128/AAC.02088-17.
- Perlin D.S., Rautemaa-Richardson R., Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis* 2017;17(12):e383–92. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30316-X.
- Ullmann A.J., Lipton J.H., Vesole D.H. et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356(4):335–47. DOI: 10.1056/NEJMoa061098.

28. Sanglard D. Emerging threats in antifungal-resistant fungal pathogens. *Front Med Lausanne* 2016;3:1–10. DOI: 10.3389/fmed.2016.00011.
29. Li X., Brown N., Chau A.S. et al. Changes in susceptibility to posaconazole in clinical isolates of *Candida albicans*. *J Antimicrob Chemother* 2003;53(1):74–80. DOI: 10.1093/jac/dkh027.
30. Munayyer H.K., Mann P.A., Chau A.S. et al. Posaconazole is a potent inhibitor of sterol 14 α -demethylation in yeasts and molds. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(10):3690–6. DOI: 10.1128/AAC.48.10.3690-3696.2004.
31. Groll A.H., Walsh T.J. Posaconazole: clinical pharmacology and potential for management of fungal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005;3(4):467–87. DOI: 10.1586/14787210.3.4.467.
32. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Определение резистентности *Candida* spp. к антифунгальным препаратам системного действия эпсилотрическим методом (Е-тест) с учетом видо-специфических особенностей кандид. *Журнал инфектологии* 2015;7(3):91–102. [Bagirova N.S., Dmitrieva N.V. Determination of resistance *Candida* spp. to antifungal agents with systemic action epsilometric method (E-test) with the species-specific characteristics of *Candida*. *Zhurnal infektologii* 2015;7(3):91–102. (In Russ.)]. DOI: 10.22625/2072-6732-2015-7-3-91-102.
33. Klyasova G., Malchikova A., Maschan M. et al. *In vitro* activity of echinocandins and azoles against *Candida* spp. isolated from hematological and non-hematological patients in 11 centers of Russia. *Proceedings of the 8th Trends in Medical Mycology, Belgrade, Serbia, October 6–9, 2017. Mycoses* 2017;60(Suppl. 2):65.
34. Guarascio A.J., Slain D. Review of the new delayed-release oral tablet and intravenous dosage forms of posaconazole. *Pharmacotherapy* 2015;35(2):208–9. DOI: 10.1002/phar.1533.
35. Oh J., Kang C.I., Kim S.H. et al. Antifungal prophylaxis with posaconazole tablet and oral suspension in patients with haematologic malignancy: Therapeutic drug monitoring, efficacy and risk factors for the suboptimal level. *Mycoses* 2020; 63(1):89–94. DOI: 10.1111/myc.13020.
36. Kersemaekers W.M., van Iersel T., Nassander U. et al. Pharmacokinetics and safety study of posaconazole intravenous solution administered peripherally to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(2):1246–51. DOI: 10.1128/aac.04223-14.
37. Cornely O.A., Robertson M.N., Haider S. et al. Pharmacokinetics and safety results from the Phase 3 randomized, open-label, study of intravenous posaconazole in patients at risk of invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(12):3406–13. DOI: 10.1093/jac/dkx263.
38. Cornely O.A., Duarte R.F., Haider S. et al. Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(3):718–26. DOI: 10.1093/jac/dkv380.
39. Cornely O.A., Maertens J., Winston D.J. et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356(4):348–59. DOI: 10.1056/NEJMoa0610.
40. Duarte R., Lopez-Jimenez J., Cornely O. et al. Phase 1b study of new posaconazole tablet for the prevention of invasive fungal infections in high-risk patients with neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5758–65. DOI: 10.1128/AAC.03050-14.
41. Maertens J., Cornely O., Ullmann A. et al. Phase 1B study of the pharmacokinetics and safety of posaconazole intravenous solution in patients at risk for invasive fungal disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(7):3610–7. DOI: 10.1128/AAC.02686-13.
42. Gubbins P.O., Krishna G., Sansone-Parsons A. et al. Pharmacokinetics and safety of oral posaconazole in neutropenic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(6):1993–9. DOI: 10.1128/aac.00157-06.
43. Sime F.B., Byrne C.J., Parker S. et al. Population pharmacokinetics of total and unbound concentrations of intravenous posaconazole in adult critically ill patients. *Crit Care* 2019;23(1):205. DOI: 10.1186/s13054-019-2483-9.
44. Ullmann A., Cornely O., Burchardt A. et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(2):658–66. DOI: 10.1128/AAC.50.2.658-666.2006.
45. Cornely O.A., Ullmann A.J. Numbers needed to treat with posaconazole prophylaxis to prevent invasive fungal infection and death. *Clin Infect Dis* 2008;46(10):1626–7. DOI: 10.1086/587177.
46. Patterson T.F., Thompson G.R., Denning D.W. et al. Executive summary: practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63(4):433–42. DOI: 10.1093/cid/ciw444.
47. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arkan-Akdagli S. et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl 1):e1–38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
48. Maertens J.A., Girmenia C., Brüggemann R.J. et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(12):3221–30. DOI: 10.1093/jac/dky286.
49. Wong T.Y., Loo Y.S., Veettil S.K. et al. Efficacy and safety of posaconazole for the prevention of invasive fungal infections in immunocompromised patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Sci Rep* 2020;10(1):14575. DOI: 10.1038/s41598-020-71571-0.
50. Wang J., Zhou M., Xu J.Y. et al. Comparison of antifungal prophylaxis drugs in patients with hematological disease or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Network Open* 2020;3(10):e2017652. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17652.
51. Heimann S.M., Penack O., Heinz W.J. et al. Intravenous and tablet formulation of posaconazole in antifungal therapy and prophylaxis: a retrospective, non-interventional, multicenter analysis of hematological patients treated in tertiary-care hospitals. *Int J Infect Dis* 2019;83:130–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.04.006.
52. Tverdek F.P., Heo S.T., Aitken S.L. et al. Real-life assessment of the safety and effectiveness of the new tablet and intravenous formulations of posaconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections via analysis of 343 courses. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(8):e00188–17. DOI: 10.1128/AAC.00188-17.
53. Walsh T.J., Raad I., Patterson T.F. et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44(1):2–12. DOI: 10.1086/508774.
54. Zhang S., He Y., Jiang E. et al. Efficacy and safety of posaconazole in hematopoietic stem cell transplantation patients with invasive fungal disease. *Future Microbiol* 2017;12(15):1371–9. DOI: 10.2217/fmb-2017-0131.
55. Zhang S., Zhang P., Wang Z. et al. Posaconazole oral suspension as salvage therapy for invasive fungal disease in patients with hematological diseases. *Future Microbiol* 2019;14(6):477–88. DOI: 10.2217/fmb-2018-0344.
56. Jeong J., Haywood P., Shanmuganathan N. et al. Safety, clinical effectiveness and trough plasma concentrations of intravenous posaconazole in patients with haematological malignancies and/or undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: off-trial experience. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(12):3540–7. DOI: 10.1093/jac/dkw322.
57. Maertens J.A., Rahav G., Lee D.G. et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*

- 2021;397(10273):499–509.
DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00219-1.
58. Van Der Elst K.C.M., Brouwers C.H.S., Van Der Heuvel E.R. et al. Subtherapeutic posaconazole exposure and treatment outcome in patients with invasive fungal disease. *Ther Drug Monit* 2015;37(6):766–71.
DOI: 10.1097/FTD.0000000000000235.
59. Ashbee H.R., Barnes R.A., Johnson E.M. et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(5):1162–76. DOI: 10.1093/jac/dkt508.
60. Dolton M.J., Ray J.E., Marriott D. et al. Posaconazole exposure-response relationship: evaluating the utility of therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(6):2806–13.
DOI: 10.1128/AAC.05900-11.
61. Jang S.H., Colangelo P.M., Gobburu J.V.S. Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88(1):115–9.
DOI: 10.1038/clpt.2010.64.
62. Willeman T., Tonini J., Garnaud C. et al. Refining the therapeutic range of posaconazole and isavuconazole for efficient therapeutic drug monitoring using a bioassay approach. *Fundam Clin Pharmacol* 2020;34(2):279–87.
DOI: 10.1111/fcp.12507.
63. Chen L., Wang Y., Zhang T. et al. Utility of posaconazole therapeutic drug monitoring and assessment of plasma concentration threshold for effective prophylaxis of invasive fungal infections: a meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):155.
DOI: 10.1186/s12879-018-3055-3.
64. Dekkers B.G.J., Bakker M., van der Elst K.C.M. et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole: an update. *Curr Fungal Infect Rep* 2016;10(2):51–61.
DOI: 10.1007/s12281-016-0255-4.
65. Elkayal O., Spriet I., Uytendaele A. et al. A population pharmacokinetic modeling and simulation study of posaconazole oral suspension in immunocompromised pediatric patients: a short communication. *Ther Drug Monit* 2021;43(4):512–8.
DOI: 10.1097/FTD.0000000000000877.
66. Pettit N.N., Miceli M.H., Rivera C.G. et al. Multicentre study of posaconazole delayed-release tablet serum level and association with hepatotoxicity and QTc prolongation. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(8):2355–8.
DOI: 10.1093/jac/dkx122.
67. Nickless J.R., Bridger K.E., Vora S.B., Brothers A.W. Evaluation of intravenous posaconazole dosing and pharmacokinetic target attainment in pediatric patients. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019;8(4):365–7. DOI: 10.1093/jpids/piy094.
68. DiPippo A.J., Rausch C.R., Kontoyannis D.P. Tolerability of isavuconazole after posaconazole toxicity in leukaemia patients. *Mycoses* 2019;62(1):81–6.
DOI: 10.1111/myc.12851.
69. Kim S.H., Kwon J.C., Park C. et al. Therapeutic drug monitoring and safety of intravenous voriconazole formulated with sulfobutylether β -cyclodextrin in haematological patients with renal impairment. *Mycoses* 2016;59(10):644–51. DOI: 10.1111/myc.12517.
70. Kiser T.H., Fish D.N., Aquilante C.L. et al. Evaluation of sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2015;19(1):32.
DOI: 10.1186/s13054-015-0753-8.
71. McKeage K. Posaconazole: a review of the gastro-resistant tablet and intravenous solution in invasive fungal infections. *Drugs* 2015;75(4):397–406.
DOI: 10.1007/s40265-015-0348-3.
72. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R. et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):e1–50.
DOI: 10.1093/cid/civ933.
73. Beredaki M.I., Arendrup M.C., Andes D. et al. The role of new posaconazole formulations in the treatment of *Candida albicans* infections: data from an *in vitro* pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Antimicrob Agent Chemother* 2021;65(4):e01292–20.
DOI: 10.1128/AAC.01292-20.
74. Beredaki M.I., Arendrup M.C., Mouton J.W., Meletiadis J. *In-vitro* pharmacokinetic/pharmacodynamic model data suggest a potential role of new formulations of posaconazole against *Candida krusei* but not *Candida glabrata* infections. *Int J Antimicrob Agents* 2021;57(3):106291.
DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106291.
75. Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D. et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* 2019;19(12):E405–21.
DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
76. Vehreschild J.J., Birtel A., Vehreschild M.J. et al. Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports. *Crit Rev Microbiol* 2013;39(3):310–44.
DOI: 10.3109/1040841X.2012.711741.
77. Groll A.H., Schrey D. The current role of posaconazole in managing zygomycosis. *Curr Fungal Infect Rep* 2011;5(1):29–33.
DOI: 10.1007/s12281-010-0042-6.
78. Schauwvlieghe A., Buil J.B., Verweij P.E. et al. High-dose posaconazole for azole-resistant aspergillosis and other difficult-to-treat mould infections. *Mycoses* 2020;63(2):122–30.
DOI: 10.1111/myc.13028.
79. Nett J.E., Andes D.R. Antifungal agents. *Infect Clin North Am* 2016;30(1):51–83.
DOI: 10.1016/j.idc.2015.10.012.
80. Reinwald M., Uharek L., Lampe D. et al. Limited penetration of posaconazole into cerebrospinal fluid in an allogeneic stem cell recipient with invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transpl* 2009;44(4):269–70.
DOI: 10.1038/bmt.2009.17.
81. Ashley E.D. Antifungal drugs: special problems treating central nervous system infections. *J Fungi (Basel)* 2019;5(4):97.
DOI: 10.3390/jof5040097.
82. Pitisuttithum P., Negroni R., Graybill J.R. et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(4):745–55.
DOI: 10.1093/jac/dki288.
83. Clark N.M., Grim S.A., Lynch J.P. Posaconazole: use in the prophylaxis and treatment of fungal infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36(5):767–85.
DOI: 10.1055/s-0035-1562902.
84. Raad I.I., Hachem R.Y., Herbrecht R. et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis* 2006;42(10):1398–403. DOI: 10.1086/503425.
85. Herbrecht R., Kessler R., Kravanja C., et al. Successful treatment of *Fusarium proliferatum* pneumonia with posaconazole in a lung transplant recipient. *J Heart Lung Transpl* 2004;23(12):1451–4.
DOI: 10.1016/j.healun.2003.09.033.
86. Sprute R., Salmanton-García J., Sal E. et al. Characterization and outcome of invasive infections due to *Paecilomyces variotii*: analysis of patients from the FungiScope® registry and literature reports. *J Antimicrob Chemother* 2020;76(3):765–74. DOI: 10.1093/jac/dkaa481.
87. NCCN Guidelines. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. 2021. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf. Accessed January 14, 2021.
88. Tissot F., Agrawal S., Pagano L. et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102(3):433–44. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900.
89. Ruhnke M., Cornely O., Schmidt-Hieber M. et al. Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients-revised 2019 recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Mycoses* 2020;63(7):653–82.
DOI: 10.1111/myc.13082.

Вклад авторов

А.В. Веселов, Н.Н. Климко: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.V. Veselov, N.N. Klimko: review of publications on the article topic, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Веселов / A.V. Veselov: <https://orcid.org/0000-0003-4683-1566>

Н.Н. Климко / N.N. Klimko: <https://orcid.org/0000-0001-6095-7531>

Конфликт интересов. Данная статья подготовлена при научной поддержке компании ООО «МСД Фармасьютикалс». В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании ООО «МСД Фармасьютикалс».

Conflict of interest. This article was prepared with MSD Pharmaceuticals scientific support. The article expresses the position of the author, which may differ from MSD Pharmaceuticals position.