

Новые лекарственные формы позаконазола: краткий клинико-фармакологический обзор

А. В. Веселов

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Позаконазол является триазолом второго поколения с широким спектром активности, который впервые появился на рынке в 2005 г. в виде суспензии для перорального приема. Несмотря на ряд успехов, достигнутых в рамках проведенных клинических исследований, проблемы, связанные как с особенностями фармакокинетики пероральной суспензии, так и с невозможностью приема внутрь препарата у отдельных пациентов, привели к понятным ограничениям использования позаконазола в клинической практике. В период с 2013 по 2014 гг. в странах Европы и в США были одобрены для применения новая таблетированная форма позаконазола и его раствор для внутривенного введения. Появление таблетки с улучшенными фармакокинетическими

параметрами, а также внутривенной формы препарата для применения как в рамках ступенчатой терапии, так и у пациентов, в силу тех или иных причин не имеющих возможности принимать позаконазол внутрь, в значимой степени оказало положительное влияние на проблему выбора антимикотиков для терапии и профилактики инвазивных грибковых инфекций. На настоящий момент новые лекарственные формы позаконазола не зарегистрированы на территории РФ, однако представляется целесообразным ознакомить практикующих врачей с их клинико-фармакологическими характеристиками.

Ключевые слова: азолы, антимикотики, инвазивные микозы, позаконазол, фармакокинетика, фармакодинамика.

New Drug Formulations of Posaconazole: Brief Clinical Pharmacology Review

A. V. Veselov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Posaconazole is a second generation triazole with a broad spectrum of activity, which first appeared on the market in 2005 in the form of a suspension for oral administration. Despite some progress made in the framework of clinical trials, the problems associated with both the features of the pharmacokinetics of an oral suspension, and with the inability to take drug *per os* in individual patients, led to the obvious limitations of the use of posaconazole in clinical practice. In the period from 2013 to 2014 in Europe and the US new tablet formulation of posaconazole and a solution for intravenous administration have

been approved for the use. The emergence of tablets with improved pharmacokinetic parameters, as well as the intravenous form of the drug with the ability to use both in the stepdown approach, and in patients who due to various reasons has no possibility to take posaconazole *per os*, made a great positive impact on the antifungals selection problem for the treatment and prevention of invasive fungal infections. At the moment, new formulations of posaconazole is not registered in the Russian Federation, however, it seems appropriate to familiarize practitioners with their clinical-pharmacological characteristics.

Key words: azoles, antifungals, invasive fungal infections, posaconazole, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

Контактный адрес:

Александр Валерьевич Веселов

Эл почта: Alex.veselov@antibiotic.ru

Введение

Проблема терапии *инвазивных грибковых инфекций* (ИГИ) в достаточно большом проценте случаев осложняется особенностями выбора тех или иных *антимикотиков* (АМ) для терапии различных клинических форм ИГИ, что может быть связано как с возбудителем и особенностями течения самого заболевания, так и с имеющимися ограничениями и недостатками существующих АМ. В этой ситуации мы можем столкнуться с не всегда подходящим профилем *фармакокинетики* (ФК), с проблемной активностью препарата *in vitro*, недостаточно надежным профилем безопасности, а также с ограничениями, обусловленными доступными на рынке лекарственными формами конкретного АМ. В этой связи достаточно показательным примером может быть такой препарат как позаконазол.

Позаконазол — противогрибковый препарат из группы триазолов, является структурным аналогом итраконазола, однако в отличие от других азолов, в частности итраконазола и вориконазола, помимо высокой активности в отношении грибов рода *Candida* и *Aspergillus*, он активен и против грибов класса *Mucormycetes*, что выгодно отличает его по спектру активности от большинства существующих АМ [1–5]. Позаконазол активно используется в терапии и для профилактики грибковых инфекций, начиная с 2005 г., когда он впервые был зарегистрирован в странах Евросоюза (ЕС) под торговым названием Ноксафил®. В США и России препарат был зарегистрирован в 2006 и 2007 гг. соответственно (рис. 1). До 2013 г. позаконазол был представлен только *суспензией для перорального приема* (СПП), что делало невозможным его использование у отдельных групп пациентов по целому ряду причин: начиная от невозможности приема больным препаратом внутрь, заканчивая некоторыми особенностями ФК позаконазола в данной лекарственной форме.

Несмотря на то что клинические исследования с СПП позаконазола, а также проведенные постмаркетинговые исследования показали эффективность

и безопасность применения этой лекарственной формы, как по зарегистрированным показаниям, так и вне них в качестве препарата «спасения», однако есть указания на возможность возникновения прорывных ИГИ на фоне его субтерапевтических концентраций и, что наиболее важно, это может быть причиной неэффективности терапии позаконазолом. Именно особенности ФК СПП, а также фоновые заболевания и сопутствующая терапия являются причинами вариабельной биодоступности позаконазола, а отсутствие других лекарственных форм его долгое время было значимым лимитирующим фактором широкого применения. Особенно это касается формы для внутривенного введения позаконазола, что, наряду со стабильной формой для приема внутрь, могло бы стать основой для успешной «ступенчатой» терапии тяжелых ИГИ [6–8].

В ноябре 2013 г. *Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США* (FDA) и в феврале 2014 г. *Европейское агентство по лекарственным средствам* (ЕМЕА) одобрили новую лекарственную форму позаконазола в виде таблетки с замедленным высвобождением препарата (далее — «таблетка» или «таблетированная форма»). В сравнении с СПП таблетированная форма обладает более стабильными показателями ФК. Однако необходимо отметить, что в случае, если таблетка разломана или разжевана пациентом, она теряет свою структурную целостность, что может быть проблемой у пациентов с нарушением глотания. В марте 2014 г. FDA, а в июле 2014 г. ЕМЕА одобрили форму позаконазола для внутривенного введения, что в значимой степени решило вопрос ограничения пероральных форм препарата с возможностью быстрого достижения терапевтических концентраций. Тем не менее, в РФ до настоящего времени в распоряжении практических врачей имеется только СПП позаконазола, и, учитывая ее ФК, *фармадинамику* (ФД) и фармакоэкономические показатели, она далека по большинству позиций от категории идеальных АМ для терапии тяжелых ИГИ [3–5].

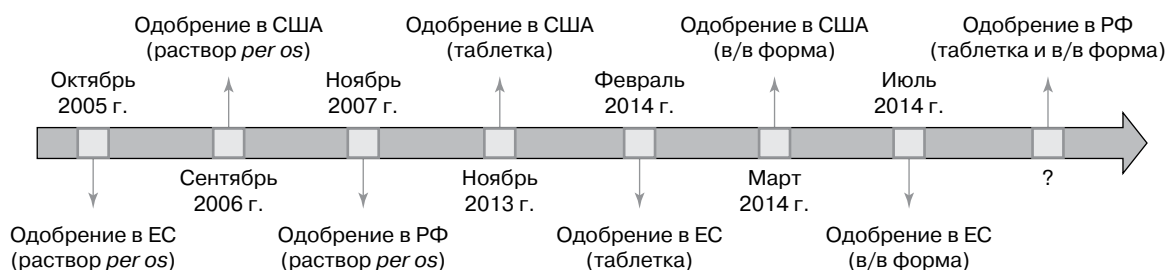


Рис. 1. Этапы регистрации различных лекарственных форм позаконазола на основных мировых рынках.

В данном обзоре будут ограниченно приведены данные по клинической фармакологии и результатам практического применения СПП позаконазола, что достаточно подробно описано в ряде существующих обзорных работ [1, 9], при этом акцент будет сделан на клинико-фармакологическую характеристику новых лекарственных форм позаконазола.

Общая характеристика позаконазола

Позаконазол (SCH56592, 4-[4-[4-[4-[(3R,5R)-5-(2,4-дифторфенил)тетрагидро-5-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-3-фуранил]метокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2-[(1S,2S)-1-этил-2-гидроксипропил]-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-один) с эмпирической формулой $C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$, обладающий молекулярной массой 700,8, был открыт в качестве потенциально активного метаболита соединения SCH51048, который представлял из себя новый триазол с широким спектром действия, получен в Исследовательском институте компании Шеринг-Плау (Schering-Plough Research Institute [SPRI]). SCH51048 показал активность *in vitro* и на животных моделях в отношении таких возбудителей ИГИ как *Coccidioides immitis*, *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces dermatitidis* и *Candida krusei*. Работы по созданию лекарственной формы препарата для проведения I фазы исследований привели к появлению целого ряда вариантов пероральной формы препарата, которые были изучены у собак. Ни одна из исследованных форм не смогла показать способность создавать достаточные концентрации в плазме после приема SCH51048 внутрь, что в частности

объяснялось крайне низкой растворимостью соединения ($<0,05$ мкг/мл). В процессе оценки эффективности и ФК SCH51048 у животных были получены данные о существовании нескольких активных метаболитов, в связи с чем были проведены дальнейшие исследования по поиску наиболее подходящего соединения. Результатом этих попыток стало открытие позаконазола (SCH56592) с приемлемым профилем ФК и показателями активности *in vitro*, которые значимо превосходили таковые как исходного соединения SCH51048, так и большинства существующих на тот момент АМ. Как уже упоминалось, позаконазол структурно напоминает итраконазол, при этом расширение спектра активности позаконазола было реализовано за счет замещения атома хлора атомом фтора и диоксоланового кольца фурановым кольцом (рис. 2), а трехэтапный процесс синтеза с последующей микронизацией позволили улучшить показатель растворимости исходного соединения [8, 10–16].

Механизм действия и фармакодинамика позаконазола

Как и все АМ из группы триазолов позаконазол реализует свою активность за счет блокады синтеза эргостерола в мембране грибковой клетки (подавление активности P450 (CYP)-зависимого фермента ланостерол-14 α -деметилазы (CYP51), препятствуя переходу ланостерола в эргостерол, что приводит к нарушению ее структуры и функции. Как и итраконазол, а также вориконазол, он демонстрирует фунгицидную активность в отношении отдельных

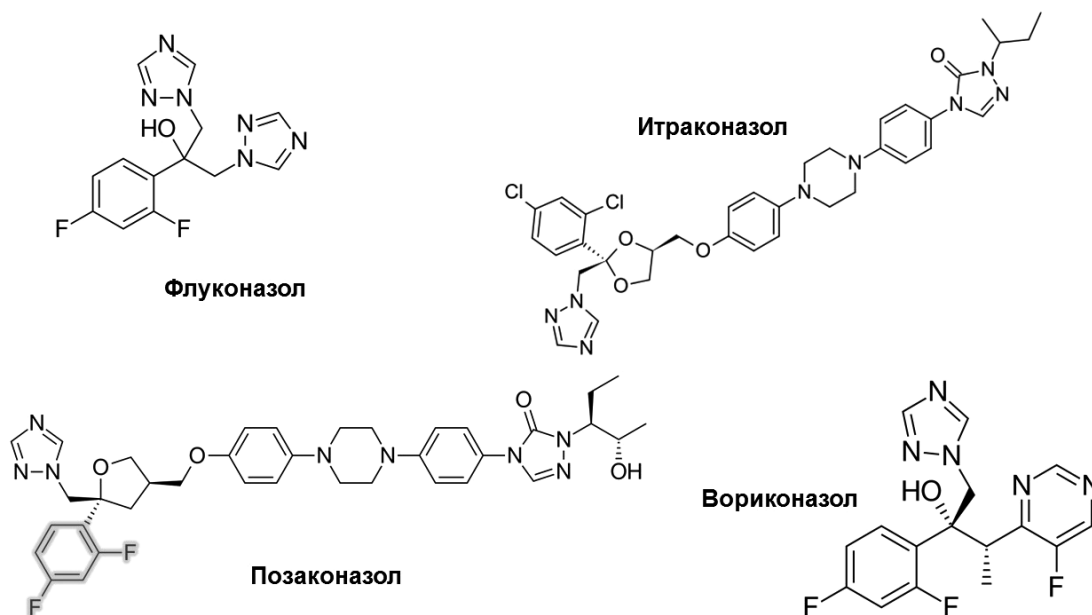


Рис. 2. Химическая структура триазолов.

Таблица 1. *In vitro* активность (МПК₉₀, мг/л) триазолов в отношении основных возбудителей ИГИ (адаптировано из [1])

Возбудители ИГИ	Флуконазол	Итраконазол	Вориконазол	Позаконазол
<i>Candidia</i> spp.				
<i>C. albicans</i>	2	0,05–0,5	0,06	0,13–0,25
<i>C. glabrata</i>	32–128	1–4	1	1–2
<i>C. parapsilosis</i>	1–2	0,12–0,25	0,06	0,06–0,13
<i>C. tropicalis</i>	1–16	0,12–1	2	0,12–1
<i>C. krusei</i>	>64	0,5–1	1	0,5
<i>Aspergillus</i> spp.				
<i>A. fumigatus</i>	–	2	0,5	0,5
<i>A. flavus</i>	–	1	1	0,5
<i>A. niger</i>	–	2	2	1
<i>A. terreus</i>	–	0,5	1	0,25
Другие мицелиальные грибы				
<i>Fusarium</i> spp.	–	>8	>8	≥8
<i>Rhizopus</i> spp.	–	–	–	2
<i>Mucor</i> spp.	–	–	–	1

возбудителей, однако против большинства представителей *Candida* spp. позаконазол обладает фунгистатическим действием, в то время как против *Aspergillus* spp. и мукормицет отмечается его фунгицидная активность. Именно в отношении мукормицет позаконазол обладает наиболее сильной активностью в сравнении с другими триазолами, а показатели МПК для грибов рода *Candida* и *Aspergillus* примерно сопоставимы с таковыми у вориконазола [1, 17, 18].

Отдельные данные говорят о том, что позаконазол накапливается в мембранах грибковых клеток, где он персистирует в субклеточной локализации фермента-мишени в течение длительного времени после снижения концентрации препарата в сыворотке, что приводит к длительному ингибированию CYP51 и, в конечном итоге, к гибели клетки. В сравнении с другими триазолами позаконазол обладает более широким спектром активности, включая *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *C. immitis* и *Fonsecaea pedrosoi*, а также *Fusarium* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. и *Rhizopus* spp.

К настоящему времени есть данные о появлении устойчивых к позаконазолу штаммов, в частности среди грибов рода *Candida*, включая случаи перекрестной резистентности с другими препаратами этого класса, тем не менее, это явление не распространено, в том числе и в РФ, и в подавляющем большинстве случаев наблюдается у пациентов, получавших триазолы с целью профилактики или терапии [19–23].

Возвращаясь к возбудителям мукормицетозов отметим, что позаконазол демонстрирует достаточно высокую активность в отношении *Mucorales*, при

этом показатели МПК позаконазола могут быть даже ниже таковых изавуконазола — нового триазола широкого спектра действия, который пока не зарегистрирован на территории РФ [24, 25]. В частности, в исследовании N. Wiederhold и соавт. [26] среди триазолов с активностью в отношении мицелиальных патогенов итраконазол, вориконазол и позаконазол показали высокую активность против *A. fumigatus* (диапазон МПК 0,191–0,586 мг/л), однако их активность была заметно ниже в отношении более редких видов (диапазон МПК 0,457–4,18 мг/л). Позаконазол обладал наибольшей активностью против *A. fumigatus* и *A. sydowii* (МПК 0,191 и 0,457 мг/л), с показателями МПК ниже таковых для итраконазола (0,537 и 1,26 мг/л; $p < 0,05$) и вориконазола (0,586 и 1,00 мг/л; $p < 0,05$).

На текущий момент у нас нет четких критериев интерпретации показателей при определении чувствительности к позаконазолу наиболее распространенных патогенов (табл. 1). Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) предложил критерии интерпретации при определении чувствительности к позаконазолу только для трех видов *Candida* — *C. albicans*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* (для всех трех видов: чувствительный — МПК $\leq 0,06$ и резистентный — МПК $> 0,06$ мкг/мл). Критерии интерпретации показателей чувствительности для мицелиальных грибов, включая *Aspergillus* spp., в настоящее время предложены EUCAST только в отношении *A. fumigatus* и *A. terreus* (для обоих видов: чувствительный — МПК $\leq 0,12$ и резистентный МПК $> 0,25$ мкг/мл), в то время как эпидемиологические пограничные значения (ECOFF) на текущий момент опреде-

лены для *A. fumigatus* и *A. terreus* (0,25 мг/л) также и для *A. flavus*, *A. nidulans* и *A. niger* (0,5 мг/л) [27, 28].

Фармакокинетика позаконазола

Две основные причины применительно к ФК СПП позаконазола, достаточно много обсуждавшейся до этого [29], которые обусловили необходимость поиска новых лекарственных форм, включают: (1) существенную вариабельность параметров ФК, что связано с увеличением биодоступности при снижении pH в просвете желудка, а также при приеме вместе с пищей с высоким содержанием жиров (по некоторым данным, высококалорийной пищи в целом) и с газированными напитками; (2) насыщающая абсорбция препарата, что, в частности, было показано в исследовании у здоровых добровольцев: при применении СПП в дозе 400 мг каждые 12 часов или 200 мг каждые 6 часов имело место увеличение биодоступности на 98 и 220% соответственно, в сравнении с однократной дозой, равной 800 мг [30–33]. Позволим себе не останавливаться более подробно на ФК СПП и перейдем к характеристике новых лекарственных форм.

Таблетированная форма

Новая таблетированная форма с замедленным высвобождением позаконазола была разработана на основе pH-зависимого полимерного матрикса с помощью технологии высокотемпературной экструзии. Данная таблетированная форма теряет свою структурную однородность при ее разламывании, разрезании или разжевывании, поэтому должна приниматься только целиком в исходном виде. Исследования I фазы обнаружили более стабильные показатели абсорбции и биодоступности, которые не зависели от приема пищи [3–5, 34], в отличие от СПП. Именно лежащий в основе таблетки позаконазола pH-зависимый полимерный матрикс обеспечивает возможность ее приема независимо от приема пищи и/или питательных добавок.

У здоровых добровольцев были проведены исследования, в которых оценивалась ФК и безопасность однократного и многократного дозирования таблетированной формы позаконазола (200 и 400 мг в сутки). Полученные результаты показали значимо более высокие показатели системного воздействия препарата с меньшей вариабельностью ФК в сравнении с СПП, что было отмечено как при приеме натощак, так и вместе с пищей, которая оказывала незначительное влияние на показатели абсорбции позаконазола. Более того, исследования с многократным дозированием препарата показали, что таблетированная форма позаконазола может при-

меняться для профилактики ИГИ при приеме препарата один раз в сутки [34, 35]. В исследованиях была отмечена дозозависимая абсорбция таблетки позаконазола и у здоровых добровольцев, которые принимали однократную дозу, равную 300 мг. Показатели воздействия препарата были выше в сочетании с пищей с высоким содержанием жиров, чем при приеме натощак. Тем не менее, таблетка позаконазола может приниматься независимо от приема пищи [3–5].

Было проведено исследование Ib фазы у 51 пациента с *острым миелолейкозом* (ОМЛ) и *миелодиспластическим синдромом* (МДС) с целью определения дозы, одобренной в настоящее время таблетированной формы позаконазола, в котором было две когорты пациентов, получавших 200 и 300 мг препарата, с приемом два раза в сутки в первый день и с последующим однократным приемом в сутки. Это было международное открытое исследование у взрослых пациентов с ОМЛ или МДС, которым проводилась химиотерапия для индукции ремиссии и где имела место (или ожидалась) длительная нейтропения (абсолютное число нейтрофилов $\leq 500/\text{мм}^3$ в течение >7 дней), у которых был высокий риск развития ИГИ [36]. Одной из основных целей исследования было определить дозу позаконазола, которая бы обеспечивала показатели воздействия препарата в плазме в соответствии с предопределенным диапазоном значений, среди которых усредненная концентрация при равновесном состоянии ($C_{\text{avg, ss}}$) была ≥ 500 и ≤ 2500 нг/мл или площадь под фармакокинетической кривой в период от 0 до 24 часов (ПФК_{0-24}) $\geq 12\,000$ и $\leq 59\,000$ нг \times ч/мл у $\geq 90\%$ пациентов, с когортным средним показателем $C_{\text{avg, ss}} \geq 1200$ нг/мл. В группе пациентов, получавших 300 мг в сутки, 97% участников достигли минимальную целевую концентрацию ≥ 500 нг/мл к 8 дню, при этом только 79% пациентов в группе 200 мг в сутки смогли достигнуть указанную конечную точку. Параметры ФК таблетки позаконазола в дозе 200 или 300 мг один раз в сутки (два раза в сутки в первый день), которые принимались натощак, показали, что целевой показатель ($C_{\text{avg, ss}} \geq 1200$ нг/мл) был достигнут при приеме 300 мг (3 таблетки по 100 мг) один раз в сутки и указанная доза была выбрана для применения в последующих исследованиях III фазы. Равновесное состояние в целом достигалось в промежутке между 6 и 8 днем, и в группе с дозой 300 мг целевой показатель ($C_{\text{avg, ss}} \geq 500$ нг/мл) достигался после приема двух доз у большинства пациентов, при равновесном состоянии всех пациентов. В группе 300 мг максимальный целевой показатель ($C_{\text{avg, ss}} \geq 2500$ нг/мл) был достигнут только у одного пациента, у которого

среднее значение $C_{avg,ss}$ составило 2680 нг/мл [36]. В связи с этим доза, равная 300 мг, была выбрана для последующего исследования III фазы.

Результаты исследования III фазы [37], которое стало продолжением исследования Ib фазы, и где оценивались целевые усредненные равновесные концентрации у 210 пациентов с ОМЛ или МДС или у пациентов с *трансплантацией кроветворных стволовых клеток* (ТКСК), показали четкую корреляцию показателей C_{avg} и остаточных концентраций позаконазола ($R^2=0,92$), что указывает на дозозависимую ФК препарата. Таблетки позаконазола принимались независимо от приема пищи в течение 28 дней с predetermined нижней и верхней границами для $C_{avg} \geq 500$ и < 3750 нг/мл. Результаты этого исследования стали опорными для регистрации таблетированной формы позаконазола, которые в последующем были объединены с существующими данными в отношении СПП [3–5]. Позаконазол в дозе 300 мг один раз в сутки достиг целевых показателей при равновесном состоянии у 96% пациентов, при этом только один (0,5%) пациент не достиг нижней границы $C_{avg} \geq 500$ нг/мл и семь (4%) пациентов превысили верхнюю границу 3750 нг/мл. Показатели C_{avg} варьировали от ≥ 500 до < 2500 нг/мл у 81% пациентов и от ≥ 2500 до < 3750 у 15% испытуемых. Средний показатель C_{avg} позаконазола строго коррелировал со средней базальной концентрацией (C_{min}). В анализе, сравнивающем средние показатели C_{avg} среди исследований, параметры воздействия позаконазола на фоне приема таблетированной формы в дозе 300 мг один раз в сутки (два раза в сутки в первый день) в целом были выше, но приближались к таковым при применении СПП в дозе 200 мг три или четыре раза в сутки.

Относительно недавно были опубликованы окончательные результаты исследования III фазы таблетированной формы позаконазола у пациентов с нейтропенией после химиотерапии в связи с онкогематологическими заболеваниями или у реципиентов ТКСК, находящихся на профилактике в связи с *реакцией «трансплантат против хозяина»* (РТПХ) [38]. Пациенты получали позаконазол (таблетки) в дозе 300 мг один раз в сутки (два раза в сутки в первый день) общей продолжительностью до 28 дней независимо от приема пищи. У пациентов во время терапии еженедельно проводилось взятие образцов крови для оценки базальных показателей ФК препарата, а в отдельной подгруппе пациентов взятие образцов осуществлялось в 1-й и 8-й дни. В общей сложности 210 пациентов получили терапию позаконазолом в дозе 300 мг один раз в сутки (два раза в первый день) в виде таблетиро-

ванной формы. Среди пациентов, у которых была возможность оценки C_{min} ($n=186$), равновесное среднее значение C_{min} составило 1720 нг/мл (от 210 до 9140). У $\geq 90\%$ пациентов равновесные показатели C_{min} были > 700 нг/мл, при этом только у 5% пациентов они составили менее 500 нг/мл. Только у одного пациента ($< 1\%$) имело место развитие ИГИ. Наиболее частыми *нежелательными явлениями* (НЯ) были тошнота (11%) и диарея (8%), однако не было отмечено увеличения частоты НЯ при более высоких показателях системного воздействия.

Данные по ФК исследований I и III фазы показали варьирование равновесных средних показателей C_{avg} новой таблетированной формы позаконазола в пределах 1460–2151 нг/мл при приеме 300 мг в сутки после дозирования два раза в сутки в первый день. Данные концентрации значимо превышали таковые, отмеченные в исследованиях III фазы СПП позаконазола в дозе 200 мг три раза в сутки — 582–1131 нг/мл. Несравнительный анализ данных указывает на то, что таблетированная форма позаконазола обеспечивает более предсказуемый профиль ФК с большими показателями системного воздействия препарата. Отметим, что имеющаяся на рынке форма выпуска позаконазола в виде таблетки с нагрузкой 100 мг потребует приема нескольких таблеток для соответствия зарегистрированным схемам дозирования препарата [3–5, 39].

В отличие от СПП всасывание таблетированной формы позаконазола не зависит от подавляющей желудочную секрецию терапии. При сравнении значений $PFK_{0-\infty}$ для таблетки позаконазола, принимаемой раздельно (42 406 нг \times ч/мл) или вместе с антацидом (42 468 нг \times ч/мл), ранитидином (39 287 нг \times ч/мл) или эзомепразолом (41 547 нг \times ч/мл), не было отмечено различий в достигаемых концентрациях препарата. Помимо этого, средние геометрические отношения составили 1,06 (90% ДИ 0,90–1,26), 0,97 (90% ДИ 0,84–1,12) и 1,01 (90% ДИ 0,87–1,17) при совместном применении позаконазола с антацидом, ранитидином и эзомепразолом соответственно. Также не было отмечено изменений абсорбции позаконазола при совместном применении с метоклопрамидом — препаратом, который усиливает моторику желудка. В связи с этим, согласно заявлению производителя, не требуется коррекции доз таблетированной формы позаконазола при совместном применении с данными препаратами [40, 41].

Результаты ретроспективного одноцентрового исследования показали, что у пациентов, имеющих большую массу тела и страдающих диареей, имеется наиболее высокая вероятность создания низких концентраций позаконазола при его приеме в виде таблетированной формы. Усредненные

базальные концентрации у пациентов с диарей составили $0,65 \pm 0,08$ мкг/мл vs. $1,31 \pm 0,13$ мкг/мл ($p=0,002$), а у пациентов с массой тела ≥ 90 кг они были в пределах $0,74 \pm 0,09$ мкг/мл, в сравнении с $1,32 \pm 0,14$ мкг/мл у пациентов с массой тела менее 90 кг [42].

В одном из проспективных исследований ФК [43] было оценено влияние присутствия у пациента мукозита на показатели системного воздействия позаконазола в популяции онкогематологических пациентов, включая реципиентов ТКСК, получающих профилактику позаконазолом в виде СПП или таблетированной формы. Медиана усредненной плазменной концентрации позаконазола составила $0,26$ ($0,17-0,43$), $0,67$ ($0,27-1,38$) и $1,08$ ($0,96-1,38$) мг/л для СПП у пациентов с ТКСК, СПП у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и таблетированной формы у пациентов с ТКСК соответственно. Наиболее высокая остаточная плазменная концентрация позаконазола была отмечена при применении СПП препарата, когда уровень концентрации цитруллина в плазме был выше 10 мкмоль/л, в сравнении со значениями ниже 10 мкмоль/л ($p<0,001$), в то время как для таблетированной формы показатели плазменной концентрации позаконазола оставались стабильно высокими при уровнях цитруллина в плазме ниже или выше 10 мкмоль/л ($p=0,64$). А. Pham и соавт. [44] сравнили сывороточные концентрации позаконазола при применении СПП и таблетированной формы у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, и где было четко показано, что у пациентов, получавших таблетированную форму со значимо большей вероятностью достигались концентрации позаконазола $0,7$ мкг/мл, чем у получавших СПП: ОШ $7,97$ [95 ДИ; $3,75-16,93$], $p<0,0001$, при этом показатели концентрации у пациентов, получавших препараты, подавляющие секрецию, имевших РТПХ с поражением желудочно-кишечного тракта, мукозит или диарею, не отличались от таковых у пациентов, не имевших указанные состояния.

Раствор для внутривенного введения

Международное открытое исследование Ib фазы ранжирования доз внутривенной формы позаконазола было проведено у пациентов с нейтропенией на фоне ОМЛ/МДС [45]. Позаконазол вводился в течение 90 минут через *центральный венозный катетер* (ЦВК), так как при введении в периферическую вену это сопровождалось высокой частотой развития тромбоза [46]. Данное исследование было разработано с целью оценки безопасности внутривенной формы позаконазола, а также для изучения показателей ФК и эффективности на основа-

нии частоты возникновения прорывных ИГИ. На начальном этапе была проведена оценка безопасности и переносимости однократной внутривенной дозы позаконазола 200 мг ($n=10$) в сравнении с плацебо ($n=11$). Далее 21 пациент вошел в контрольную когорту с однократным введением плацебо, 21 пациент получал 200 мг в сутки 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 доз. В когортах с многократным введением в первый день позаконазол применялся два раза в сутки (нагрузочная доза). Пациенты в когорте с однократным введением получали СПП позаконазола в дозе 400 мг два раза в сутки во 2–7-й дни с оценкой на 14-й день. После оценки безопасности в данной когорте исследование должно было быть продолжено в когортах с многократным введением препарата. Пациенты переводились на прием СПП позаконазола в дозе 400 мг два раза в сутки в 15–28-й дни с оценкой на 35-й день. Все внутривенные введения осуществлялись через ЦВК продолжительностью 90 минут. Одной из основных целей данного исследования был выбор дозы позаконазола для дальнейших исследований III фазы. В каждой когорте были гипотетические терапевтические целевые показатели ФК, а также целевые показатели безопасности. В частности, для того, чтобы перейти к части исследования с когортой пациентов, получающих 300 мг (множественные дозы), в когорте пациентов, получавших 200 мг, ни у одного пациента не должны были быть получены показатели равновесной плазменной C_{avg} , равной 3750 нг/мл или выше, или равновесные показатели ПФК, равные 90 000 нг×ч/мл или выше. Предопределенный ФК показатель системного воздействия составил для C_{avg} 500–2500 нг/мл у $\geq 90\%$ пациентов. Данные целевые значения были достигнуты у 94% пациентов в группе внутривенной терапии в дозе 200 мг и у 95% пациентов в группе внутривенной терапии в дозе 300 мг. Специфический средний показатель системного воздействия (средняя равновесная C_{avg} 1200 нг/мл) был почти достигнут в когорте внутривенной терапии в дозе 200 мг (1180 нг/мл) и превысил целевое значение в когорте 300 мг (1430 нг/мл).

Позаконазол внутривенно в дозе 300 мг один раз в сутки приводил к достижению адекватного равновесного системного воздействия в многоцентровом исследовании III фазы у 237 пациентов с нейтропенией на фоне ОМЛ/МДС или у пациентов, которым была проведена ТКСК [47]. Позаконазол внутривенно в дозе 300 мг один раз в сутки применялся в течение 4–13 дней (два раза в сутки в первый день) с последующим переходом на прием поза-

коназола в виде СПП в дозе 400 мг два раза в сутки или 200 мг три раза в сутки с общей продолжительностью терапии 28 дней. Целевые показатели $C_{avg,ss}$ (≥ 500 и ≤ 2500 нг/мл) были достигнуты у 46 из 49 доступных для оценки пациентов (94%), которые получали внутривенную форму препарата в течение ≥ 10 дней. При равновесном состоянии средний показатель C_{avg} позаконазола составил 1500 нг/мл, а C_{min} была равна 1090 нг/мл. Однако показатели системного воздействия позаконазола были ниже при использовании СПП, чем внутривенной формы препарата.

Следует отметить, что в новой форме позаконазола для внутривенного применения в качестве растворителя используется *сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина* (SBECD), который в том числе используется при приготовлении внутривенных форм других триазолов — итраконазола и вориконазола. Соединения циклодекстринов представляют собой циклические структуры на основе углеводов, которые могут включать липофильные агенты с образованием водорастворимых дисперсий [48]. При внутривенном введении циклодекстрины выводятся через почки, и, хотя для некоторых из них описаны случаи развития вакуолизации почечных канальцев при исследовании на животных моделях, нет четко подтвержденных случаев развития циклодекстрин-ассоциированной нефропатии при применении у человека внутривенных форм итраконазола (гидроксипропил- β -циклодекстрин) или вориконазола (SBECD). Как и в отношении вориконазола, инструкция для внутривенной формы позаконазола указывает на необходимость отказа от ее применения у пациентов со среднетяжелой или тяжелой почечной недостаточностью (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин), за исключением ситуаций, когда ожидаемая польза от терапии перевешивает возможные риски [3–5]. Необходимость создания комплекса активной молекулы позаконазола с транспортной субстанцией была подтверждена рядом исследований, в одном из которых было показано, что создание комплексов на основе 2,6-ди-О-метил- β -циклодекстрина (DM- β -CD) может быть предпочтительнее использования простого β -циклодекстрина, так как растворимость и стабильность первого примерно в 9 раз превышает таковые для β -циклодекстрина. Комплексы с применением обоих компонентов сопровождалось сохранением высоких показателей активности *in vitro* [49].

Необходимо упомянуть и одно из ранних, досрочно завершившихся исследований I фазы формы позаконазола для внутривенного введения, в которое было включено 72 пациента, проведенное как двухэтапное исследование с использованием

нарастающих однократных доз или многократных доз [50]. Пациенты получали позаконазол в виде периферических инфузий в течение 30 минут. После введения однократной дозы 50–300 мг средние показатели ПФК_{0–∞} позаконазола находились в пределах от 4890 до 46400 нг×ч/мл. Хотя применение внутривенной формы позаконазола показало несколько большее, чем просто дозозависимое увеличение концентраций препарата, это в основном было отмечено при применении меньших, чем рекомендованные, клинических доз (≤ 200 мг). В рамках анализа безопасности часть пациентов получали плацебо или внутривенный раствор, содержащий только SBECD. В первой части анализа безопасности (однократная доза) у 40% пациентов было отмечено как минимум одно НЯ. Реакции в месте введения препарата имели место у 2 (22%) из 9 пациентов, получавших только SBECD, отсутствовали у пациентов на терапии плацебо и были отмечены у 7 (16%) из 45 пациентов, получавших позаконазол. Во второй части анализа (многократные дозы) реакции в месте введения препарата имели место у 3 (33%) из 9 пациентов, получавших только SBECD, у 1 (25%) из 4 пациентов на терапии плацебо и были отмечены у 4 (80%) из 5 пациентов, получавших позаконазол, при этом у 3 (60%) из 5 пациентов последней группы было зафиксировано развитие тромбоза. Исследование было досрочно прекращено в связи с плохой переносимостью исследуемой формы позаконазола при ее введении в периферическую вену в течение 30 минут. Это исследование стало причиной поиска оптимального пути введения позаконазола, о чем уже было сказано выше.

В табл. 2 приведены показания, дозы и показатели ФК различных лекарственных форм позаконазола, полученные у здоровых добровольцев, представленные в сообщениях ряда авторов.

Данные клинических исследований

Терапевтическая эффективность непосредственно таблетированной формы и раствора для внутривенного введения позаконазола не оценивалась напрямую в клинических исследованиях, в связи с чем в основе принятия решения о регистрации новых лекарственных форм препарата лежали данные по эффективности СПП позаконазола, а также улучшенный профиль ФК. Показания для применения позаконазола в целом могут быть разделены на две категории — профилактика и терапия.

Профилактика

Применительно к использованию позаконазола для профилактики следует упомянуть несколько

Таблица 2. Зарегистрированные показания и дозы (ЕМЕА), а также показатели ФК различных лекарственных форм позаконазола (здоровые добровольцы) [4, 36, 45, 50]

Показания к применению позаконазола	Пероральная суспензия	Таблетка с замедленным высвобождением	Внутривенный раствор
Дозы позаконазола			
Рефрактерная ИГИ/ непереносимость терапии первой линии	200 мг 4 р/сут, 400 мг 2 р/сут вместе с пищей	300 мг 2 р/сут нагрузочная доза в первый день, далее 300 мг 1 р/сут	300 мг 2 р/сут нагрузочная доза в первый день, далее 300 мг 1 р/сут
Орофарингеальный кандидоз	200 мг нагрузочная доза в первый день, далее 100 мг 1 р/сут вместе с пищей	–	–
Профилактика ИГИ	200 мг 3 р/сут вместе с пищей	300 мг 2 р/сут нагрузочная доза в первый день, далее 300 мг 1 р/сут	300 мг 2 р/сут нагрузочная доза в первый день, далее 300 мг 1 р/сут
Показатели ФК			
Объем распределения, л	1774	394 (294–583)	261
T_{max} , ч	3	4–5	90 мин (конец инфузии)
Связывание с белками, %	98	98	98
$t_{1/2}$, ч	35 (20–66)	29 (26–31)	27
Выведение, %	ЖКТ – 77 Почки – 14	ЖКТ – 77 Почки – 14	ЖКТ – 77 Почки – 14
Время достижения равновесного состояния, дни	7–10	6	6
Зависимость от приема пищи	Увеличение C_{max} (330%) и ПФК (360%) при приеме вместе с пищей с высоким содержанием жиров	Увеличение C_{max} (51%) и ПФК (16%) при приеме вместе с пищей с высоким содержанием жиров	Не применимо

опорных исследований III фазы, которые позволили позаконазолу занять свою нишу в профилактике ИГИ.

А. Ullmann и соавт. проведено сравнение эффективности позаконазола и флуконазола для предупреждения ИГИ в рамках многоцентрового, рандомизированного, двойного-слепого исследования [51, 52]. Было включено 600 пациентов с ТКСК и РТПХ или получающих высокоактивную иммуносупрессивную терапию, которые были рандомизированы в одну из групп терапии продолжительностью 16 недель. Одна когорта пациентов получала позаконазол в дозе 200 мг три раза в сутки с капсулами плацебо один раз в сутки, в то время как вторая когорта получала флуконазол в дозе 400 мг один раз в сутки в виде инкапсулированных таблеток и плацебо в виде СПП три раза в сутки. Позаконазол показал, что он как минимум не хуже (non-inferior) флуконазола в предупреждении случаев ИГИ (5,3 и 9%) и при этом ожидаемо превосходил флуконазол в отношении аспергиллеза (2,3 и 7%). Имела место одинаковая частота НЯ (36 и 38%) и частота случаев прекращения терапии в связи с НЯ (34 и 38%) среди указанных когорт пациентов.

О. Cornely и соавт. провели исследование, в котором сравнили эффективность позаконазола с флуконазолом и итраконазолом для профилактики ИГИ у пациентов, получающих терапию в связи с онкогематологическим заболеванием, и у которых ожидалась нейтропения [54]. В исследование было рандомизировано 602 пациента, которые получали позаконазол 200 мг три раза в сутки в виде СПП или один из альтернативных азолов – флуконазол в дозе 400 мг один раз в сутки или итраконазол 200 мг два раза в сутки общей продолжительностью до 12 недель. Выбор флуконазола и итраконазола основывался на мнении врача-исследователя. Позаконазол продемонстрировал преимущество в предупреждении ИГИ над группами сравнения (частота ИГИ 2 и 8% соответственно), при этом среднее время до наступления эпизода ИГИ было выше в группе позаконазола (41 и 25 дней соответственно). В группе позаконазола имели место более низкие показатели летальности во время терапии – 16 и 22% соответственно. Профили переносимости препаратов были сопоставимы.

В одном из ретроспективных исследований была обнаружена большая частота смены профилактического режима в группе микафунгина в сравнении

с группой позаконазола среди 121 пациента с ОМЛ, большинство из которых получали стандартный режим терапии на основе даунорубицина и цитарабина («7+3»). Основной причиной смены профилактической терапии было подозрение на ИГИ — 1 из 6 vs. 10 из 13 ($p < 0,001$) в группе позаконазола и микафунгина соответственно [55].

К настоящему времени есть данные, указывающие на то, что таблетированная форма позаконазола превосходит флуконазол и итраконазол в отношении показателей стоимость-эффективность при использовании с целью профилактики ИГИ у пациентов с нейтропенией на фоне ОМЛ или МДС, что в частности было показано в исследовании R. Samaga и соавт., где применение таблеток позаконазола обусловило вероятность снижения затрат, связанных с терапией ИГИ, на уровне 75,5% в сравнении с флуконазолом и итраконазолом [56]. Противоположные результаты были получены в исследовании C. Solano и соавт. [57], где было проведено сравнение профилактики с использованием вориконазола и позаконазола с помощью модели принятия решений в гипотетической когорте из 1000 пациентов с аллогенной ТКСК. Было обнаружено, что терапия вориконазолом сопровождалась меньшим числом случаев прорывных ИГИ (вориконазол — 36, позаконазол — 60), меньшим числом случаев смерти в связи с прорывными ИГИ (вориконазол — 24, позаконазол — 33) и, как следствие, меньшими экономическими затратами в сравнении с позаконазолом для первичной профилактики у пациентов с алло-ТКСК в период до 180 дней после трансплантации.

Терапия

Эффективность СПП позаконазола для терапии ИГИ у пациентов с их рефрактерным течением или при непереносимости другой терапии оценивалась в двух проспективных, открытых, многоцентровых исследованиях. Исследование, проведенное T. Walsh и соавт. [58], было основано на сравнении проспективно полученных данных с ретроспективными данными, в то время как исследование X. Huang и соавт. [59] было несравнительным. Основной конечной точкой оценки эффективности была частота клинического ответа, включая полный ответ (разрешение клинических признаков и симптомов, а также радиологических изменений и данных микологического исследования). Большинство пациентов имели фоновые онкогематологические заболевания. В обоих исследованиях было показано, что позаконазол в виде СПП в дозе 800 мг в сутки отдельными дозами обеспечивает эффективную терапию «спасения» при ИГИ. В между-

народном исследовании пациенты с инвазивным аспергиллезом, у которых была неэффективность или непереносимость амфотерицина В, итраконазола, вориконазола и эхинокандинов, получали позаконазол в дозе 200 мг четыре раза в сутки в первый день и затем 400 мг два раза в сутки. В модифицированной ИТТ популяции полный или частичный ответ были достигнуты у 42% ($n=107$) получавших позаконазол в сравнении с 26% ($n=86$) во внешней контрольной группе на основании ретроспективных данных (отношение рисков 4,06; 95% ДИ 1,5–11,04; $p=0,006$). Медиана продолжительности терапии составила 56 дней в группе позаконазола и 22 дня в контрольной группе. Совокупные показатели выживаемости составили 74 и 49% к 30 дням и 38 и 22% к концу терапии ($p=0,0003$). Анализ равновесных плазменных концентраций показал, что наибольшая частота ответа имела место при наиболее высоких показателях концентрации позаконазола в плазме [58]. Среди 59 пациентов в Китае (возраст 16–75 лет) с ИГИ, которые не отвечали на терапию амфотерицином В, итраконазолом, вориконазолом, флуконазолом или эхинокандинами, или же имели их плохую переносимость, терапия позаконазолом в дозе 400 мг два раза в сутки в течение 12 недель привела к совокупному клиническому ответу (полный и частичный) на уровне 64,4%. Исходно этиологическими агентами ИГИ были *Aspergillus* spp., *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* и *C. glabrata*, а также *Mucor* spp. [59].

Ретроспективные данные также говорят об эффективности позаконазола в качестве терапии «спасения» у пациентов с ИГИ, вызванными различными возбудителями, включая кокцидиоидомикоз, фузариоз и мукормикоз [60–62]. Так, в исследовании M. Kim и соавт. [60] у 37 взрослых пациентов с рефрактерным (у большинства пациентов имела место предшествующая терапия флуконазолом) кокцидиоидомикозом эффективность позаконазола в дозе 400 мг два раза в сутки была сравнима с таковой вориконазола. Улучшение (на основании шкалы оценки MSG или в комбинации с клинической оценкой) имело место у 75% пациентов в группе позаконазола и у 67% пациентов, получавших вориконазол, с медианой продолжительности терапии сравнения, равной 17 и 6 месяцам соответственно. Есть данные о применении позаконазола у 12 пациентов с рино-орбито-церебральным мукормикозом [18], среди которых у 8 (66,6%) имело место полное разрешение процесса с медианой периода последующего наблюдения, равной 6,5 мес. У 2 (16,6%) пациентов имелось значимое снижение интенсивности заболевания и у 2 (16,6%) при последующем наблюдении были отмечены выраженные

признаки исходной инфекции. Как и ожидалось, неконтролируемый диабет был предрасполагающим фактором риска у всех пациентов, за исключением одного. Также описан случай [63] применения позаконазола в качестве терапии «спасения» у пациентки 55 лет с рино-церебральным мукормикозом, который развился через 108 дней после трансплантации печени на фоне терапии сиролимусом. После 3 месяцев терапии позаконазолом у пациентки в течение 3 лет отсутствовали какие-либо признаки заболевания. Не было отмечено токсических проявлений, связанных с увеличением концентрации сиролимуса. Учитывая улучшенный профиль биодоступности таблетированной формы позаконазола, он может быть препаратом выбора у пациентов, у которых необходимо сохранение иммуносупрессивной терапии препаратами, метаболизм которых происходит с участием CYP3A4.

В исследовании W. Jeong и соавт. [64] сделали попытку оценить безопасность, клиническую эффективность внутривенной формы позаконазола, а также изучить остаточные концентрации позаконазола в плазме у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и/или ТКСК. В общей сложности было проведено 70 курсов внутривенной терапии, из которых 61 был использован для профилактики ИГИ с медианой продолжительности 10 дней. Не было отмечено случаев прорывных ИГИ или отмены внутривенной терапии позаконазолом. Среди 9 курсов, которые были назначены с целью терапии ИГИ с медианой продолжительности, равной 19 дням, улучшение признаков и симптомов ИГИ было отмечено в 5 случаях на момент отмены и в 6 случаях на 30-й день после прекращения терапии позаконазолом. Не было отмечено НЯ, связанных непосредственно с внутривенным введением препарата, однако 6 курсов были сокращены в связи с потенциальной токсичностью.

Орофарингеальный кандидоз. Эффективность позаконазола в сравнении с флуконазолом оценивалась у пациентов с *орофарингеальным кандидозом* (ОФК) на фоне ВИЧ-инфекции/СПИДа в рандомизированном исследовании, в которое было включено 350 пациентов [65]. Пациенты были рандомизированы в две группы терапии — позаконазолом и флуконазолом в виде СПП с приемом нагрузочной дозы, равной 200 мг в первый день и последующим приемом в дозе 100 мг в сутки каждого препарата в течение 14 дней. В конце периода терапии клинический успех (определяемый как излечение или улучшение симптоматики ОФК) был отмечен в обеих группах терапии: 91,7% в группе позаконазола и 92,5% в группе флуконазола. Через 42 дня после завершения исследования среди пациентов

с клиническим успехом частота рецидивов составила 31,5% в группе позаконазола в сравнении с 38,2% в группе флуконазола; в то же время микологическая эрадикация была значимо выше в группе позаконазола (35,6% vs. 24,2% соответственно). Профили безопасности исследуемых препаратов не имели принципиальных различий.

D. Skriest и соавт. [66] оценили эффективность терапии позаконазолом у пациентов с ОФК, рефрактерным к терапии другими азолами. В данном исследовании приняли участие пациенты с ОФК или кандидозом пищевода на фоне ВИЧ-инфекции, которые не отвечали на стандартную терапию флуконазолом или итраконазолом. Пациенты получали позаконазол в дозе 400 мг два раза в сутки в течение 3 дней с последующим приемом 400 мг один раз в сутки в течение 25 дней или же они находились в течение 28 дней на терапии 400 мг два раза в сутки. Клинический успех был отмечен у 75% из 176 пациентов, который определялся как излечение или клиническое улучшение. Через четыре недели после приема последней дозы у 74% из 80 пациентов с клиническим ответом имел место рецидив заболевания: 80% пациентов, находившихся на терапии с приемом препарата один раз в сутки, и 68% пациентов, принимавших позаконазол два раза в сутки.

Другие одобренные показания. Был проведен также ряд исследований с целью обоснования применения позаконазола при других формах ИГИ, в случае неэффективности или плохой переносимости терапии первой линии [3–5]. У 330 пациентов с различными типами ИГИ, которые не отвечали на терапию другими АМ или же у пациентов была ее плохая переносимость, включая азолы, эхинокандины и амфотерицин В, позаконазол применялся в дозе 200 мг три раза в сутки во время госпитализации или по 400 мг два раза в сутки во внебольничном периоде общей продолжительностью до одного года. В целом около 50% пациентов ответили на терапию позаконазолом со следующими показателями эффективности применительно к отдельным типам ИГИ: аспергиллез — 42%, фузариоз — 39%, хромобластомикоз или мицетома — 82%, кокцидиоидомикоз — 69%.

A. Catanzaro и соавт. [67] оценивали эффективность позаконазола у пациентов с кокцидиоидомикозом. Позаконазол применялся в дозе 400 мг один раз в сутки у 20 нелеченых пациентов с неменингеальным диссеминированным или хроническим легочным кокцидиоидомикозом. У 85% пациентов был отмечен ответ на терапию, который определялся как снижение на 50% или более балла по шкале MSG в сравнении с исходным. Подобное исследование было проведено D. Stevens и соавт. [68], где

у 15 пациентов с рефрактерным кокцидиоидомикозом применялся позаконазол в дозе 800 мг в сутки (в виде отдельных доз) продолжительностью до одного года. В конце периода терапии у 73% пациентов был отмечен ответ, при этом у 4 пациентов было полное излечение, а у 7 пациентов — частичное разрешение заболевания. Переносимость позаконазола была хорошей. Описан случай [69] применения таблетированной формы позаконазола у 65-летнего пациента с абсцессом мозга, вызванном *Aspergillus* spp., после резекции аспергилломы синуса. Поддерживающая доза, равная 300 мг каждые 24 часа, привела к созданию терапевтических концентраций в сыворотке и клинической эффективности с хорошей переносимостью терапии.

Применение позаконазола вне одобренных показаний (off-label). Позаконазол также исследовался при более редких видах ИГИ, как правило в качестве терапии спасения среди небольших когорт пациентов или в рамках отдельных случаев применения препарата. А. Restrepo и соавт. [69] сообщили о шести случаях применения позаконазола в качестве препарата спасения у пациентов с гистоплазмозом, у которых он применялся в суточной дозе 800 мг (в виде отдельных доз), при этом во всех случаях было отмечено клиническое улучшение в ответ на терапию в пределах месяца с момента начала лечения. Р. Pitisuttithum и соавт. [70] исследовали применение позаконазола у 39 пациентов с ИГИ с поражением ЦНС, при этом большинство пациентов имели рефрактерную форму заболевания (95%) или ВИЧ-инфекцию (74%). Этиологическими агентами выступали различные патогены, среди которых *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp., *Pseudallescheria boydii*, *C. immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Ramichloridium mackenziei* и др. Пациенты получали СПП позаконазола в дозе 800 мг в сутки (в виде отдельных доз) как минимум в течение месяца и при общей продолжительности до года. Клинический ответ был получен у 48% пациентов с инфекцией *Cryptococcus* spp. и у 50% пациентов с другими ИГИ. Полученные данные позволили сделать предположение об эффективности позаконазола при лечении ИГИ с локализацией в ЦНС. Описан также случай успешной терапии позаконазолом пневмонии, вызванной *Paecilomyces variotii*, после неэффективной начальной терапии вориконазолом [72].

В настоящее время проводится несколько исследований разных лекарственных форм позаконазола, в том числе изучение ФК позаконазола при его применении с целью профилактики ИГИ у пациентов с гемобластомами (NCT02805946); исследование для оценки безопасности и ФК внутривенной и перо-

ральной форм позаконазола у иммуноскомпромированных детей с нейтропенией (NCT0245234), а также исследование безопасности и эффективности позаконазола в сравнении с вориконазолом для терапии инвазивного аспергиллеза (NCT01782131) [73].

В табл. 3 представлены данные по опорным клиническим исследованиям позаконазола, более подробно описанные в тексте.

Безопасность и переносимость

Следует отметить, что в целом позаконазол хорошо переносится и обладает благоприятным профилем безопасности [74]. R. Courtney и соавт. [75] оценили переносимость СПП позаконазола в дозах, достигающих 400 мг два раза в сутки в исследовании I фазы у здоровых добровольцев. Отмеченные НЯ были незначительными по интенсивности и были представлены, в частности, утомляемостью и сухостью во рту. В последующих исследованиях, в том числе III фазы, позаконазол также показал хороший профиль безопасности с наиболее частыми НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и диарея), а также нейтропенией и повышением уровня печеночных ферментов [53, 66]. В целом профиль безопасности позаконазола сравним с таковым у других системных азолов. В объединённом анализе 18 контролируемых исследований у здоровых добровольцев и пациентов ($n=448$), получавших СПП позаконазола в дозе 50–1200 мг/сут продолжительностью до 14 дней, позаконазол в целом обладал хорошей переносимостью. Частота НЯ на фоне приема препарата составила 57% в группе позаконазола и 63% у получавших плацебо участников исследования, при этом она не зависела от дозы позаконазола. Наиболее частыми НЯ, связанными с приемом позаконазола, были головная боль (17%), сухость во рту (9%) и головокружение (6%). Терапия позаконазолом была связана с незначительным или умеренным повышением уровня печеночных ферментов и низкой вероятностью удлинения интервала QT [76]. За исключением реакций в месте введения препарата, внутривенная форма позаконазола имела незначительные различия в профиле безопасности с СПП.

Предварительные данные позволяют говорить о том, что наиболее частыми (>25% пациентов) НЯ при применении таблеток с замедленным высвобождением позаконазола являются тошнота, рвота и повышение температуры тела. Результаты исследования у здоровых добровольцев указывают на идентичный с СПП профиль безопасности, однако незначительное асимптоматическое повышение уровня печеночных ферментов может иметь место

Таблица 3. Опорные клинические исследования позаконазола

Автор, год [ссылка]	Исследуемая популяция	Основная конечная точка	Терапия	Эффективность, %	Нежелательные явления, %
Профилактика ИГИ					
Ullmann A., et al., 2007 [52]	600 пациентов с ТКСК и РТПХ	Частота вероятных или подтвержденных ИГИ	ПОЗ 200 мг 3 р/с + плацебо капсулы <i>ИЛИ</i> ФЛУ 400 мг 1 р/с + плацебо суспензии	Частота ИГИ ПОЗ – 5,3 ФЛУ – 9	ПОЗ – 36 ФЛУ – 38
Cornely O., et al., 2007 [54]	602 пациента на химиотерапии в связи с ОМЛ или МДС	Частота вероятных или подтвержденных ИГИ	ПОЗ 200 мг 3 р/с <i>ИЛИ</i> ФЛУ 400 мг 1 р/с / ИТР 200 мг 3 р/с	Частота ИГИ ПОЗ – 2 ФЛУ/ИТР – 8	ПОЗ – 52 ФЛУ/ИТР – 59
Терапия ИГИ					
Vazquez J., et al., 2007 [65]	350 пациентов с ВИЧ-инфекцией и ОФК	Клинический успех (излечение или улучшение после 28 дней)	ПОЗ 200 мг 1 р/с в 1-й день, далее 100 мг 1 р/с 13 дней <i>ИЛИ</i> ФЛУ 200 мг 1 р/с в 1-й день, далее 100 мг 1 р/с 13 дней	Клинический успех ПОЗ – 91,7 ФЛУ – 92,5	ПОЗ – 64 ФЛУ – 68
Skiest D., et al., 2007 [66]	199 пациентов с ОФК, не отвечающим на терапию азолами, или кандидозом пищевода	Клинический успех (излечение или улучшение после 28 дней)	ПОЗ 400 мг 2 р/с – 3 дня, далее 400 мг 1 р/с 25 дней <i>ИЛИ</i> ПОЗ 400 мг 2 р/с 28 дней	Клинический успех Группа 1 – 75,3 Группа 2 – 74,7	В обеих группах – 49
Huang X., et al. 2012 [59]	63 пациента с ИГИ, не отвечающими на терапию другими АМ	Совокупная частота ответа в конце периода терапии ПОЗ	ПОЗ 400 мг 2 р/с до 12 недель	Совокупный клинический ответ в конце терапии (12-я неделя) – 64,4	79

Примечание. ИТР – итраконазол; ПОЗ – позаконазол; р/с – раз в сутки; ФЛУ – флуконазол. Во всех исследованиях позаконазол применялся в виде СПП.

при использовании стандартных дозировок, в связи с чем во время терапии позаконазолом следует проводить мониторинг уровня печеночных ферментов [34, 35, 37, 39]. Результаты первых исследований указывали на минимальные проблемы с безопасностью относительно удлинения интервала QT при применении таблетированной формы позаконазола [36], однако последующие данные указали на способность таблеток позаконазола приводить к повышению уровня печеночных ферментов в дополнение к удлинению интервала QT [77]. В связи с этим у пациентов необходим контроль уровня ферментов печени и продолжительности интервала QT.

В исследовании J. Maertens и соавт. [45] совокупная частота НЯ была достаточно высокой в обеих группах при терапии с многократным внутривенным введением препарата (95 и 100%). НЯ, связанные с терапией, были чаще в когорте пациентов, получавших 300 мг позаконазола, чем в когорте с дозировкой 200 мг: 8 (33%) и 3 (14%) пациентов

соответственно. Хотя число НЯ, приведших к отмене терапии, было выше в когорте с дозировкой 300 мг – 7 (29%) и 4 (19%) пациентов, только один эпизод в когорте с дозировкой 300 мг был расценен как серьезное НЯ, связанное с терапией, при этом в когорте с дозировкой 200 мг подобные эпизоды отсутствовали. В когорте с дозировкой 300 мг наблюдался случай нарушения функции почек, и он не был расценен как связанный с исследуемой терапией. Не было отмечено связанных с терапией случаев гепатотоксичности или удлинения интервала QT. Наиболее частыми НЯ (отмечаемыми у >15% пациентов) в когорте с повторным дозированием препарата были тошнота, диарея, лихорадка, сыпь, кашель, головная боль, геморрой и гипокалиемия. Инфузионные реакции и тромбофлебит отсутствовали при введении препарата в течение 90 минут через ЦВК. В каждой когорте с повторным введением препарата было по одному случаю вероятной/подтвержденной прорывной ИГИ. В когорте с дози-

ровкой 300 мг было четыре возможных случая прорывной ИГИ. На основании полученных данных по изучению профиля безопасности и ФК показателей доза 300 мг внутривенно была выбрана для дальнейших исследований III фазы.

Лекарственные взаимодействия

Как и другие АМ из группы триазолов, позаконазол имеет ряд клинически значимых лекарственных взаимодействий [19, 78]. Как уже обсуждалось, в отличие от СПП применение таблетированной формы позаконазола не приводит к клинически значимым эффектам при совместном приеме с препаратами, влияющими на рН в просвете желудка, включая ингибиторы протонной помпы, антагонисты H_2 -рецепторов и антациды, а также на его моторику (метоклопрамид) [40]. В связи с этим не требуется коррекции доз позаконазола при совместном применении с этими препаратами [3–5]. Позаконазол является субстратом для мембранного транспортера Р-гликопротеина и ингибитором фермента СУР3А4, однако, в отличие от итраконазола и вориконазола, не оказывает влияния на другие ферменты системы цитохрома [29]. При применении позаконазола следует соблюдать соответствующие рекомендации в текущей версии инструкции по применению препарата [3–5].

Как отмечалось ранее, позаконазол подвергается метаболизму в печени путем глюкуронидации (УДФ) и является субстратом для Рgp-опосредованного эффлюкса. Индукторы глюкуронидации (УДФ), такие как рифабутин или фенитоин, были связаны со снижением максимальной концентрации и ПФК позаконазола при совместном применении с таблетированной формой позаконазола. Рифабутин приводил к снижению на 43% C_{max} и на 49% показателя ПФК, в то время как фенитоин был связан со снижением C_{max} на 41% и ПФК на 50%. Более того, позаконазол как сильный ингибитор СУР3А4 может подавлять метаболизм фенитоина и рифабутина, являющихся субстратами для СУР3А4, что может привести к созданию супратерапевтических концентраций препаратов [79–81]. Повышение концентрации фенитоина, тем не менее, не оказалось значимым при исследовании у здоровых добровольцев. Повышение концентраций индукторов УДФ может в последующем усилить метаболизм позаконазола, в связи с этим их применения вместе с позаконазолом следует избегать [3–5]. Несмотря на то что позаконазол является сильным ингибитором изофермента СУР3А4, его активность направлена исключительно на СУР3А4, с отсутствием значимого влияния на другие печеночные изоферменты системы цитохрома [81].

Достаточно важным, с клинической точки зрения, является взаимодействие позаконазола с такими иммуносупрессантами, как такролимус, циклоспорин и сиролимус [82]. Следует иметь в виду, что данные препараты часто применяются у пациентов после трансплантации. На основании имеющихся данных применения сиролимуса и позаконазола следует избегать, однако терапия такролимусом и циклоспорином возможна при условии контроля концентраций препаратов и снижения применяемых доз такролимуса и циклоспорина. С. Robinson и соавт. [83] провели одноцентровое ретроспективное исследование применения СПП позаконазола у реципиентов-трансплантатов легких, в котором одной из задач была оценка возможных взаимодействий позаконазола и такролимуса. Несмотря на применение стратегии, направленной на коррекцию доз, у 11,7% пациентов были отмечены супратерапевтические уровни такролимуса, что в пяти случаях привело к связанному с этим повышению уровня креатинина сыворотки. В ретроспективном исследовании [84] было оценено применение СПП позаконазола для первичной или вторичной профилактики у 66 пациентов, среди которых 49 (74%) получали сопутствующую терапию сиролимусом. После начала терапии позаконазолом снижение дозы сиролимуса на 55–70% потребовалось у 19 пациентов. Авторы указывают на необходимость применения *терапевтического лекарственного мониторинга* (ТЛМ) у пациентов, находящихся на терапии СПП позаконазола, что связано как с необходимостью отслеживания концентраций сиролимуса, так и на показанной в данном исследовании корреляции между плазменными концентрациями позаконазола и эффективностью его профилактического применения (частота ИГИ — 5% у пациентов, которым проводился ТЛМ). Исследования также показали, что позаконазол способен увеличивать ПФК мидазолама в 3–5 раз и увеличивать ПФК симвастатина в 5–11 раз, что требует тщательного наблюдения за пациентами, получающими данные препараты [85]. Кроме того, следует соблюдать осторожность при совместном применении антиретровирусных препаратов — атазанавира и ритонавира, так как позаконазол может приводить к повышению концентрации этих препаратов с развитием соответствующих токсических проявлений [29].

В табл. 4 представлены основные виды лекарственных взаимодействий триазолов с препаратами других фармацевтических групп.

Дозирование и способы введения

В настоящее время доступны таблетки, содержащие 100 мг препарата, которые следует принимать

Таблица 4. Основные лекарственные взаимодействия триазолов [29]

Фармацевтические группы	Флуконазол	Итраконазол	Вориконазол	Позаконазол
Алкалоиды барвинка	?	↑	↑	↑
Блокаторы Ca ²⁺ -каналов	↑	↑	↑	↑
Бусульфан	НЕТ	↑	↑	?
Мидазолам	↑	↑	↑	↑
Омепразол	НЕТ	↓ ↓ КАПС.	↑ ВОР	↓ ПОЗ
Рифампицин	↓ ФЛУ	↓ ↓ ИТР	↓ ↓ ВОР	↓ ПОЗ
Симвастатин	↑	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑
Сиролимус	↑	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑
Такролимус	↑	↑	↑ ↑	↑ ↑
Фенитоин	↑	↑	↑ ↑	↑
	↓ ↓ ФЛУ	↓ ↓ ИТР	↓ ↓ ВОР	↓ ПОЗ
Хинидин	↑	↑	↑	↑
Циклоспорин	↑	↑	↑	↑
Эверолимус	↑	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑

независимо от приема пищи, обязательно целиком, не разжевывая. Необходимо помнить о том, что таблетка и СПП позаконазола имеют различные показатели ФК и режимы дозирования, поэтому данные формы препарата не являются взаимозаменяемыми [48, 86]. Напомним, что в отличие от СПП, имеющиеся данные позволяют говорить о том, что ФК новой таблетированной формы позаконазола не подвержена влиянию pH в просвете желудка и подавляющей секрецию терапии, включая антациды, ингибиторы протонной помпы и метоклопрамид, в связи с чем коррекции доз не требуется.

Каждый флакон позаконазола для внутривенного введения содержит 300 мг/16,7 мл раствора (18 мг/мл). Исходный продукт должен храниться при температуре 2–8 °С и для приготовления дозы флакон должен быть адаптирован до комнатной температуры. Исходный объем 16,7 мл должен в асептических условиях быть перенесен в пакет или флакон со 150 мл 5% декстрозы или 0,9% раствора хлорида натрия. После смешивания препарат необходимо как можно быстрее ввести пациенту, либо оставить на хранение до 24 часов при температуре 2–8 °С. При приготовлении раствора он может быть полностью бесцветным, либо иметь желтый оттенок. Перед введением раствор должен быть визуально проверен на присутствие посторонних примесей. Внутривенное введение позаконазола должно осуществляться через ЦВК, имеющий встроенный фильтр с размерами пор 0,22 мкм. Продолжительность инфузии составляет 90 минут. В случае отсутствия ЦВК, доза может быть введена через периферический катетер с продолжительностью инфузии, равной 30 минутам, однократно, до того, как будет установлен ЦВК [3–5].

Контроль над концентрациями позаконазола и роль ТЛМ

У пациентов, получающих позаконазол в виде СПП, определение сывороточных концентраций является желательной, но не всегда выполнимой процедурой. Как уже говорилось, одним из самых главных преимуществ таблетированной формы позаконазола является ее значительно улучшенная биодоступность, в связи с чем у пациентов, скорее всего, будет меньшая вероятность недостижения целевых терапевтических концентраций, что, в свою очередь, может снизить потребность в проведении ТЛМ у таких пациентов [87–90]. Кроме того, на текущий момент нет возможности четко сформулировать показания для проведения ТЛМ у пациентов, принимающих таблетированную форму позаконазола, так как мы располагаем недостаточной информацией в отношении корреляции между клинической эффективностью и соответствующими пограничными значениями концентраций препарата. Результаты исследований Ib и III фаз и данные отдельных клинических случаев применения новой формы позаконазола позволяют предположить, что проведение ТЛМ у пациентов, принимающих таблетированную форму позаконазола, может не потребоваться, однако в определенных обстоятельствах, например у пациентов с тяжелой диареей, это может оказаться необходимым. Другой ситуацией может быть необходимость достижения и поддержания у конкретного пациента с ИГИ более высоких концентраций в крови, например у пациентов с рефрактерным инвазивным аспергиллезом, при котором, в частности, согласно рекомендациям *Британского общества по медицинской микологии (BSMM)*, необ-

ходимо проведение ТЛМ при выборе терапии позаконазолом с целью достижения максимально возможной его концентрации [91].

При низких плазменных концентрациях препарата вполне закономерным является увеличение дозы таблетированной формы позаконазола или же перевод пациента на другую лекарственную форму (внутривенно), однако данных в отношении безопасности более высоких дозировок позаконазола практически нет. В одном из сообщений у пациента с концентрацией позаконазола в плазме на уровне 9500 нг/мл имели место тошнота, слабость, костно-мышечные боли и прогрессирующая анемия как результат ошибочного назначения препарата в дозе 400 мг два раза в сутки в течение двух месяцев [92]. В другом сообщении было отмечено повышение уровня печеночных ферментов в более чем два раза (от нормальных или исходных значений) у 7 из 17 пациентов с уровнями позаконазола, превышающими 2000 нг/мл [77]. Роль создания достаточных концентраций позаконазола может быть также связана с оценкой риска появления прорывных ИГИ. Например, в исследовании N. Lerolle и соавт. [93] было показано, что у пациентов с ОМЛ, РТПХ, МДС или апластической анемией, получающих позаконазол для профилактики, наибольший риск прорывных ИГИ отмечается при сывороточных концентрациях препарата менее 0,3 мкг/мл (при референтном значении $\geq 0,5$ мкг/мл) — ОР 7,90; ДИ 1,32–47; $p=0,024$. Подобные данные были получены и в исследовании M. Hoeningl и соавт. [94], где было показано, что среди 34 пациентов (109 показателей концентрации позаконазола в плазме), получавших позаконазол для профилактики ($n=31$) или терапии ($n=3$), у 70% имели место недостаточные концентрации препарата в плазме. У трех пациентов, получавших позаконазол с целью профилактики, наблюдались прорывные ИГИ. Этой же группой авторов были оценены потенциальные факторы, приводящие к недостаточным концентрациям позаконазола (в виде СПП) в плазме, и было обнаружено, что на основании мультивариантного анализа диарея являлась наиболее значимым предиктором низких плазменных концентраций позаконазола [95]. В исследовании S. Cattaneo и соавт. [96] достаточно четко была показана корреляция между сывороточными концентрациями позаконазола и риском развития прорывных ИГИ. По результатам анализа 77 пациентов с ОМЛ во время химиотерапии в фазе индукции было получено, что у 4 из 40 пациентов с медианой уровня позаконазола в плазме < 500 нг/мл были зафиксированы ИГИ, при этом они имели место только у одного из 37 пациентов с медианой уровня ≥ 500 нг/мл (10% vs. 2,7%, $p=0,19$). Примечательно,

что медиана уровня позаконазола в плазме на 7-й день составила 384,5 и 560,5 нг/мл у пациентов, которым в дальнейшем потребовалась или же не потребовалась системная противогрибковая терапия, соответственно ($p=0,067$). В одном из когортных исследований профилактического применения СПП позаконазола была показана положительная корреляция между плазменной концентрацией позаконазола в 4-й день и концентрациями, полученными в 7(8) и 10–14-й дни, что может указывать (но требует дальнейших исследований) на потенциальную пользу от измерения концентраций позаконазола в ранний период с последующей коррекцией (изменение процедуры приема или дозы препарата) [97]. С. Girmenia и соавт. [98] в проспективном многоцентровом исследовании оценили необходимость проведения мониторинга плазменных концентраций позаконазола в рутинной практике у пациентов, получающих СПП с целью профилактики при ОМЛ и ТКСК. Результаты исследования показали, что, в случае отсутствия у пациента диареи, необходимости в рутинном мониторинге концентраций позаконазола при использовании его СПП нет: профиль концентраций позаконазола был адекватным (всегда $\geq 0,7$ мкг/мл), пограничным (всегда $\geq 0,5$ мкг/мл, но, как минимум, один раз $< 0,7$ мкг/мл) и неадекватным ($< 0,5$ мкг/мл, как минимум, один раз) среди 63,9, 14,5 и 21,7% курсов соответственно — при ОМЛ, и среди 62,2, 10,8 и 27,0% курсов соответственно — при алло-ТКСК. В отсутствие диареи вероятность получения неадекватного профиля концентраций составила 11,9% для пациентов с ОМЛ и 17,2% для пациентов с алло-ТКСК.

Перспективы практического применения

АМ из группы триазолов вообще, и позаконазол в частности, продолжают оставаться препаратами первого ряда как для профилактики ИГИ у пациентов группы высокого риска, так и для терапии отдельных форм ИГИ, согласно текущим версиям практических рекомендаций [99–101]. Новые лекарственные формы позаконазола обеспечивают возможность введения препарата один раз в сутки с достижением адекватных и хорошо прогнозируемых концентраций позаконазола, в сравнении с его СПП. С одной стороны, это должно обеспечить снижение затрат на введение препарата, а с другой минимизирует необходимость проведения ТЛМ, в частности у пациентов, получающих позаконазол с целью профилактики на фоне массивной сопутствующей терапии. Вполне возможно, что со временем таблетированная форма позаконазола полностью вытеснит СПП по ряду уже обсуждавшихся объективных причин. В свою очередь, внутривенная

форма препарата представляет собой незаменимую опцию для пациентов, которые имеют ограниченные возможности для приема препарата внутрь (интубированные пациенты, нарушение моторики и/или всасывания в ЖКТ), а также в ситуациях, когда необходимо проведение «ступенчатой» терапии с использованием одного и того же АМ, прежде всего при тяжелых жизнеугрожающих ИГИ, в том числе при применении позаконазола в качестве терапии «спасения», вызванных, в частности, *Aspergillus* spp. и *Mucormycetes*. Это исключительно важно прежде всего в связи с возможностью новых лекарственных форм позаконазола обеспечивать более высокие концентрации в сыворотке и периферических органах. Нельзя исключить, что после появления данных масштабных рандомизированных контролируемых исследований позаконазол сможет занять свое место при лечении инвазивного аспергиллеза, потеснив вориконазол, для которого характерны несколько большее число потенциальных лекарственных взаимодействий и более высокий риск гепатотоксичности. Это касается и терапии инвазивного кандидоза, в частности в связи с тем, что у ЭК на текущий момент нет пероральных форм препаратов, а для ранних азолов достаточно актуально стоит проблема вторичной резистентности [58, 102].

Говоря о потенциальном применении позаконазола в педиатрии, отметим, что ретроспективный анализ среди пациентов педиатрического профиля в возрасте до 12 лет, которые получали высокодозную химиотерапию, или которым проводилась ТКСК, обнаружил безопасность и эффективность применения СПП позаконазола в дозе 4 мг/кг три раза в сутки, при этом показатели эффективности были в целом одинаковы с таковыми при применении вориконазола и итраконазола [103, 104]. В исследовании К. Vanstraelen и соавт. [105] было показано, что позаконазол может с безопасностью применяться у пациентов в возрасте до 10 лет с онкогематологическими заболеваниями в дозе 120 мг/м² три раза в сутки с целью эффективного предотвращения развития ИГИ, при этом показа-

тели ФК были сопоставимы с таковыми, полученными в предшествующих исследованиях ФК многократных доз у здоровых взрослых добровольцев. В проспективном фармакокинетическом исследовании, проведенном той же командой исследователей [106], было показано, что применение СПП позаконазола у детей с онкогематологическими заболеваниями в возрасте 13 лет и младше в дозе 120 мг три раза в сутки (с расчетом в зависимости от площади поверхности тела) сопровождается адекватными показателями системного воздействия позаконазола без возрастания частоты НЯ. Не было отмечено случаев развития ИГИ, а также связанных с терапией позаконазолом НЯ. Безусловно, нам необходимы данные полноценных проспективных клинических исследований у детей новых лекарственных форм позаконазола, что позволит с уверенностью применять данный препарат в педиатрической популяции пациентов.

Заключение

Появление новых лекарственных форм позаконазола, несмотря на то что они пока недоступны на российском рынке, обеспечивает расширение возможностей для профилактики и терапии ИГИ. Это связано как с улучшенным профилем ФК таблетированной формы позаконазола, которая может приниматься один раз в сутки, независимо от приема пищи, так и с возможностью внутривенной терапии позаконазолом, как в рамках ступенчатого подхода, так и у пациентов с отсутствием возможности приема препарата внутрь. Благоприятный профиль безопасности и постоянно расширяющаяся научная и практическая база применения различных лекарственных форм позаконазола у разных популяций пациентов позволяют с уверенностью позиционировать позаконазол как один из ведущих АМ для системного применения. Расширение в будущем показаний для применения, прежде всего в качестве препарата первой линии для терапии ИГИ, еще более укрепит позиции позаконазола в достаточно узком перечне доступных на сегодняшний день противогрибковых препаратов для терапии ИГИ.

Литература

1. Nagappan V., Deresinski S. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1610-7.
2. Sabatelli F., Patel R., Mann P., 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; 50:2009-15.
3. Описание лекарственного препарата НОКСАФИЛ® (NOXAFIL). Доступно по адресу: http://www.vidal.ru/drugs/noxafil_44645.
4. EMEA. Noxafil: Summary of Product Characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000610/WC500037784.pdf.
5. Noxafil HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Available at: <http://www.accessdata>.

- fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022003s018s020,0205053s002s004,0205596s001s003lbl.pdf.
- Gross B., Ihorst G., Jung M., Wasch R., Engelhardt M. Posaconazole therapeutic drug monitoring in the real-life setting: a single-center experience and review of the literature. *Pharmacother* 2013; 33:1117-25.
 - Bryant A., Slain D., Cumpston A., Craig M. A post marketing evaluation of posaconazole plasma concentrations in neutropenic patients with hematologic malignancy receiving posaconazole prophylaxis. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37:266-9.
 - Li Y., Theuretzbacher U., Clancy C., Nguyen M., Derendorf H. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic profile of posaconazole. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49:379-96.
 - Kwon D., Mylonakis E. Posaconazole: a new broad-spectrum antifungal agent. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:1167-78.
 - Allendoerfer R., Loebenberg D., Rinaldi M., Graybill J. Evaluation of SCH 51048 in an experimental model of pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1345-8.
 - Sugar A., Picard M. Treatment of murine pulmonary blastomycosis with SCH 51048, a broad-spectrum triazole antifungal agent. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:996-7.
 - Karyotakis N., Dignani M., Anaissie E. SCH 51048, a new antifungal triazole active against hematogenous *Candida krusei* infections in neutropenic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:775-7.
 - Pfaller M., Messer S., Jones R. Activity of new triazole, SCH 56592, compared with those of four other antifungal agents tested against clinical isolates of *Candida* spp. and *Saccharomyces cerevisiae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:233-5.
 - Sugar A., Liu X. *In vitro* and *in vivo* activity of SCH 56592 against *Blastomyces dermatitidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 20:1314-6.
 - Galgiani J., Lewis M. *In vitro* studies of activities of the antifungal triazoles SCH 56592 and itraconazole against *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, and other pathogenic yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:180-3.
 - Graybill J., Bocanegra R., Najvar L., Lobenberg D., Luther M. Granulocyte colony-stimulating factor and azole antifungal therapy in murine aspergillosis: role of immune suppression. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2467-73.
 - Sun Q., Fothergill A., McCarthy D., Rinaldi M., Graybill J. *In vitro* activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of Zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1581-2.
 - Manesh A., John A., Mathew B., et al. Posaconazole: an emerging therapeutic option for invasive rhino-orbito-cerebral mucormycosis. *Mycoses* 2016 Jul 22. doi: 10.1111/myc.12529. [Epub ahead of print].
 - Frampton J., Scott L. Posaconazole: a review of its use in the prophylaxis of invasive fungal infections. *Drugs* 2008; 68:993-1016.
 - Lass-Flörl C. Triazole antifungal agents in invasive fungal infections: a comparative review. *Drugs* 2011; 71:2405-19.
 - Campoli P., Perlin D., Kristof A., et al. Pharmacokinetics of posaconazole within epithelial cells and fungi: insights into potential mechanisms of action during treatment and prophylaxis. *J Infect Dis* 2013; 208:1717-28.
 - Sheppard D., Campoli P., Duarte R. Understanding antifungal prophylaxis with posaconazole in hematology patients: an evolving bedside to bench story. *Haematologica* 2014; 99:603-4.
 - Klimko N., Vasilyeva N., Chernenkaya T., et al. Invasive candidiasis in intensive care units: results of prospective multicenter study in Russia. Proceedings of the 25th ECCMID, April 25-28, 2015, Copenhagen, Denmark. Abstr. EV0945.
 - Arendrup M., Jensen R., Meletiadis J., et al. *In vitro* activity of isavuconazole and comparators against clinical isolates of the Mucorales order. Proceedings of the 55th ICAAC/ICC, September 17-21, 2015, San Diego, USA. Abstr. M-1309.
 - Веселов А.В. Изавуконазол — новый противогрибковый препарат класса триазолов. *Проблемы медицинской микологии* 2015; 17(4):18-24.
 - Wiederhold N., Fothergill A., McCarthy D., Sanders C., Sutton D. Evaluation of the *in vitro* potency of itraconazole, voriconazole, and posaconazole and against rare *Aspergillus* species. Proceedings of the 24th ECCMID, May 10-13, 2014, Barcelona, Spain. Abstr. P-0055.
 - Arendrup M., Cuenca-Estrella M., Lass-Flörl C., et al. EUCAST technical note on *Aspergillus* and amphotericin B, itraconazole, and posaconazole. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: E248-50.
 - Arendrup M., Cuenca-Estrella M., Lass-Flörl C., Hope W. Breakpoints for antifungal agents: an update from EUCAST focussing on echinocandins against *Candida* spp. and triazoles against *Aspergillus* spp. *Drug Resist Updat* 2013; 16:81-95.
 - Lipp H. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of the antifungal extended-spectrum triazole posaconazole: an overview. *Br J Clin Pharma* 2010; 70:471-80.
 - Ezzet F., Wexler D., Courtney R., et al. Oral bioavailability of posaconazole in fasted healthy subjects: comparison between three regimens and basis for clinical dosage recommendations. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44:211-20.
 - Krishna G., Moton A., Ma L., et al. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:958-66.
 - Krishna G., Ma L., Vickery D., et al. Effect of varying amounts of a liquid nutritional supplement on the pharmacokinetics of posaconazole in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:4749-52.
 - Walravens J., Brouwers J., Spriet I., et al. Effect of pH

- and comedication on gastrointestinal absorption of posaconazole: monitoring of intraluminal and plasma drug concentrations. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50:725-34.
34. Krishna G., Ma L., Marinho M., Preston R., O'Mara E. A new solid oral tablet formulation of posaconazole: a randomized clinical trial to investigate rising single- and multiple-dose pharmacokinetics and safety in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:2725-30.
35. Krishna G., Ma L., Martinho M., et al. Single-dose phase I study to evaluate the pharmacokinetics of posaconazole in new tablet and capsule formulations relative to oral suspension. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:4196-201.
36. 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.
37. Cornely O., Duarte R., Chandrasaker P., et al. Phase 3 pharmacokinetics and safety study of posaconazole tablet in patients at risk for invasive fungal infection. Proceedings of the 23rd ECCMID, April 27-30, 2013, Berlin, Germany. Abstr. LB2966.
38. Cornely O., Duarte R., 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; 71:718-26.
39. Duarte R., Jimenez J. Phase 1B study of the pharmacokinetics and safety of posaconazole solid oral tablet in patients at risk for invasive fungal infection. Proceedings of the 52nd ICAAC, September 9-12, 2012, San Francisco, USA. Abstr. A-1937.
40. Kraft W., Chang P., van Iersel M., et al. Posaconazole tablet pharmacokinetics: lack of effect of concomitant medications altering gastric pH and gastric motility in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:4020-5.
41. Heinz W., Egerer G., Lellek H., Boehme A., Greiner J. Posaconazole after previous antifungal therapy with voriconazole for therapy of invasive aspergillus disease, a retrospective analysis. *Mycoses* 2013; 56:304-10.
42. Miceli M., Perissinotti A., Kauffman C., Couriel D. Serum posaconazole levels among haematological cancer patients taking extended release tablets is affected by body weight and diarrhoea: single centre retrospective analysis. *Mycoses* 2015; 58:432-6.
43. Vanstraelen K., Prattes J., Maertens J., et al. Posaconazole plasma exposure correlated to intestinal mucositis in allogeneic stem cell transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72:953-63.
44. Pham A., Bubalo J., Lewis J. 2nd, et al. Comparison of posaconazole serum concentrations from haematological cancer patients on posaconazole tablet and oral suspension for treatment and prevention of invasive fungal infections. *Mycoses* 2016 Jan 6. doi: 10.1111/myc.12452. [Epub ahead of print].
45. 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; 58:3610-7.
46. Kersemaekers W., van Iersel T., Nassander U., et al. Pharmacokinetics and safety study of posaconazole IV solution by peripheral administration in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:1246-51.
47. Cornely O., Haider S., Grigg A., et al. Phase 3 pharmacokinetics (PK) and safety study of posaconazole (POS) IV in patients (pts) at risk for invasive fungal infection (IFI). Proceedings of the 53rd ICAAC, September 10-13, 2013, Denver, USA. Abstr. A-292.
48. Luke D., Tomaszewski K., Damle B., Schlamm H. Review of basic and clinical pharmacology of sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD). *J Pharm Sci* 2010; 99:3291-301.
49. Tang P., Wang L., Ma X., et al. Characterization and *in vitro* evaluation of the complexes of posaconazole with β - and 2,6-di-O-methyl- β -cyclodextrin. *AAPS PharmSciTech* 2016 Feb 16. doi: 10.1208/s12249-016-0497-z. [Epub ahead of print].
50. Nassander U., Kersemaekers W., van Iersel M., et al. Pharmacokinetics and safety study of posaconazole IV solution via peripheral administration in healthy subjects. Proceedings of the 53rd ICAAC, September 10-13, 2013, Denver, USA. Abstr. A-455.
51. 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; 50:658-66.
52. Ullmann A., Lipton J., Vesole D., et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; 356:335-47.
53. Ascoglu S., Rex J., de Pauw B., et al. Dealing with opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7-14.
54. Cornely O., Maertens J., Winston D., et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356:348-59.
55. Rodriguez G., Kubin C., Chou L., et al. Evaluation of antifungal prophylaxis regimens in acute myeloid leukemia patients receiving induction chemotherapy. Proceedings of the 55th ICAAC/ICC, September 17-21, 2015, San Diego, USA. Abstr. M-1282.
56. Cámara R., Grau S., Jurado M., et al. Cost-effectiveness of tablets of posaconazole compared to oral fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal diseases among high-risk neutropenic patients with either acute myelogenous leukaemia or myelodysplastic syndrome in Spain. Proceedings of the 26th ECCMID, April 9-12, 2016, Amsterdam, Netherlands. Abstr. P-1594.
57. Solano C., Slavin M., Marks D., et al. Economic evaluation of voriconazole versus posaconazole as primary prophylaxis for the prevention of invasive fungal infections in patients undergoing allogeneic

- haematopoietic cell transplant. Proceedings of the 25th ECCMID, April 25-28, 2015, Copenhagen, Denmark. Abstr. O-188.
58. Walsh T., Raad I., Patterson T., 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; 44:2-12.
59. Huang X., Wang F., Chen Y., et al. A multicenter, open-label study of posaconazole oral suspension in the treatment of invasive fungal infections in patients refractory to or intolerant of first-line therapy. *Future Microbiol* 2012; 7:201-9.
60. Kim M., Vikram H., Kusne S., et al. Treatment of refractory coccidioidomycosis with voriconazole or posaconazole. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1060-6.
61. Raad I., Hachem R., Herbrecht R., et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1398-403.
62. Vehreschild J., Birtel A., Vehreschild M., et al. Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports. *Crit Rev Microbiol* 2013; 39:310-24.
63. Deyo J., Nicolsen N., Lachiewicz A., Kozlowski T. Salvage treatment of mucormycosis post-liver transplant with posaconazole during sirolimus maintenance immunosuppression. *J Pharm Pract* 2016 Feb 9. doi: 10.1177/0897190016628702. [Epub ahead of print].
64. Jeong W., 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 Aug 11. doi: 10.1093/jac/dkw322. [Epub ahead of print].
65. Vazquez J. Posaconazole for the management of mucosal candidiasis. *Future Microbiol* 2007; 2:245-56.
66. Skiest D., Vazquez J., Anstead G., et al. Posaconazole for the treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007; 44:607-14.
67. Catanzaro A., Cloud G., Stevens D., et al. Safety, tolerance, and efficacy of posaconazole therapy in patients with nonmeningeal disseminated or chronic pulmonary coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2007; 45:562-8.
68. Stevens D., Rendon A., Gaona-Flores V., et al. Posaconazole therapy for chronic refractory coccidioidomycosis. *Chest* 2007; 132:952-8.
69. Restrepo A., Tobon A., Clark B., et al. Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole. *J Inf* 2007; 54:319-27.
70. Pitisuttithum P., Negroni R., Graybill J., et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:745-55.
71. Conant M., Sha B., Proia L. Use of posaconazole delayed-release tablets for treatment of invasive aspergillosis. *Mycoses* 2015; 58:313-4.
72. Feldman R., Cockerham L., Buchan B., et al. Treatment of *Paecilomyces variotii* pneumonia with posaconazole: case report and literature review. *Mycoses* 2016 Jul 12. doi: 10.1111/myc.12525. [Epub ahead of print].
73. Available from: www.clinicaltrials.gov.
74. Jacinto P., Chandrasekar P. Safety of posaconazole. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12:265-74.
75. Courtney R., Pai S., Laughlin M., et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2788-95.
76. Moton A., Krishna G., Wang Z. Tolerability and safety profile of posaconazole: evaluation of 18 controlled studies in healthy volunteers. *J Clin Pharma Ther* 2009; 34:301-11.
77. Pettit N., Han Z., delaCruz J., et al. Posaconazole (PCZ) Tablet Formulation Therapeutic Drug Monitoring (TDM) and Toxicity Analysis. Proceedings of the 54th ICAAC, September 5-9, 2014, Washington, DC, USA. Abstr.
78. Bruggemann R., Alffenaar J., Blijlevens N., et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1441-58.
79. Krishna G., Sansone-Parsons A., Kantesaria B. Assessment following concomitant administration of posaconazole and phenytoin in healthy men. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:1415-22.
80. Krishna G., Parsons A., Kantesaria B., Mant T. Evaluation of the pharmacokinetics of posaconazole and rifabutin following co-administration to healthy men. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:545-52.
81. Wexler D., Courtney R., Richards W., et al. Effect of posaconazole on cytochrome P450 enzymes: a randomized, open-label, two-way crossover study. *Eur J Pharm Sci* 2004; 21:645-53.
82. Moton A., Ma L., Krishna G., et al. Effects of oral posaconazole on the pharmacokinetics of sirolimus. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:701-7.
83. Robinson C., Chau C., Yerkovich S., et al. Posaconazole in lung transplant recipients: use, tolerability, and efficacy. *Transpl Infect Dis* 2016; 18:302-8.
84. Greco R., Barbanti M., Lupo Stranghellini M., et al. Coadministration of posaconazole and sirolimus in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2016; 51:1022-4.
85. Krishna G., Ma L., Prasad P., et al. Effect of posaconazole on the pharmacokinetics of simvastatin and midazolam in healthy volunteers. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012; 8:1-10.
86. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/06/news_detail_002557.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
87. Shields R., Clancy C., Vadnerkar A., et al. Posaconazole serum concentrations among cardiothoracic transplant recipients: factors impacting trough levels and correlation with clinical response to therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1308-11.

88. Dolton M., Ray J., Chen S., et al. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:5503-10.
89. Wiederhold N., Pennick G., Dorsey S., et al. A reference laboratory experience of clinically achievable voriconazole, posaconazole, and itraconazole concentrations within the bloodstream and cerebral spinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:424-31.
90. Thompson G. 3rd, Rinaldi M., Pennick G., et al. Posaconazole therapeutic drug monitoring: a reference laboratory experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:2223-4.
91. Ashbee H., Barnes R., Johnson E., et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:1162-76.
92. Martino J., Fisher B., Bosse K., Bagatell R. Suspected posaconazole toxicity in a pediatric oncology patient. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62:1682.
93. Lerolle N., Porcher R., Touratier S., et al. Breakthrough invasive fungal infections in patients receiving posaconazole primary prophylaxis: a four-year study. Proceedings of the 24th ECCMID, May 10-13, 2014, Barcelona, Spain. Abstr. eP-365.
94. Hoenigl M., Raggam R., Valentin T., et al. Posaconazole plasma concentrations in patients with hematologic malignancies: a cohort study. Proceedings of the 22nd ECCMID, March 31 - April 3, 2012, London, UK. Abstr. P-858.
95. Hoenigl M., Duettmann W., Theiler G., et al. Factors associated with low posaconazole plasma concentrations and impact of structured patient education: a cohort study. Proceedings of the 24th ECCMID, May 10-13, 2014, Barcelona, Spain. Abstr. P-1278.
96. Cattaneo C., Panzali A., Passi A., et al. Serum posaconazole levels during acute myeloid leukaemia induction therapy: correlations with breakthrough invasive fungal infections. *Mycoses* 2015; 58:362-7.
97. Hoenigl M., Duettmann W., Huber-Krassnitzer B., et al. Correlation of early trough levels (day 4) with steady-state posaconazole plasma concentrations – a cohort study. Proceedings of the 24th ECCMID, May 10-13, 2014, Barcelona, Spain. Abstr. eP-256.
98. Girmenia C., Annino L., Mariotti B., et al. Posaconazole oral suspension primary prophylaxis in acute leukemia and allogeneic stem cell transplant patients: can it be used without measurement of plasma concentration? *Med Mycol* 2016; 54:445-58.
99. Pappas P., Kauffman C., Andes D., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e1-e50.
100. Ullmann A., Akova M., Herbrecht R., et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl 7):53-67.
101. Mousset S., Buchheidt D., Heinz W., et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients: updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2014; 93:13-32.
102. van Burik J., Hare R., Solomon H., et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e61-5.
103. Doring M., Muller C., Johann P., et al. Analysis of posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients under 12 years of age following allogeneic stem cell transplantation. *BMC Infect Dis* 2012; 12:263.
104. Doring M., Blume O., Haufe S., et al. Comparison of itraconazole, voriconazole, and posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33:629-38.
105. Vanstraelen K., Colita A., Annaert P., et al. Posaconazole dosing strategy in pediatric hematology patients. Proceedings of the 24th ECCMID, May 10-13, 2014, Barcelona, Spain. Abstr. P-1696.
106. Vanstraelen K., Colita A., Bica A., et al. Pharmacokinetics of Posaconazole Oral Suspension in Children Dosed According to Body Surface Area. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35:183-8.