



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2020 г. агентства «Роспечать»:

82125 – для индивидуальных подписчиков;

82126 – для организаций.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacsmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2020.

Содержание

- Зайцев А.А.
84 Письмо в редакцию

Болезни и возбудители

- Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., Чернов С.А., Рыбка М.М., Крюков Е.В., Ключников И.В., Семенов В.Ю., Орлов И.Н.
88 Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19
- Миронов К.О., Ярыгина Е.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В.
92 Генетическая характеристика *Neisseria meningitidis*, выделенных от больных генерализованными формами менингококковой инфекции на территории Смоленской области

Антимикробные препараты

- Веселов А.В.
96 Таблетированная форма позаконазола: клиническая фармакология и актуальные данные практического применения в онкогематологии
- Дехнич Н.Н., Тряпышко А.А., Трушин И.В., Кузьменков А.Ю., Козлов Р.С.
119 Нифурател в эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых: результаты рандомизированного, сравнительного клинического исследования
- Тапальский Д.В., Петровская Т.А., Козлова А.И., Эйдельштейн М.В.
128 Потенцирование антибактериальной активности колистина в отношении множественно- и экстремально-резистентных клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* антибиотиками разных групп

Антибиотикорезистентность

- Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю.
137 Организация данных как основа локального мониторинга антибиотикорезистентности
- Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Розенко Д.А., Мартынов Д.В., Коршункова О.В.
143 Анализ антибиотикорезистентности основных грамотрицательных патогенов в стационарах Ростова-на-Дону и области

Опыт работы

- Жаркова Л.П., Кречикова О.И., Чагарян А.Н., Козлов Р.С.
149 Носительство *Streptococcus pneumoniae* среди организованных детей города Смоленска
- Буркальцева М.В., Лазарева А.В., Плетенева Е.А., Шабурова О.В., Крылов С.В., Михайлова Н.А., Поддубиков А.В., Лазарев С.А., Зверев В.В., Крылов В.Н.
155 Визуализация взаимодействий бактерий разных видов, коинфицирующих легкие при муковисцидозе

Таблетированная форма позаконазола: клиническая фармакология и актуальные данные практического применения в онкогематологии

Веселов А.В.

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

Контактный адрес:
Александр Валерьевич Веселов
Эл почта: alex.veselov@antibiotic.ru

Ключевые слова: позаконазол, азолы, антимикотики, таблетированная форма, профилактика, гемобластозы, инвазивные грибковые инфекции.

Конфликт интересов: статья подготовлена при финансовой поддержке компании MSD Pharmaceuticals. В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании MSD Pharmaceuticals.

Позаконазол – противогрибковый препарат из группы триазолов с широким спектром действия и высокой активностью против различных грибов, включая большинство дрожжевых и мицелиальных патогенов (в том числе Mucorales), что является его ключевым отличием от итраконазола и вориконазола. Клинические исследования продемонстрировали его эффективность в профилактике инвазивных грибковых инфекций в гематологии у пациентов группы высокого риска (с острым миелолейкозом, миелодиспластическим синдромом, апластической анемией и у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, особенно с реакцией «трансплантат против хозяина»). Позаконазол также применяется в качестве «терапии спасения» при инвазивном аспергиллезе, мукормикозе и ряде других системных микозов. На сегодняшний день в мире существуют 3 лекарственных формы препарата: пероральная суспензия, таблетки с модифицированным высвобождением и раствор для внутривенного введения (не зарегистрирован в России на момент написания статьи). Позаконазол в виде пероральной суспензии характеризуется вариабельной биодоступностью и низкими нестабильными концентрациями в плазме крови; кроме того, существует ряд факторов, оказывающих негативное влияние на фармакокинетический профиль этой формы препарата. В связи с этим с помощью технологии высокотемпературной экструзии на основе pH-чувствительного полимера была разработана таблетка с замедленным высвобождением препарата: активное вещество высвобождается в тонком кишечнике, что приводит к повышению биодоступности, увеличению показателей воздействия позаконазола и, как следствие, более высокой эффективности. Таблетированная форма имеет хороший профиль переносимости и характеризуется низкой частотой клинически значимых нежелательных явлений. На сегодняшний день позаконазол включен во все основные клинические рекомендации с высоким уровнем доказательности, в том числе в рекомендации по профилактике инвазивных микозов и терапии их рефрактерных форм; авторы сходятся во мнении, что при пероральной терапии следует отдавать предпочтение именно таблетированной форме позаконазола.

Review

The tablet formulation of posaconazole: clinical pharmacology and the use in patients with hematologic malignancies

Veselov A.V.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:
Alexander V. Veselov
E-mail: alex.veselov@antibiotic.ru

Key words: posaconazole, azoles, antifungals, tablet formulation, prophylaxis, hematological malignancies, invasive fungal infections.

Conflicts of interest: this article is supported by MSD Pharmaceuticals. The opinion expressed in the article is that of the author and may not reflect the opinions of MSD Pharmaceuticals.

Posaconazole is a broad-spectrum triazole antifungal agent with potent activity against various fungi, including yeast and molds, including Mucorales, what makes a key difference with itraconazole and voriconazole. Clinical studies have demonstrated his efficacy for prophylaxis against invasive fungal infections in hematological patients at high risk (with acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, and in patients after hematopoietic stem cell transplantation, especially with graft versus host disease). Posaconazole also use as salvage therapy against invasive aspergillosis, mucormycosis and some other systemic mycoses. For today there are 3 posaconazole formulations – oral suspension, modify release tablet and intravenous solution (not registered in Russia at the time of writing this paper). As far as bioavailability of posaconazole following administration by oral suspension is highly variable with low unstable plasma concentrations and there are number of factors with negatively influence to the pharmacokinetic profile of suspension a delayed-release tablet was developed using hot-melt extrusion technology with a pH-sensitive polymer. The tablet formulation releases the drug in the intestine, and this leads to the enhanced bioavailability and increased posaconazole exposure parameters and, as a result, to a higher efficacy. This was demonstrated in pre-clinical, early phase clinical studies and confirmed with data from real practice. The tablet formulation has well tolerability profile with a low incidence of clinically significant adverse events. For today posaconazole included in all relevant clinical recommendations with high levels of evidence, including prophylaxis of invasive mycoses and therapy of their refractory forms, while the authors agree that for the oral therapy a preference should be given to the tablet formulation of posaconazole.

Веселов А.В.

Введение

Позаконазол (SCH-56592) является триазолом второго поколения. Его молекула была получена компанией Schering-Plough еще в 1993 г., однако впервые препарат появился на рынке только в 2005 г. в виде суспензии для перорального приема (СПП). Позаконазол – антимикотик (АМ) с одним из самых широких спектров действия, структурно он является производным итраконазола [1, 2]. Управление США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) в ноябре 2013 г. и Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМЕА) в феврале 2014 г. одобрили новую лекарственную форму позаконазола в виде таблеток с замедленным высвобождением препарата; в России она была зарегистрирована летом 2020 г. Форма позаконазола для внутривенного введения была одобрена FDA в марте 2014 г. и ЕМЕА в июле 2014 г., на российском рынке в настоящее время она отсутствует. Таким образом, существуют 3 лекарственных формы позаконазола: СПП (40 мг/мл), таблетка с замедленным высвобождением (100 мг) и раствор для внутривенного введения (18 мг/мл) [3–5].

Пациенты с онкогематологическими заболеваниями – наиболее уязвимая категория больных с точки зрения развития инвазивных грибковых инфекций (ИГИ) как осложнений основного заболевания и/или проводимой в связи с ним цитотоксической иммуносупрессивной химиотерапии. Прежде всего, это касается пациентов с острым миелолейкозом (ОМЛ) или миелодиспластическим синдромом (МДС), а также больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) (особенно в случае развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ)). В связи с этим основным показанием для назначения позаконазола является профилактика ИГИ у (1) пациентов, получающих химиотерапию с целью индукции ремиссии при ОМЛ/МДС, у которых ожидается длительная нейтропения и которые имеют высокий риск развития ИГИ; и (2) пациентов после ТГСК, получающих иммуносупрессивную терапию по поводу РТПХ, и у которых также существует высокая вероятность развития системных микозов [3–5]. В регистрационных исследованиях позаконазол продемонстрировал превосходство над флуконазолом в предупреждении ИГИ у пациентов с ОМЛ/МДС и пациентов после ТГСК, у которых развилась тяжелая РТПХ [6, 7]. Это послужило причиной позиционирования позаконазола в качестве препарата первой линии для профилактики ИГИ у данных категорий пациентов. Кроме того, позаконазол одобрен для терапии ИГИ при неэффективности или плохой переносимости препаратов первой линии, а также в качестве «терапии спасения» при таких относительно редко встречающихся системных микозах, как фузариоз, хромобластомикоз, мицетома и кокцидиоидомикоз. Наконец, СПП позаконазола имеет еще одно (менее актуальное) показание – орофарингеальный кандидоз [3–5].

Уже в ранних исследованиях новой лекарственной формы было показано, что в сравнении с СПП таблетка обладает более стабильными показателями фармакокинетики (ФК) [8, 9]. Значимые различия в аб-

сорбции и биодоступности между суспензией и таблетированной формой обуславливают различные показатели достигаемых концентраций в плазме крови. Кроме того, в исследованиях было обнаружено, что на биодоступность и абсорбцию СПП в желудочно-кишечном тракте оказывает влияние целый ряд факторов, включая прием подавляющих секрецию препаратов, диарею, прием суспензии натошак, РТПХ и др. [10–12]. В отличие от СПП таблетка позаконазола обладают лучшей биодоступностью, не требуют приема вместе с пищей с высоким содержанием жиров, на нее не оказывает влияние pH желудка [8, 9]. Эти факторы особенно важны для пациентов с онкогематологическими заболеваниями, у которых в связи с применением цитостатической химиотерапии и/или РТПХ отсутствует возможность адекватного приема пищи; проводится профилактика стрессовых язв препаратами, снижающими секрецию в желудке.

В данном обзоре будет сделан акцент на клинической фармакологии и актуальных данных практического применения таблетированной формы позаконазола. Часть представленных данных по ФК и эффективности касается суспензии позаконазола, в частности, результаты его регистрационных исследований при профилактике ИГИ [6, 7]. В статье также приведены ключевые данные по клинической фармакологии позаконазола с акцентом на наиболее актуальные сравнительные данные по различным лекарственным формам препарата. Отдельно обсуждаются вопросы переносимости таблеток позаконазола. Безусловно, невозможно охватить все проведенные исследования, в которых использовалась таблетированная форма, поэтому в обзоре описаны наиболее значимые и показательные из них (включаящие наиболее крупные популяции пациентов, где препарат в форме таблеток использовался, прежде всего, для профилактики ИГИ у различных категорий гематологических больных). Кроме того, в статье уделено внимание применению позаконазола при рефрактерных формах ИГИ. Наконец, наиболее важным с практической точки зрения разделом статьи является обзор положения позаконазола в текущих версиях основных клинических рекомендаций.

Структура и механизм действия

Позаконазол является триазолом для системного применения, реализующим свою активность за счет механизма действия, характерного для всех азоловых АМ [13]. Как и все представители этого класса, позаконазол блокирует синтез эргостерола в мембране грибковой клетки (подавление активности СУР-зависимого фермента ланостерол-14 α -деметилазы (СУР51)), препятствуя переходу ланостерола в эргостерол, что приводит к накоплению метилированных предшественников стеролов и истощению эргостерола в клеточной мембране, ослабляя тем самым ее структуру и функцию. Структурное отличие от итраконазола, производным которого является позаконазол, заключается в замещении атома хлора атомом фтора и диоксоланового кольца фу-

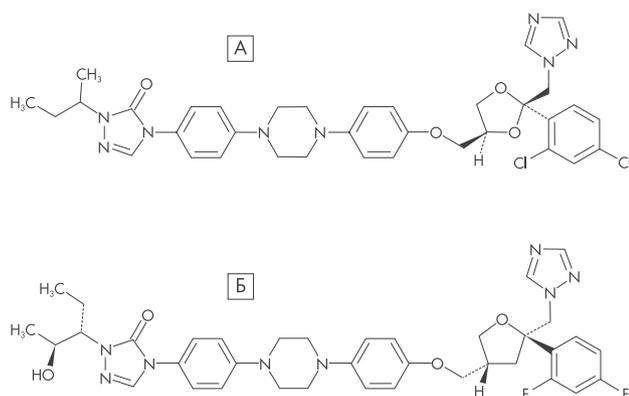


Рисунок 1. Сравнительная структура молекул итраконазола (А) и позаконазола (Б) [15]

рановым кольцом, что существенно расширяет спектр активности. Позаконазол обладает высокой природной аффинностью к CYP51, при этом он менее чувствителен к мутациям CYP51, которые обуславливают резистентность к азолам у большинства *Candida* spp. Позаконазол оказывает фунгистатическое действие в отношении большинства *Candida* spp. и фунгицидное – в отношении *Aspergillus* spp. и *Mucorales* [14].

Спектр активности *in vitro*

Позаконазол обладает широким спектром активности против подавляющего большинства оппортунистических дрожжевых и мицелиальных патогенов *in vitro*, включая как наиболее распространенных представителей – грибы рода *Candida* и *Aspergillus*, так и не так часто встречающихся патогенов, например представителей порядка *Mucorales* и некоторые виды *Fusarium* spp. [1, 16]. Доклинические исследования на животных моделях, а также изучение свойств препарата у человека подтвердили противогрибковую активность позакона-

зола при различных ИГИ, включая инвазивный кандидоз [17, 18], инвазивный аспергиллез [19, 20], криптококкоз [21, 22], гистоплазмоз [23], кокцидиоидомикоз [24], фузариоз [25] и мукормикоз [26].

По данным Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST), пограничные значения МПК позаконазола для *A. fumigatus* и *A. terreus* составляют $\leq 0,125$ мг/л для чувствительных штаммов и $> 0,25$ мг/л для резистентных изолятов. Для *A. flavus*, *A. nidulans* и *A. niger* мы располагаем только эпидемиологическими точками отсечения (ECOFF), которые не могут быть использованы для дифференциации штаммов по категориям чувствительности («чувствительные» или «резистентные»). Пограничные значения позаконазола для *S. albicans*, *S. dubliniensis*, *S. parapsilosis* и *S. tropicalis* составляют $\leq 0,064$ мг/л для чувствительных и $> 0,064$ мг/л для резистентных штаммов. Для видов *S. guilliermondii*, *S. krusei* и *S. glabrata* имеются ECOFF, которые в целом выше показателей для *S. albicans* [27]. Наиболее высокую активность в сравнении с другими триазолами позаконазол демонстрирует в отношении мукормицет, при этом активность против грибов рода *Candida* и *Aspergillus* примерно сопоставима с вориконазолом [28, 29].

Активность позаконазола против представителей порядка *Mucorales* – возбудителей мукормикозов – является ключевым отличием от итраконазола и вориконазола [16]. Как и вориконазол, позаконазол обладает высокой *in vitro* активностью в отношении других дрожжей, в частности *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii* [30]. Важной составляющей активности, ассоциированной с ФК препарата, является способность позаконазола накапливаться в мембранах грибковых клеток, где он персистирует в субклеточном пространстве в течение длительного времени после снижения сывороточной концентрации, что приводит к длительному ингибированию роста грибковых клеток [31]. Сравнительный спектр активности триазолов представлен в Таблице 1.

Таблица 1. Значения минимальной подавляющей концентрации (МПК₉₀) позаконазола в отношении основных возбудителей ИГИ (адаптировано из [1])

Патоген	МПК ₉₀ (мг/л)			
	Позаконазол	Вориконазол	Итраконазол	Флуконазол
Дрожжевые грибы				
<i>C. albicans</i>	0,13–0,25	0,06	0,05–0,5	2
<i>C. glabrata</i>	1–2	1	1–4	32–128
<i>C. parapsilosis</i>	0,06–0,13	0,06	0,12–0,25	1–2
<i>C. tropicalis</i>	0,12–1	2	0,12–1	1–16
<i>C. krusei</i>	0,5	1	0,5–1	> 64
<i>C. lusitanae</i>	0,06–0,13	0,06	0,25	2–4
Мицелиальные грибы				
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0,5	0,5	2	–
<i>Aspergillus flavus</i>	0,5	1	1	–
<i>Aspergillus niger</i>	1	2	2	–
<i>Aspergillus terreus</i>	0,25	1	0,5	–
<i>Fusarium</i> spp.	≥ 8	> 8	> 8	–
<i>Rhizopus</i> spp.	2	–	–	–
<i>Mucor</i> spp.	1	–	–	–

Резистентность

Резистентность к азолам среди грибов рода *Candida* (в том числе *C. albicans*) – распространенное явление. В подавляющем большинстве случаев (особенно среди полирезистентных штаммов) она обусловлена активным выведением препарата из клетки (эффлюкс) за счет гиперэкспрессии эффлюксных насосов. Кроме того, возможны изменения фермента-мишени (CYP51), в том числе его точечные мутации, а также гиперэкспрессия гена (*ERG11*), который кодирует синтез данного фермента [32, 33]. Комбинация различных молекулярных механизмов была ответственной за высокий уровень резистентности к флуконазолу у большинства штаммов *Candida* [34]. Множественные мутации гена *ERG11*, кодирующего мишень действия азолов, необходимы для формирования сниженной чувствительности к позаконазолу [35]. Проблема перекрестной резистентности особенно актуальна для азоловых АМ. Как правило, если в отношении грибов рода *Candida* отмечается повышение МПК одного из азолов, то этот штамм обладает сниженной чувствительностью и к другим азолам, включая позаконазол.

Наименьшей *in vitro* активностью позаконазол обладает в отношении умеренно резистентных или обладающих природной устойчивостью к флуконазолу и итраконазолу изолятов *Candida* spp. Это прежде всего относится к *C. glabrata* и *C. krusei*, а также к другим видам с высокими значениями МПК флуконазола и итраконазола [36–38]. Клиническое значение перекрестной резистентности у азолов было показано у пациентов, получавших эти препараты с целью профилактики, и у которых выделенные в последующем штаммы *Candida* обладали сниженной чувствительностью к флуконазолу, итраконазолу и позаконазолу [39]. Данных о перекрестной резистентности позаконазола с другими АМ в России не так много: как правило, это касается пациентов, получавших триазолы с целью профилактики или терапии в течение длительного времени [40, 41]. Более подробно актуальные данные по активности позаконазола представлены в ряде опубликованных работ [42–44].

Несмотря на то что при выделении азолорезистентных штаммов *Aspergillus* монотерапия азолами не рекомендована у большинства пациентов, определенная роль терапии азоловыми АМ сохраняется в случаях, когда инфекция вызвана изолятами с показателями МПК, приближающимися к пограничному значению критерия резистентности. В данной ситуации возможно применение более высоких доз, желательно под контролем терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) для отслеживания уровня препарата в плазме и минимизации риска потенциальных токсических проявлений. Значения МПК для позаконазола в отношении азолорезистентных штаммов *A. fumigatus* часто находятся близко к диапазону МПК для штаммов дикого типа (МПК 0,5–1 мг/л) [45, 46]. Доклинические исследования показали, что штаммы с МПК позаконазола 0,5 мг/л могут успешно реагировать с достижением клинической эффективности при увеличении системного воздействия препарата [47, 48]. При терапии инфекций, вызванных штаммами с повышенной МПК позаконазола, необходимый показатель ФК/фармакодинамики позаконазола

(отношение площади под фармакокинетической кривой (ПФК) к МПК (ПФК/МПК)) был рассчитан на основании доклинических данных и может быть использован при инфекциях у человека. Считается, что при выделении изолятов *A. fumigatus* с МПК позаконазола 0,5 мг/л для достижения плазменной концентрации > 3 мг/л могут быть использованы более высокие дозы препарата. Тем не менее однозначных клинических данных о такой стратегии нет, а основной проблемой может быть повышение риска развития нежелательных явлений (НЯ). В одном из исследований был оценен профиль НЯ у пациентов, получавших высокодозные режимы терапии позаконазолом с достижением высоких плазменных концентраций. Результаты показали, что частота НЯ у таких пациентов была сравнима с той, которая наблюдалась в предшествующих исследованиях при применении стандартных доз позаконазола [49, 50].

Фармакокинетика

Таблетированная форма позаконазола была разработана на основе рН-зависимого полимерного матрикса с помощью технологии высокотемпературной экструзии. Согласно заявлению производителя, таблетка теряет свою структурную однородность при ее разрушении [51]. В ряде исследований была показана меньшая (в сравнении с СПП) вариабельность ФК независимо от приема пищи, которая оказывала незначительное влияние на показатели абсорбции позаконазола. Достижение более высоких плазменных концентраций при использовании таблеток было продемонстрировано в исследованиях у здоровых добровольцев (I и II фазы) [9, 52], в том числе в исследовании подбора доз; в исследовании III фазы у пациентов с нейтропенией после химиотерапии в связи с гемобластозами или реципиентов ТГСК, получающих профилактику ИГИ в связи с РТПХ [53].

Целью разработки таблетки было создание такой лекарственной формы препарата, которая, минуя ряд факторов, оказывающих влияние на всасывание препарата в желудке (прежде всего рН), высвобождала бы активную молекулу позаконазола в тонком кишечнике, что обеспечивало бы более высокую системную абсорбцию. Показатели системного воздействия (C_{max} , ПФК) после приема таблетки с замедленным высвобождением препарата демонстрировали линейную ФК в диапазоне доз от 200 до 400 мг/сут; более высокие дозы остаются менее изученными [8]. СПП позаконазола обладает дозозависимым и насыщаемым профилем абсорбции, однако в связи со значимыми различиями в процессе всасывания препарата в желудочно-кишечном тракте для таблетированной формы препарата это не характерно. При приеме таблеток системное воздействие менее зависимо от тех факторов, которые оказывают влияние на абсорбцию и, как следствие, плазменную концентрацию. Было показано, в частности, что антациды, ингибиторы протонной помпы, H_2 -блокаторы и метоклопрамид не оказывают клинически значимого влияния на системную абсорбцию таблеток позаконазола при исследовании у здоровых добровольцев [54]. Прием таблетированной формы вместе с пищей с высоким содержанием жира увеличивает ПФК позаконазола только на

50%, в отличие от 400% при приеме СПП. Отметим, что прием таблеток вместе с пищей, содержащей высокий процент жира, увеличивает среднее время достижения максимальной концентрации (T_{max}) на 1 ч. [8, 55] (Таблица 2).

Необходимо отметить, что концентрация позаконазола в альвеолярных клетках примерно в 32 раза превышает концентрацию в плазме. Хотя содержание препарата в жидкости эпителиальной выстилки (ЖЭВ) несколько ниже или примерно равно плазменной концентрации, в целом эти показатели сопровождаются хорошей корреляцией, что было показано при использовании СПП в дозе 400 мг 2 р/сут у здоровых добровольцев

Таблица 2. Сравнительная ФК суспензии и таблеток позаконазола [адаптировано из Jovic Z., 2018]

	Суспензия	Таблетка
Доза при профилактике ИГИ	200 мг 3 р/сут	300 мг 2 р/сут в день 1 → 300 мг/сут поддерживающая
Биодоступность, %	8–47 (зависимость от пищи)	≥ 55
C_{max} , мкг/мл	0,6	2
Объем распределения, л/кг	20	5
Связывание с белками, %	98–99	98–99
$T_{1/2}$, ч.	29	35
Клиренс, мл × ч/кг	485	130
Метаболизм и выведение	Метаболизм включает CYP3A4, субстрат P-гликопротеина	
Почечная недостаточность	Коррекция дозы не требуется	
Печеночная недостаточность	Коррекция дозы не требуется	
Другая информация	Низкая вариабельная абсорбция; ингибитор CYP3A4, приводящий к ряду значимых лекарственных взаимодействий	Улучшенная абсорбция; ингибитор CYP3A4, приводящий к ряду значимых лекарственных взаимодействий

[56]. Важно отметить интра-/экстрацеллюлярные концентрации препарата в периферических клетках крови, которые выше в мононуклеарах ($22,5 \pm 21,2$ мкг/мл), чем в полиморфноядерных лейкоцитах ($7,66 \pm 6,50$ мкг/мл) [57]. Концентрация позаконазола в коже сравнима с концентрацией в плазме [58]. Позаконазол демонстрирует нестабильный профиль распределения в спинномозговой жидкости (СМЖ) с диапазоном соотношения концентраций «СМЖ/плазма» от 0,4% до 237%. Нет четких данных, которые бы говорили о влиянии воспаления в ЦНС на проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и в дальнейшем на концентрацию позаконазола в ЦНС. Кроме того, высказано предположение о том, что проникновение в ЦНС может быть ограничено эффлюксными насосами (P-гликопротеин) в ГЭБ [59, 60]. Концентрации позаконазола в тканях головного мозга в исследованиях на животных моделях (морские свинки) составляли примерно половину плазменной концентрации препарата [61, 62]. В Таблице 3 представлены сравнительные концентрации азолов в различных органах и тканях.

Позаконазол связывается с белками плазмы, преимущественно с альбуминами, на более чем 98%, однако это не оказывает влияния на внеклеточное распределение препарата. Объем распределения (V_d) позаконазола достаточно высокий – 61,6 л и 181 л для центрального и периферического V_d соответственно [3]. Таблетки с замедленным высвобождением обладают несколько меньшим V_d в сравнении с СПП (Таблица 2) на основании популяционного фармакокинетического анализа [11, 63, 64], однако это различие обусловлено скорее разной биодоступностью, чем истинным различием в V_d . У пациентов с ОМЛ/МДС, получавших СПП, этническая принадлежность, более высокая масса тела, прием ИПП, диарея и высокие уровни гамма-глутамилтранспептидазы или билирубина ($\geq 2 \times$ верхняя граница нормы) приводили к значимому увеличению V_d/F (кажущийся объем распределения), при этом диарея и терапия ИПП обуславливали снижение биодоступности СПП. С другой стороны, параллельно проводимая химиотерапия способствовала увеличению V_d/F [64]. У пациентов с аллогенной ТГСК более старший возраст был ассоциирован со снижением значений V_d/F [11].

Таблица 3. Сравнительные показатели распределения в тканях позаконазола, вориконазола и итраконазола [адаптировано из Stover K.R., 2020]

Препарат	Кости; мышцы	ЦНС (СМЖ, ткани)	Глазное яблоко	Почки	Печень	Легкие	Кожа	Другие органы брюшной полости		
								Поджелудочная железа	Брюшина	Селезенка
Позаконазол	НО	< 0,5; 0,5–5	< 0,5 ВН; 0,26 АН	0,5–5; > 5	11,5 ± 6,9*	ЖЭВ 0,5–5; ткани > 5	0,5–5	НО	НО	НО
Вориконазол	5; НО	0,2–1; НО	0,38 ВН; 0,51 АН	0,6–2,7	1,1–7,4	0,3–3,2; 12,5 ± 6,3**	НО	НО	НО	0,4–3,5
Итраконазол	4,7; 1,5–2,4	0–12; НО	0,28 ВН; 0,65 АН	1,5	3,5	0,9–7	0,5–8	НО	НО	1,0–3,1

ЖЭВ – жидкость эпителиальной выстилки; НО – не определено; АН – водянистая влага; ВН – стекловидное тело.

* 5 из 7 пациентов в равновесном состоянии.

** У реципиента трансплантата легкого.

Не было отмечено переменных, которые бы оказывали влияние на индивидуальную вариабельность значений V_d/F при приеме таблетированной формы позаконазола, что частично может быть связано со слабой зависимостью ФК этой лекарственной формы от факторов со стороны желудка (рН, моторика), влияющих на степень абсорбции препарата.

Клиренс (CL) позаконазола при приеме в виде таблеток с замедленным высвобождением показал сходный профиль показателей CL как у здоровых добровольцев, так и в популяции пациентов с онкогематологическими заболеваниями [65, 66]. У больных, получавших СПП, возникновение диареи и совместная терапия ИПП или фенитоином/рифампином были связаны с увеличением значений CL/F (кажущийся общий клиренс препарата из плазмы крови) позаконазола [67]. Для таблетированной формы не было обнаружено ковариат, которые оказывали бы значимое влияние на показатели CL/F или CL позаконазола [65, 66].

Значения ПФК и максимальной концентрации в плазме (C_{max}) после приема натошак однократной дозы 100 мг позаконазола в виде таблеток с замедленным высвобождением у здоровых добровольцев были сопоставимы со значениями для СПП в той же дозе при приеме вместе с пищей. Данная концентрация в 3 раза выше в сравнении с СПП при приеме суспензии натошак [3], что объясняется сильным влиянием пищи и лекарственной формы как таковой на биодоступность СПП. Равновесные показатели системного воздействия позаконазола (C_{max} , ПФК) при приеме таблетированной формы одинаковы у пациентов с ОМЛ/МДС/ТГСК, но значимо выше показателей системного воздействия для СПП [6, 7]. Среднее время достижения максимальной плазменной концентрации (T_{max}) у здоровых добровольцев при приеме СПП с пищей варьирует от 5 до 6 ч.,

при приеме натошак составляет 4 ч., что сопоставимо со значением T_{max} для таблетированной формы (4–5 ч.) при приеме натошак. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) у здоровых добровольцев для СПП составляет 25,1–29,2 ч., что также сравнимо со значениями для таблеток (27,0–28,1 ч.) [9, 54].

В Таблице 4 представлены основные ФК параметры триазолов. Говоря о ключевых различиях в ФК позаконазола и других азоловых АМ, необходимо отметить особенности его метаболизма. Он связан с процессом глюкуронизации (медленный печеночный метаболизм), что в отличие, в частности, от вориконазола обуславливает меньшее число клинически значимых лекарственных взаимодействий. Также следует обратить внимание на отсутствие необходимости коррекции доз позаконазола у пациентов с нарушением функции печени и почек. Выше уже кратко упоминалось о способности позаконазола создавать высокие концентрации в альвеолярных клетках, в жидкости эпителиальной выстилки и мононуклеарах. Особенно важно отметить способность позаконазола обеспечивать высокие концентрации (превышающие внеклеточные в 40–50 раз) препарата на мембранах альвеолярных клеток в легких. Это обуславливает значимую цитопротекцию уже после элиминации препарата (до 48 ч.) и играет важную роль в профилактике ИГИ легких у пациентов группы высокого риска [68].

Дозирование, прием препарата и ТЛМ

В настоящее время доступны таблетки, содержащие 100 мг препарата, которые следует принимать независимо от приема пищи и обязательно глотать целиком, не разжевывая и не разламывая. Вместе с этим опубликованы данные исследования Mason M. и соавт. [69], в котором 4 пациента получали таблетированную форму позаконазола после нарушения ее целостности в дозе

Таблица 4. Основные ФК параметры триазолов ([15] с изм.)

Показатель	Позаконазол	Флуконазол	Итраконазол	Вориконазол
Биодоступность, %	Суспензия 7–48 Таблетка \geq 55	> 90	50–75	> 95
Связывание с белками, %	> 98	11	99	58
V_d/F , л/кг	7–25	0,7–0,8	11	4,6
T_{max} , ч.	3–6	2–4	4–5	1–2
Клиренс, л/ч/кг	0,2–0,5	0,014	0,2–0,4	0,2–0,5
Метаболизм	UGT1A4	CYP3A4, CYP2C8/9	CYP3A4, CYP2C8/9	CYP2C19, 2C9 и CYP3A4
$T_{1/2}$, ч.	15–35	22–31	35–64	6–24
Выведение	< 1% моча; 66% кишечник	80% моча	Печень; < 1% моча	Печень; < 2% моча
Нарушение функции почек	Без коррекции	↓ на 50% при СКФ 11–50 мл/мин	Без коррекции	Без коррекции внутрь В/в ↓ на 50% при СКФ < 50 мл/мин
Нарушение функции печени	Без коррекции	Без коррекции	↓ дозы, ТЛМ	Легкая/среднетяжелая: ↓ на 50% поддерживающей дозы

СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТЛМ – терапевтический лекарственный мониторинг; CYP – цитохром P450; $T_{1/2}$ – период полувыведения; T_{max} – время достижения максимальной плазменной концентрации; V_d/F – кажущийся объем распределения после приема внутрь.

300 мг/сут; 1 пациент принимал препарат внутрь (отказ от приема таблетки целиком), 1 – через еюностому (для снижения объема в/в терапии), 1 – через гастростому (выраженная дисфагия) и 1 – через назогастральный зонд (для снижения объема в/в терапии). У всех 4 пациентов регистрировались определяемые концентрации позаконазола, однако у 2 пациентов они были субтерапевтическими ($< 0,7$ мкг/мл) – при введении через еюностому и назогастральный зонд.

Зарегистрированные показания и дозы пероральной суспензии и таблетированной формы позаконазола представлены в Таблице 5. Необходимо помнить о том, что таблетка и СПП позаконазола имеют разные ФК показатели и режимы дозирования, поэтому не являются взаимозаменяемыми [3].

Как упоминалось ранее, одним из главных преимуществ таблетированной формы позаконазола является ее улучшенная биодоступность. Принимая препарат в форме таблетки, меньше вероятность того, что не будут достигаться целевые терапевтические концентрации, что в свою очередь может снизить потребность в проведении ТЛМ у таких пациентов [70, 71]. В целом ТЛМ позаконазола все более широко используется в клинической практике, однако целевые концентрации при применении препарата, как для профилактики, так и для терапии оставляют вопросы. В настоящее время, если пациент получает препарат для профилактики, то используется пограничное значение плазменной концентрации $\geq 0,7$ мг/л; если препарат назначается для терапии рефрактерных ИГИ – ≥ 1 мг/л. Некоторые авторы высказывают предположение, что для достижения терапевтической эффективности необходимая концентрация не должна быть $< 1,25$ мг/л (особенно если речь идет о терапии рефрактерных инфекций и в случае выделения штаммов с повышенной МПК), однако это требует дополнительных исследований на больших популяциях пациентов [72–74]. В работе Voglione-Kerrien С. и соавт. [71] авторы приходят к заключению, что ТЛМ является необходимой процедурой при использовании таблетированной формы позаконазола, чтобы вовремя скорректировать недостаточные концентрации препарата и тем самым повысить эффективность профилактики. С другой стороны, значительная доля пациентов может иметь очень высокие концентрации в плазме, что потенциально может стать причиной токсических проявлений, требующих снижения дозы препарата. Так, у 18 (30%) пациентов было зарегистрировано как минимум

1 НЯ, связанное с приемом позаконазола. Отклонения в показателях функции печени отмечались у 20% пациентов и привели к 4 (6,7%) случаям отмены терапии. Медиана минимальной плазменной концентрации (C_{\min}) позаконазола составила 1,36 мг/л (от $< 0,1$ до 3,44 мг/л). При последующем наблюдении у 28,6% пациентов как минимум 1 раз была зарегистрирована концентрация $< 0,7$ мг/л.

Хотелось бы упомянуть исследование Cattaneo С. и соавт. [75], в котором была показана корреляция между сывороточными концентрациями позаконазола и риском развития «прорывных» ИГИ. Согласно результатам анализа 77 пациентов с ОМЛ во время химиотерапии в фазе индукции, у 4 из 40 пациентов с медианой уровня позаконазола в плазме $< 0,5$ мг/л отмечались ИГИ, при этом только у 1 из 37 пациентов медиана концентрации составила $\geq 0,5$ мг/л (10% vs. 2,7%; $p = 0,19$). Анализируя частоту развития «прорывных» ИГИ у различных категорий пациентов, не вызывает сомнений необходимость применения именно таблетированной формы препарата. В связи с этим контроль и поддержание необходимого уровня препарата в крови играют ключевую роль в достижении эффективности профилактики и снижения числа «прорывных» ИГИ.

В текущих версиях практических рекомендаций мы можем видеть различные позиции авторов по необходимости ТЛМ позаконазола с различными уровнями доказательности, в том числе в зависимости от цели назначения препарата. В 2016 г. в рекомендациях Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) по диагностике и терапии аспергиллеза [76] говорилось о том, что у пациентов, получающих терапию триазолами, длительную профилактику препаратами этой группы, а также другую терапию, которая потенциально может привести к лекарственным взаимодействиям с азоловыми АМ, рекомендуется проведение ТЛМ при достижении равновесной концентрации препарата. Имеющийся объем данных, как указывают авторы, в отношении итраконазола, вориконазола и суспензии позаконазола позволяет предположить, что такой подход может быть полезен для повышения терапевтической эффективности, при оценке случаев неэффективности лечения, возможно связанного с недостаточными концентрациями препарата, а также для минимизации токсических проявлений азолов (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности). В отношении таблетированной формы позаконазола авторы не дают

Таблица 5. Зарегистрированные показания и дозы пероральной суспензии и таблетированной формы позаконазола [3, 5]

	Пероральная суспензия	Таблетированная форма
Показания и дозы (ЕМЕА):		
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
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

конкретных рекомендаций и указывают на необходимость проведения дальнейших исследований.

В Европейских (ESCMID-ECMM-ERS) рекомендациях 2017 г. по диагностике и терапии инфекций, вызванных грибами рода *Aspergillus* [77], отмечается, что на момент написания документа недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать рутинное проведение ТЛМ у всех пациентов, получающих таблетки позаконазола с целью профилактики. Однако, по мнению авторов, при лечении вероятной или подтвержденной инфекции *Aspergillus* spp. ТЛМ может быть полезен в случае выделения штаммов с повышенной МПК, отсутствия ответа на терапию или наличия необъяснимых токсических проявлений (В-III). Авторы приходят к выводу, что до получения новых данных следует придерживаться стратегии ТЛМ, разработанной для СПП позаконазола.

В рекомендациях Европейской конференции по инфекциям при лейкозах (ЕСИЛ) 2018 г. по профилактике ИГИ у пациентов группы высокого риска [78] отмечается, что несмотря на возможное снижение в будущем необходимости в ТЛМ при приеме таблетированной формы позаконазола, в настоящее время его рекомендуется проводить, пока не будет получен более широкий реальный опыт применения препарата. Принимая во внимание более высокие показатели абсорбции таблетки, необходимость в проведении ТЛМ, вероятно, будет ограничена только отдельными категориями пациентов (например, у пациентов с тяжелым мукозитом).

С практической точки зрения, в условиях, когда в России ограниченное число стационаров имеют возможность проведения ТЛМ, применение таблетированной формы становится еще более актуальным. Однако, даже учитывая лучшие ФК параметры таблеток, проведение ТЛМ, независимо от лекарственной формы, представляется необходимым в следующих ситуациях: (1) развитие «прорывной» ИГИ; (2) неэффективность терапии при применении адекватной дозы в течение необходимого периода времени; (3) подозреваемая нежелательная лекарственная реакция; (4) переход с в/в терапии на пероральный прием; (5) потенциально ограниченная абсорбция препарата (рвота, диарея, терапия ИПП; в большей степени имеет отношение к СПП позаконазола).

Клинические исследования

Профилактика ИГИ

Регистрационные исследования СПП при профилактике ИГИ

Поскольку регистрационных клинических исследований (КИ) непосредственно с таблетированной формой не проводилось, то целесообразно напомнить о двух опорных КИ СПП III фазы у пациентов для профилактики ИГИ, позволивших позаконазолу занять свою нишу в профилактике ИГИ у пациентов с гемобластомами группы высокого риска.

Ullmann A. и соавт. [6] провели сравнение эффективности позаконазола и флуконазола для предупреждения ИГИ в многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании, в которое было включено 600 пациентов с ТГСК и РТПХ, получавших высокодоз-

ную иммуносупрессивную терапию. Пациенты были рандомизированы в одну из двух групп 16-недельной терапии: первая группа получала позаконазол в дозе 200 мг 3 р/сут и капсулы плацебо 1 р/сут; вторая группа получала флуконазол в дозе 400 мг 1 р/сут в виде инкапсулированных таблеток и плацебо СПП 3 р/сут. Было обнаружено, что в предупреждении ИГИ позаконазол не уступал по эффективности флуконазолу (5,3% и 9%), при этом в отношении снижения частоты случаев аспергиллеза превосходил флуконазол (2,3% и 7%). Частота НЯ (36% и 38%) и случаев прекращения терапии в связи с НЯ (34% и 38%) были сравнимы между группами терапии.

Cornely O. и соавт. [7] сравнили эффективность позаконазола с флуконазолом и итраконазолом для профилактики ИГИ у пациентов, которые получали химиотерапию по поводу гемобластозов и у которых ожидалась длительная нейтропения. В исследование было рандомизировано 602 пациента. На основании решения врача-исследователя пациенты в течение 12 недель получали позаконазол 200 мг 3 р/сут в виде СПП или один из азолов – флуконазол (400 мг 1 р/сут) или итраконазол (200 мг 2 р/сут). В предупреждении ИГИ позаконазол показал превосходство над группами сравнения: частота ИГИ составила 2% и 8% соответственно, при этом среднее время до эпизода ИГИ было больше в группе позаконазола (41 и 25 дней соответственно). В группе позаконазола были более низкие показатели летальности на фоне терапии – 16% и 22% соответственно. Профили безопасности препаратов были сходными.

Следует также упомянуть результаты работы Shen Y. и соавт. [79]. В многоцентровое рандомизированное исследование были включены пациенты с ОМЛ/МДС с персистирующей нейтропенией на фоне химиотерапии. Профилактика ИГИ позаконазолом в форме СПП (200 мг 3 р/сут) или флуконазолом (400 мг 1 р/сут) имела максимальную продолжительность 12 недель или проводилась до восстановления числа нейтрофилов, или до достижения полной ремиссии, или до момента развития ИГИ. В группу позаконазола было рандомизировано 129 пациентов, в группу флуконазола – 123. По 117 пациентов из каждой группы были включены в статистический анализ. Частота возможных, вероятных или подтвержденных ИГИ составила 9,4% (11/117) и 22,2% (26/117) в группах позаконазола и флуконазола соответственно ($p = 0,0114$). Частота клинической неэффективности была ниже в группе позаконазола (37/117 [31,6%; 95% ДИ: 23,3–40,9]) в сравнении с группой флуконазола (49/117 [41,88%; 95% ДИ: 32,8–51,4]) ($p = 0,168$).

Обобщенные результаты указанных выше исследований приведены в Таблице 6.

Опорные исследования таблетированной формы

Новая лекарственная форма позаконазола прошла ряд основных дорегистрационных исследований: от исследований у здоровых добровольцев и исследований безопасности и подбора доз до исследований III фазы у пациентов группы высокого риска, в которых таблетированная форма позаконазола применялась для профи-

Таблица 6. Опорные клинические исследования СПП позаконазола при профилактике ИГИ в онкогематологии

Автор, год	Группа терапии ^а	Количество пациентов	ИГИ (%) ^б [различие между группами [7, 79] или ОШ [6]; 95% ДИ]			
			Период терапии ^с	100 дней после рандомизации	<i>Aspergillus</i> ИГИ	<i>Candida</i> ИГИ
Пациенты с ОМЛ/МДС и нейтропенией						
Cornely O., 2007 [7]	ПОЗ 200 мг 3 р/сут ФЛУ 400 мг 1 р/сут или ИТР 200 мг 3 р/сут	304 298	2 [-6; -9,7, -2,5] *** ^д 8	5** 11	1*** 7	1 < 1
Shen Y., 2013 [79]	ПОЗ 200 мг 3 р/сут ФЛУ 400 мг 1 р/сут	117 117	9,4 [-12,8; -22,0, -3,6]* ^д 22,2	12,0 [-13,7; -23,5, -3,8]* 25,6		
Пациенты с РТПХ						
Ullmann A., 2007 [6]	ПОЗ 200 мг 3 р/сут ФЛУ 400 мг 1 р/сут	301 299	5,3 [0,56; 0,30, 1,07] ^д 9,0		2,3** 7,0	1,3 1,3

ДИ – доверительный интервал; ИГИ – инвазивная грибковая инфекция; ИТР – итраконазол; МДС – миелодиспластический синдром; ОМЛ – острый миелолейкоз; ОШ – отношение шансов; ПОЗ – позаконазол; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; ФЛУ – флуконазол.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$ vs. препарат сравнения.

^а Капсулы ФЛУ [6] или пероральная суспензия [7], пероральный раствор ИТР [7]; максимальная продолжительность терапии – 12 [7, 79] или 16 [6] недель.

^б Определялись как возникновение вероятной/подтвержденной [6, 7] или возможной/вероятной/подтвержденной [79] ИГИ; анализы проводились в ИТ-популяции [6, 7] или в популяции пациентов, поддающихся оценке безопасности [79].

^с Основная конечная точка определялась как период с момента рандомизации до истечения 7 дней после приема последней дозы [7, 79] или с момента рандомизации до завершения терапии в день 112 [6].

^д Не меньшая эффективность ПОЗ в сравнении с препаратом(ами) сравнения определялась при верхней границе 95% ДИ для различий между группами $< 4\%$ [7, 79] или для ОШ $< 1,6$ [6] с последующей демонстрацией превосходства по результатам двух исследований [7, 79].

лактики ИГИ, а также оценивались ФК и безопасность препарата.

В одноцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании I фазы, проведенном Krishna G. и соавт. [9], изучались ФК показатели после однократного или многократного приема позаконазола с различными схемами дозирования. Исследование проводилось у 24 здоровых добровольцев в возрасте 18–65 лет, которые получали таблетированную форму препарата в дозах 200 мг 1 р/сут, 200 мг 2 р/сут или 400 мг 1 р/сут. После однократного или многократного приема (200 и 400 мг) было отмечено дозозависимое увеличение показателей системного воздействия. Максимальная концентрация позаконазола достигалась при медиане T_{max} 4–5 ч. Средний период полувыведения был одинаковым для доз 200 и 400 мг (25 и 26 ч.). Показатели средней концентрации в плазме (C_{avg}) превышали 1300 нг/мл. Была отмечена хорошая переносимость с небольшими транзиторными отклонениями в показателях функции печени.

Исследование Duarte R. и соавт. [52] представляло собой проспективное глобальное исследование ФК и безопасности Ib фазы таблетированной формы позаконазола у пациентов группы высокого риска. Целью работы было определение дозы препарата, которая бы обеспечивала показатели воздействия в заранее определенном диапазоне концентраций (равновесная усредненная концентрация > 500 нг/мл и ≤ 2500 нг/мл у $> 90\%$ пациентов). Исследование включало 2 группы пациентов: 200 мг позаконазола 1 р/сут ($n = 20$) и 300 мг

позаконазола 1 р/сут ($n = 34$) (в обеих группах в первый день использовалась нагрузочная доза с приемом 2 р/сут) в течение ≤ 28 дней. Целевые показатели воздействия были достигнуты (день 8) у 15 из 19 (79%) пациентов, принимавших 200 мг 1 р/сут; и у 31 из 32 (97%) пациентов, принимавших 300 мг 1 р/сут, что соответствовало целевым критериям исследования. Была отмечена хорошая переносимость таблетированной формы позаконазола. На основании полученных результатов доза позаконазола 300 мг 1 р/сут была выбрана для последующего исследования III фазы.

Многоцентровое КИ III фазы, проведенное Cornely O. и соавт. [53], включало пациентов с ОМЛ/МДС с нейтропенией или ТГСК, находящихся на иммуносупрессивной терапии для предупреждения РТПХ. Пациенты ($n = 210$) в течение 29 дней получали 300 мг позаконазола в виде таблетки 1 р/сут (2 р/сут в первый день) независимо от приема пищи. Во время терапии еженедельно оценивались основные ФК показатели, а в отдельной подгруппе пациентов образцы для оценки концентрации позаконазола брали в дни 1 и 8. Среди 186 оцененных пациентов средняя C_{min} в равновесном состоянии составила 1720 нг/мл (210–9140 нг/мл). Равновесная C_{min} была ≥ 700 нг/мл у 90% пациентов, при этом только у 5% (10 из 186) данный показатель был < 500 нг/мл, а у других 5% (10 из 186) находился в диапазоне 500–700 нг/мл. У 6 (3%) пациентов C_{min} в равновесном состоянии составляла ≥ 3750 нг/мл. У 1 больного ($< 1\%$) была зарегистрирована ИГИ. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями были тош-

нота (11%) и диарея (8%). Таким образом, у пациентов группы высокого риска развития ИГИ позаконазол в таблетированной форме в дозе 300 мг 1 р/сут продемонстрировал хорошую переносимость и сопоставимый с СПП профиль безопасности.

Пострегистрационный опыт применения

Терапевтическая эффективность таблетированной формы позаконазола в сравнительных многоцентровых клинических исследованиях не оценивалась, поэтому решение о регистрации новой лекарственной формы препарата было основано на данных по эффективности СПП, а также данных об улучшенном ФК профиле таблеток позаконазола. Результаты основных пострегистративных исследований приведены в Таблице 7.

Pham A. и соавт. [80] сравнили концентрации позаконазола в плазме при применении СПП и таблеток у пациентов с гемобластомами. Исследование показало, что у пациентов, получавших таблетированную форму, значительно чаще достигались концентрации позаконазола $\geq 0,7$ мг/л, чем у пациентов, получавших СПП (ОШ =

7,97; 95% ДИ: 3,75–16,93; $p < 0,0001$). У 86 пациентов, получавших таблетированную форму, и 176 пациентов, получавших СПП, средние значения концентрации в плазме составили 1,32 мг/л и 0,81 мг/л ($p < 0,0001$) соответственно. Концентрации позаконазола у пациентов, получавших подавляющие желудочную секрецию препараты, имевших РТПХ с поражением желудочно-кишечного тракта, а также пациентов с мукозитом или диареей не отличались от таковых у пациентов без указанных состояний.

В одной из недавно опубликованных работ Oh J. и соавт. [81] ретроспективно оценили данные взрослых пациентов с гемобластомами, которые получали профилактику позаконазолом на фоне химиотерапии в период с апреля 2014 г. по май 2018 г. Общее число измерений плазменной концентрации позаконазола составило 242: при приеме СПП – 88, при приеме таблетированной формы – 154. У пациентов, получавших таблетку, наблюдались значительно более высокие средние концентрации в плазме, чем у пациентов в группе СПП ($1631 \pm 0,878$ мг/л vs. $0,879 \pm 0,585$ мг/л). У 137 из

Таблица 7. Основные пострегистративные исследования таблетированной формы позаконазола

Автор, год	Популяция пациентов	Концентрации позаконазола в плазме, нг/мл		Эффективность и переносимость (доступные данные)
		Суспензия, нг/мл	Таблетка, нг/мл	
Pham A., 2016 [80]	ОМЛ / ТГСК ± РТПХ, n = 262	810	1320	Таблетка: ИПП, РТПХ, мукозит, диарея не оказывали значимого влияния на концентрации. Одинаковая частота повышения уровней АЛТ/АСТ и общего билирубина.
Belling M., 2017 [82]	ОМЛ / МДС, n = 182	390 (522–1870)	1665 (522–3830)	Нет различий в частоте «прорывных» ИГИ, удлинения интервала QT, гепатотоксичности.
Leclerc E., 2018 [83]	Аллогенная ТГСК (> 80%), n = 154	820 ± 570	1910 ± 1060	Случаи ИА: таблетка 0 (0%) vs. СПП 9 (8,7%); $p = 0,032$. Таблетка: концентрации в плазме у пациентов с диареей (n = 6) vs. без диареи (n = 44) $0,99 \pm 0,49$ мг/л vs. $1,98 \pm 1,0$ мг/л; $p = 0,009$.
Lenczuk D., 2018 [84]	Гемобластоzy (65% ОМЛ), n = 61	День 1–6 710 (470–1130) День 7–14 450 (290–800)	День 1–6 1490 (830–2100) День 7–14 1610 (1040–2050)	Таблетка: 1 «прорывная» ИГИ, 1 НЯ (повышение уровня печеночных ферментов). СПП: 1 НЯ (тошнота, потеря аппетита).
Furuno J., 2018 [85]	ОМЛ (69%), РТПХ (18%), n = 547	≥ 700 у 60,5% пациентов	≥ 700 у 90,6% пациентов	$p < 0,001$. Нет различий в частоте «прорывных» ИГИ: СПП – 2,8 на 100000 позаконазол-дней; таблетка – 3,7 на 10000 позаконазол-дней. Случаи отмены терапии: таблетка (16,5%) vs. СПП (14,6%) (95% ДИ: -0,13–0,06).
Gautier-Veyret E., 2019 [86]	Аллогенная ТГСК, n = 77	1200 (700–1600)	1800 (1200–2400)	Многофакторный анализ: диарея ($< 0,001$) – независимый фактор низкой базальной концентрации. Случаи ИА: таблетка (3/48) vs. СПП (4/36).
Oh J., 2020 [81]	Гемобластоzy (> 90% ОМЛ), n = 242	879 ± 585	1631 ± 878	«Прорывные» ИГИ: СПП 13 (14,8%) vs. таблетка 7 (4,5%); $p < 0,005$. Гипоальбуминемия (< 35 г/л) – фактор риска субоптимальных концентраций (ОШ = 8,872; 95% ДИ 3,011–26,141; $p < 0,001$).

АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ИА – инвазивный аспергиллез; ИГИ – инвазивная грибковая инфекция; ИПП – ингибиторы протонной помпы; МДС – миелодиспластический синдром; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; СПП – суспензия для перорального приема; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

154 пациентов (89%), получавших таблетки, концентрации позаконазола в плазме составляли $\geq 0,7$ мг/л, при этом только у 41 из 81 пациентов (51%) в группе СПП наблюдались оптимальные значения плазменной концентрации ($p < 0,001$). Частота «прорывных» ИГИ была значимо выше в группе СПП в сравнении с группой, получавшей таблетированную форму (14,8% vs. 4,5%; $p = 0,005$). При анализе пациентов, получавших таблетированную форму препарата, гипоальбуминемия (< 35 г/л) была фактором риска, связанным с субоптимальными концентрациями позаконазола (ОШ = 8,872; 95% ДИ: 3,011–26,141; $p < 0,001$). Авторы работы говорят о необходимости проведения ТЛМ у пациентов, даже если они получают таблетированную форму позаконазола, особенно в случае гипоальбуминемии.

О достаточно большом опыте клинического применения таблетированной формы позаконазола для профилактики ИГИ в реальной практике говорится в статье Tverdek F. и соавт. [87]. Необходимо отметить, что в данной работе использовалась и внутривенная форма позаконазола, однако масштабы этого исследования не позволяют пройти мимо него. Ретроспективная когорта представляла собой всех пациентов с гемобластомами, которые в период с декабря 2013 г. по декабрь 2015 г. получили ≥ 3 дней терапии позаконазолом в виде таблеток или внутривенной формы с целью первичной профилактики ИГИ. Оценивалась корреляция собранной клинической информации с низкими сывороточными уровнями позаконазола (< 700 нг/мл). В общей сложности 1321 курс терапии позаконазолом у 343 пациентов был оценен с точки зрения безопасности и эффективности. Для 79 (23%) курсов терапии были получены поддающиеся интерпретации уровни позаконазола в плазме. ОМЛ был основной клинической формой гемобластозов (62%), у 20% пациентов имела место предшествующая ТГСК. Медиана уровня позаконазола составила 1380 нг/мл (IQR 864–1860). Низкий уровень позаконазола (< 700 нг/мл) наблюдался у 14 (18%) пациентов. Вероятные или подтвержденные «прорывные» ИГИ были зарегистрированы у 8 пациентов (2%), 6 из которых проводился ТЛМ позаконазола, при этом все показатели были > 700 нг/мл. У 19% пациентов было отмечено повреждение печени 3/4-й степени, что чаще всего проявлялось гипербилирубинемией и коррелировало с уровнем препарата в плазме > 1830 нг/мл. Авторы пришли к выводу, что поскольку все «прорывные» ИГИ возникли у пациентов, которым проводился ТЛМ, и концентрации препарата превышали 700 нг/мл, а уровень позаконазола > 1830 нг/мл был ассоциирован с повреждением печени, то необходимы дальнейшие исследования для оценки роли ТЛМ при использовании новых лекарственных форм препарата.

Вполне логично, что появляются данные о случаях перевода пациентов с суспензии на таблетированную форму из-за неспособности достичь необходимых концентраций в плазме. Так, в ранее упоминавшемся исследовании Pham A. и соавт. [80] 13 пациентов были переведены с терапии суспензией позаконазола при его концентрации в плазме 800 нг/мл на терапию таблетками, что обеспечило повышение концентрации до 1100 нг/мл ($p = 0,07$). В другом многоцентровом, открытом исследовании IV

фазы, проведенном Duarte R. и соавт. [88], у пациентов, получающих химиотерапию для индукции ремиссии при ОМЛ/МДС, применялась первичная профилактика позаконазолом. В начальном периоде до достижения равновесной концентрации препарат применялся в виде СПП (200 мг 3 р/сут), а далее (с дня 10–14) – в виде таблетированной формы (300 мг 1 р/сут) в течение еще 2 недель до дня 28. Успешно прошли скрининг 21 пациент, получивший как минимум 1 дозу позаконазола. Ни одного случая «прорывной» ИГИ зарегистрировано не было. 16 пациентов (76,2%) полностью завершили последовательную терапию обеими лекарственными формами препарата и стали исследуемой популяцией для анализа конечной точки ФК. Сывороточные уровни позаконазола значимо увеличились у тех пациентов, которые были переведены с СПП на таблетированную форму. Несмотря на то что при приеме СПП у 9 больных (56%) средняя равновесная концентрация (C_{avg}) была $< 0,5$ мг/л, после перевода на таблетированную форму все 16 пациентов (100%) достигли рекомендованных значений равновесной $C_{avg} > 0,5$ (и $> 0,7$) мг/л ($p < 0,001$ для всех различий). Большинство включенных в исследование пациентов ($> 80\%$) отдали предпочтение таблеткам позаконазола со значимо более высоким уровнем удовлетворенности ($p = 0,037$) и лучшим опытом совмещения терапии с повседневной деятельностью ($p = 0,012$) при применении таблетированной формы в сравнении с СПП.

Несмотря на подобные обнадеживающие данные, опубликованы и другие, более неоднозначные результаты исследований. Tang L. и соавт. [89] провели исследование, в которое было включено 157 пациентов, получавших таблетированную форму позаконазола для профилактики во время индукции ремиссии и у больных с ТГСК с реакцией «трансплантат против хозяина». У 28 исследованных пациентов (18%) наблюдался субтерапевтический уровень препарата в плазме (< 700 нг/мл), при этом наиболее часто это отмечалось у больных с диареей ($n = 24$; 83%; $p < 0,001$), получавших ИПП ($n = 27$; 93%; $p = 0,016$) и с массой тела > 90 кг ($n = 14$; 48%; $p = 0,047$).

Также имеются сравнительные данные для таблетированной формы позаконазола и других препаратов для профилактики ИГИ, в частности вориконазола и итраконазола.

В работе Nachem R. и соавт. [90] сравнивалась эффективность и безопасность применения вориконазола и таблетированной формы позаконазола для профилактики у пациентов группы высокого риска с гемобластомами. В исследование было включено 200 больных, большинство из которых имели ОМЛ (67%). Продолжительность профилактики была аналогичной в обеих группах с медианой 46 дней в группе вориконазола и 48 дней в группе позаконазола. Значимого различия в частоте ИГИ между двумя группами отмечено не было (3% vs. 0%; $p = 0,25$). НЯ регистрировались у 65% пациентов в группе вориконазола и 78% в группе позаконазола ($p = 0,08$). НЯ, сопровождающиеся клиническими проявлениями, встречались чаще в группе вориконазола в сравнении с группой позаконазола (6% vs. 0%; $p = 0,03$). Показатели летальности от всех причин между группами не различались.

В сравнительном исследовании Phillips K. и соавт. [91] изучалась ретроспективная когорта взрослых пациентов, получавших профилактику ИГИ во время химиотерапии с целью индукции ремиссии при ОМЛ или МДС. В анализ было включено 77 пациентов: 43 в группе позаконазола в виде таблетированной формы и 34 в группе пероральной терапии вориконазолом. В группе позаконазола 30% пациентов ($n = 13$) досрочно прекратили прием препарата по какой-либо причине, в группе вориконазола – 35% ($n = 12$) ($p = 0,64$). Более высокий процент больных в группе вориконазола прекратил терапию в связи с НЯ (6 пациентов, 18% vs. 1 пациент, 2%; $p = 0,04$). Показатели 30- и 100-дневной летальности между группами не различались. Ни одного случая «прорывной» ИГИ зарегистрировано не было.

В ретроспективное исследование Copley M. и соавт. [92] были включены пациенты с ОМЛ, находившиеся на химиотерапии и получавшие с целью профилактики ИГИ итраконазол в виде раствора для приема внутрь ($n = 90$) и таблетированную форму позаконазола ($n = 45$). Неэффективность профилактики была отмечена у 88% пациентов в группе итраконазола в сравнении с 33% в группе позаконазола ($p < 0,001$). Основной причиной неэффективности профилактики итраконазолом было подозрение на развитие ИГИ (58%), в группе позаконазола – лекарственные взаимодействия (60%). Режим противогрибковой профилактики сохранялся до момента выписки у 47% пациентов, получавших итраконазол, и у 9% пациентов в группе позаконазола ($p < 0,001$). Частота применения диагностических мероприятий в отношении «прорывных» ИГИ значимо не различалась.

На сегодняшний день опубликованы данные, указывающие на то, что таблетированная форма позаконазола превосходит флуконазол и итраконазол по показателю «стоимость-эффективность» при использовании с целью профилактики ИГИ у пациентов с нейтропенией на фоне ОМЛ или МДС. В частности, это было показано в исследовании Samara R. и соавт. [93], в котором использовалась ранее валидированная экономическая модель. Вероятности развития ИГИ, смерти от ИГИ или смерти от других причин в течение более 100 дней были основаны на данных клинических исследований и включены в дерево принятия решений. Выжившие пациенты были введены в модель Маркова для расчета общих затрат, числа случаев ИГИ и лет жизни на пациента с временным горизонтом, равным предполагаемой продолжительности жизни в каждой группе заболеваний и терапии. В течение первых 100 дней таблетированная форма позаконазола, в сравнении с терапией флуконазолом или итраконазолом, была связана с меньшим риском ИГИ (0,046 vs. 0,111), большей продолжительностью жизни (2,92 vs. 2,69 лет) и более низкими общими затратами (€5906.06 vs. €7847.20 на одного пациента). Вероятностный анализ чувствительности показал, что таблетка позаконазола с вероятностью 79% будут экономически выгоднее, чем флуконазол или итраконазол.

Приведем результаты российского сравнительного клинико-экономического анализа применения СПП позаконазола для профилактики ИГИ у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне терапии ОМЛ/МДС [94]. Авторами была построена модель, учитываю-

щая применение трех АМ: позаконазола, вориконазола, флуконазола. Оценку затрат на профилактику ИГИ проводили с учетом прямых медицинских затрат на профилактику ИГИ, терапию ИГИ, пребывание в стационаре, лечебно-диагностические процедуры и мониторинг состояния в связи с ИГИ. Выполнены анализы «затраты-эффективность» и «влияние на бюджет». При анализе затрат на лекарственные препараты авторами были выявлены наименьшие общие затраты для профилактики ИГИ с применением позаконазола – 185745,49 руб., тогда как для флуконазола они составили 275360,26 руб., для вориконазола – 299792,76 руб. В структуре общих затрат для позаконазола и вориконазола преобладали затраты на профилактику ИГИ – 155017,17 и 156393,92 руб. соответственно, а для флуконазола – затраты на терапию развившихся ИГИ (168390,45 руб.), что объясняется значительно большей частотой развития ИГИ при использовании флуконазола в сравнении с позаконазолом и вориконазолом. Также при применении позаконазола соотношение по показателям «затраты-эффективность» на 1 предотвращенный случай инфекции и на 1 продленный год жизни пациента (191490,20 и 34980,32 руб. соответственно) было наилучшим. Таким образом, применение позаконазола для профилактики ИГИ у пациентов с ОМЛ позволяет снизить общие затраты на 1 пациента на 114047,27 руб. в сравнении с вориконазолом и на 89614,76 руб. – в сравнении с флуконазолом. Кроме того, результаты анализа «влияние на бюджет» профилактики ИГИ у пациентов с ОМЛ в возрасте старше 13 лет в России свидетельствуют о том, что увеличение доли позаконазола с 25% до 50% при снижении доли вориконазола с 25% до 15% и доли флуконазола с 50% до 35% в государственных закупках позволит снизить затраты бюджета на 48,1 млн руб.

Терапия рефрактерных форм ИГИ

Поскольку основная цель данной статьи – раскрыть характеристики таблетированной формы позаконазола в отношении его основного показания (профилактика ИГИ у онкогематологических пациентов группы высокого риска), то данные по его другому показанию (терапия рефрактерных форм ИГИ) будут описаны далее относительно кратко. Учитывая, что количество опубликованных данных по эффективности таблетированной формы для терапии рефрактерных ИГИ на данный момент ограничено, ниже будут приведены результаты исследований и для СПП позаконазола.

Применение СПП позаконазола для терапии ИГИ у пациентов с их рефрактерным течением или при непереносимости другой терапии оценивалось в двух проспективных, открытых, многоцентровых исследованиях. Работа Walsh T. и соавт. [95] заключалась в сравнении проспективных и ретроспективных данных, в то время как исследование Huang X. и соавт. [96] было несравнительным. Основной конечной точкой оценки эффективности выступала частота клинического ответа на терапию, включая полный ответ (разрешение клинических признаков и симптомов, а также рентгенологических изменений и данных микологического ис-

следования). Большинство пациентов имели фоновые онкогематологические заболевания. В обоих исследованиях было показано, что позаконазол в форме СПП в дозе 800 мг/сут в несколько приемов является эффективной «терапией спасения» при ИГИ. В модифицированной ИТ-популяции полный или частичный ответ был достигнут у 42% (n = 107) пациентов, получавших позаконазол, в сравнении с 26% (n = 86) пациентов в контрольной ретроспективной группе (отношение рисков = 4,06; 95% ДИ 1,5–11,04; p = 0,006) [95]. Среди 59 пациентов в Китае (возраст 16–75 лет) с ИГИ, у которых наблюдалось отсутствие ответа на терапию амфотерицином В, итраконазолом, вориконазолом, флуконазолом, эхинокандинами или их плохая переносимость, частота объединенного (полного и частичного) клинического ответа для терапии позаконазолом в дозе 400 мг 2 р/сут в течение 12 недель составила 64,4% [96].

Позаконазол разрешен для применения в качестве препарата второй линии при аспергиллезе. При ретроспективном сравнении позаконазола и стандартной терапии (липидные формы амфотерицина В и итраконазол) в исторической когорте пациентов, включая пациентов с гранулоцитопенией, частота ответа на терапию для позаконазола составила 42% в сравнении с 26% для стандартной терапии [95]. В ретроспективном исследовании Raad I. и соавт. [97] частота ответа на терапию у 143 пациентов с гемобластомами в группе позаконазола значимо отличалась от таковой для высокой дозы липидных форм амфотерицина В или каспофунгина в комбинации с высокой дозой липидных форм амфотерицина В в качестве «терапии спасения» при инвазивном аспергиллезе: 40%, 8% и 11% соответственно.

Имеющиеся данные также говорят об эффективности позаконазола в качестве «терапии спасения» у пациентов с ИГИ, вызванными другими возбудителями, включая кокцидиоидомикоз, фузариоз и мукормикоз [98–100]. Следует отметить ретроспективное исследование «POSIFI» [101], в котором позаконазол, в том числе в таблетированной форме, использовался для «терапии спасения» в онкогематологии. За 8-летний период в анализ было включено 67 пациентов с отсутствием ответа на предшествующую терапию или ее плохой переносимостью (65 из 67 [97%] пациентов). ИГИ были представлены аспергиллезом (68,6%), мукормикозами (13,4%), другими мицелиальными микозами (8,9%) и инфекциями, вызванными дрожжевыми грибами (10,5%). Медиана продолжительности терапии позаконазолом составила 75 дней. Применение СПП позаконазола сопровождалось низкими сывороточными концентрациями (< 0,7 мг/л) у 63% пациентов. Клинический ответ на 3-й и 12-й месяцы терапии позаконазолом составил для аспергиллеза – 47,8% и 41,3%; для мукормикозов – 55,5% и 55,5%; и для других форм ИГИ – 69,2% и 69,2% соответственно. Отметим, что в целом при мукормикозах позаконазол исследовался в качестве терапии второй линии или «терапии спасения» в небольших группах пациентов, но очень редко использовался в качестве препарата первой линии [100, 102, 103].

Описано успешное применение таблетированной формы позаконазола для терапии 13-летнего паци-

ента с муковисцидозом и инфекцией *A. fumigatus* [104], а также случай эффективной терапии 30-летней пациентки с ОМЛ и необходимостью проведения аллогенной ТГСК, у которой развился мукормикоз (вызванный *Rhizomucor pusillus*) с поражением легких и ЦНС. У этой пациентки была проведена хирургическая санация и назначена СПП позаконазола, которая в связи с низкими концентрациями в плазме (0,22 мг/л) была заменена на таблетированную форму позаконазола, которая позволила достичь достаточных концентраций препарата (> 2 мг/л) при использовании дозы 400 мг/сут, так как стандартная доза 300 мг/сут не обеспечила создание в плазме целевой концентрации (0,45 мг/л) [105]. В исследовании Heimann S. и соавт. [106] в подгруппе из 29 пациентов с рефрактерным течением ИГИ (большинство – с инвазивным аспергиллезом) позаконазол в таблетированной или в/в форме также показал свою эффективность в качестве терапии первой линии (n = 17). Другие 12 пациентов получали новые лекарственные формы позаконазола в качестве «терапии спасения» после неэффективной терапии липосомальным амфотерицином В (n = 8), вориконазолом (n = 2), амфотерицином В (n = 1) и комбинацией липосомального амфотерицина В и каспофунгина (n = 1). Эффективность терапии позаконазолом составила 45% (13/29 пациентов). У остальных пациентов в группе позаконазола неэффективность в основном была связана с прогрессированием грибковой инфекции.

Данные по орофарингеальному кандидозу в статье не рассматриваются, поскольку для таблетированной формы позаконазола это показание к применению не зарегистрировано.

Безопасность и переносимость

В объединенном анализе 18 контролируемых исследований у здоровых добровольцев и пациентов (n = 448), получавших СПП позаконазола в дозе 50–1200 мг/сут продолжительностью до 14 дней, была показана хорошая переносимость терапии. Частота НЯ составила 57% в группе позаконазола и 63% у получавших плацебо участников исследования и не зависела от дозы позаконазола. Наиболее частыми НЯ, связанными с приемом позаконазола, являлись головная боль (17%), сухость во рту (9%) и головокружение (6%). Терапия позаконазолом сопровождалась незначительным или умеренным повышением уровней печеночных ферментов и низкой вероятностью удлинения интервала QTc [107].

По результатам исследований Ib [52] и III фазы [53], в целом принципиальных различий в переносимости СПП и таблетированной формы нет. Наиболее частыми (> 25% пациентов) НЯ при применении таблеток с замедленным высвобождением позаконазола являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота) и повышение активности печеночных ферментов [71]. Результаты исследования у здоровых добровольцев также указывали на одинаковый с СПП профиль безопасности. Незначительное или умеренное бессимптомное повышение уровня печеночных ферментов при использовании стандартных доз обуславливает

необходимость мониторинга показателей функции печени [9, 52, 53].

При анализе результатов исследования III фазы таблеток позаконазола ($n = 186$) увеличения частоты нежелательных лекарственных реакций при применении более высоких доз позаконазола, связанных непосредственно с таблетированной лекарственной формой, в сравнении с СПП выявлено не было [53]. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями на протяжении 28 дней терапии являлись нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, при этом тошнота и диарея имели место у 11% и 8% пациентов соответственно [52, 53].

В одном из первых предварительных отчетов по применению таблетированной формы у взрослых пациентов ($n = 45$) более высокие сывороточные концентрации не приводили к значимому увеличению частоты токсических проявлений в сравнении с СПП, однако повышение уровня печеночных ферментов (23% пациентов) и удлинение интервала QTc (на $> 10\%$ у 21% пациентов) были расценены как связанные с лечением, поэтому авторы указывают на необходимость мониторинга этих показателей у больных, принимающих позаконазол в форме таблеток [108].

Теми же авторами в 2017 г. были опубликованы данные многоцентрового, ретроспективного, наблюдательного исследования у 166 взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями (2013–2014 гг.), в котором оценивалось влияние концентраций при применении таблетированной формы позаконазола на развитие гепатотоксичности и удлинение интервала QT. Медиана концентрации позаконазола в плазме составила 1250 нг/мл (диапазон 110–4220 нг/мл), а медиана времени достижения этой концентрации была равна 6 дням (диапазон 5–14 дней). Наблюдалось статистически значимое увеличение уровней АСТ ($p < 0,001$), АЛТ ($p < 0,001$), щелочной фосфатазы ($p < 0,001$), общего билирубина ($p < 0,001$) и длительности интервала QTc ($p = 0,05$) от исходных значений. Тем не менее взаимосвязи концентрации позаконазола с повышением уровней АСТ [β (SE) = -0,33 (2,2); $p = 0,88$], АЛТ [β (SE) = -0,02 (0,03); $p = 0,63$], щелочной фосфатазы [β (SE) = 2,2 (2,9); $p = 0,46$] и общего билирубина [β (SE) = -0,01 (0,04); $p = 0,88$] выявлено не было. Статистически значимой связи между уровнями позаконазола и случаями удлинения интервала QTc также зарегистрировано не было [109].

Появились отдельные данные, которые говорят о способности позаконазола приводить к псевдогиперальдостеронизму (ПГА), что напрямую связано с уровнем препарата в крови. Nguyen M.-V. и соавт. [110] исследовали частоту позаконазол-индуцированного ПГА у амбулаторных пациентов, у которых была начата терапия позаконазолом, а также взаимосвязь с концентрацией позаконазола в плазме и клиническими характеристиками пациентов с данным синдромом и без него. Было включено 69 больных, получавших терапию позаконазолом, из которых 16 (23,2%) соответствовали критериям позаконазол-индуцированного ПГА. Данные пациенты были значимо старше (61,1 vs. 44,7 лет; $p = 0,007$) и у них до начала тера-

пии позаконазолом чаще регистрировалась артериальная гипертензия (68,8% vs. 32,1%; $p = 0,009$). У пациентов с ПГА медиана концентрации позаконазола в плазме была значимо выше, чем у пациентов без ПГА (3,0 vs. 1,2 мг/л; $p \leq 0,0001$). Выявлена положительная корреляция между концентрацией позаконазола и изменениями систолического артериального давления ($r = 0,37$; $p = 0,01$), отрицательная корреляция между концентрацией позаконазола и изменениями уровня калия в плазме ($r = -0,39$; $p = 0,006$) и положительная корреляция между концентрацией позаконазола и уровнем 11-дезоксикортизола в сыворотке ($r = 0,69$; $p < 0,0001$). Дальнейшие наблюдения покажут, насколько эти данные можно проецировать на определенные популяции пациентов.

Лекарственные взаимодействия

Как и другие АМ из группы триазолов, позаконазол имеет ряд клинически значимых лекарственных взаимодействий [111]. В отличие от СПП, таблетированная форма позаконазола не вызывала клинически значимых эффектов при совместном приеме с препаратами, влияющими на рН желудка (включая ИПП, H_2 -блокаторы и антациды) и на моторику желудка (метоклопрамид) [54]. В связи с этим коррекция дозы позаконазола при совместном применении с этими препаратами не требуется. Тем не менее опубликованы данные, которые говорят о том, что показатели системного воздействия позаконазола при применении таблетированной формы препарата могут зависеть от совместного применения ИПП и/или средних или высоких доз кортикостероидов. В одной из работ, включавшей 66 пациентов со 176 показателями C_{min} , было показано, что субтерапевтические концентрации позаконазола ($< 0,7$ мг/л) как минимум однократно отмечались у 33,3% пациентов (22/66) и в целом в 17% случаев проведения ТЛМ (30/176). При многофакторном линейном регрессионном анализе значимую связь со сниженными значениями C_{min} имели применение ИПП ($p = 0,008$), средних или высоких доз кортикостероидов ($> 0,7$ мг/кг/сут) ($p = 0,022$) и мужской пол ($p = 0,025$) [112].

Ферменты системы CYP450 не играют первостепенной роли в метаболизме позаконазола (Таблица 8). Однако позаконазол является ингибитором CYP3A4, что приводит к ряду лекарственных взаимодействий, в частности повышению уровней такролимуса (в 2,2 раза C_{max} и в 4,5 раза ПФК), циклоспорина А, глипизиды и мидазолама [113, 114]. Есть данные, которые говорят о более выраженном ингибировании CYP3A4 при применении таблетированной формы [115]. Производитель позаконазола не рекомендует его применение с сиролimusом и указывает на необходимость снижения дозы циклоспорина А и такролимуса, а также проведения ТЛМ. Концентрации симвастатина, аторвастатина, алкалоидов спорыньи, препаратов на основе алкалоидов барвинка (винкристин, винбластин, виндезин, винорельбин), ингибиторов протеазы ВИЧ, мидазолама и верапамила увеличиваются при совместном применении с позаконазолом. Кроме того, позаконазол является сильным ингибитором Р-гликопротеина и ВСРР (белок резистентности

Таблица 8. Взаимосвязь триазолов с ферментными системами организма [118]

	Флуконазол	Итраконазол	Вориконозол	Позаконазол	Изавуконазол
Ферменты I фазы биотрансформации					
CYP3A4/5	И/С	И/С	И/С	И	И/С
CYP2B6	–	–	И	–	И
CYP2C9	И/С	–	И/С	–	–
CYP2C19	И/С	–	И/С	–	–
Ферменты II фазы биотрансформации					
UGT	И	–	–	С	И
Транспортные белки					
P-гликопротеин	С	И/С	–	И/С	И
BCRP	–	И	–	И	И
OCT2	–	–	–	–	И

BCRP – белок резистентности рака молочной железы; CYP – цитохром P450; OCT2 – транспортер органических катионов 2-го типа; UGT – уридиндифосфатглюкуронозилтрансфераза; И – ингибитор; С – субстрат.

рака молочной железы) *in vitro* [116], а также выступает субстратом для P-гликопротеина. В связи с этим плазменные концентрации позаконазола увеличиваются при совместном применении с ингибиторами P-гликопротеина, такими как верапамил, циклоспорин А, хинидин, кларитромицин и эритромицин. Рифабутин, эфавиренз, фосампренавир и фенитоин снижают уровень позаконазола в плазме [114, 117].

Следует обратить внимание на противопоказанные комбинации позаконазола с отдельными препаратами согласно его инструкции по применению: алкалоиды спорыньи, субстраты CYP3A4 (терфенадин, астемизол, цисаприд, пимозид, хинидин, галофантрин), ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (симвастатин, ловастатин, аторвастатин) [3].

Позаконазол в текущих версиях практических рекомендаций

Согласно текущим версиям практических рекомендаций (Таблица 9), позаконазол имеет наивысший уровень доказательности данных для профилактики ИГИ у пациентов при длительной нейтропении в фазе индукции ремиссии при ОМЛ/МДС, а также у пациентов с аллогенной ТГСК, в частности при развитии тяжелой РТПХ. На сегодняшний день это самое актуальное показание для применения как СПП, так и таблетированной формы позаконазола, основанное на двух упомянутых ранее исследованиях [6, 7], а также большом опыте пост-регистрационного применения. В целом необходимо отметить согласованность позиций авторов различных рекомендаций, что указывает на однозначно важную роль позаконазола в профилактике ИГИ у онкогематологических пациентов группы высокого риска.

Говоря о терапии ИГИ (терапия второй линии и «терапия спасения»), приведем несколько практических рекомендаций по терапии инвазивного аспергиллеза и мукормикоза (ссылки далее по тексту взяты из оригинальных версий документов и являлись обоснованием для выбора авторами силы конкретных рекомендаций и уровнем доказательности данных).

В рекомендациях 2016 г. Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) по диагностике и терапии аспергиллеза [76] при рефрактерном или прогрессирующем течении в качестве «терапии спасения» авторы присвоили позаконазолу сильную рекомендацию с умеренным уровнем доказательности. Такая же сила рекомендации и уровень доказательности были присвоены позаконазолу в качестве препарата третьей линии при хроническом аспергиллезе легких. При аллергическом бронхолегочном аспергиллезе позаконазол позиционируется в качестве альтернативной терапии со слабой силой рекомендации и низким уровнем доказательности [95, 120].

В Европейских (ESCMID-ECMM-ERS) рекомендациях 2017 г. по диагностике и терапии инфекций, вызванных

Таблица 9. Место позаконазола в профилактике ИГИ у онкогематологических пациентов в текущих версиях практических рекомендаций

Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America (2016) [76]	
Длительная нейтропения, высокий риск Аллогенная ТГСК + РТПХ	Сильная рекомендация/ высокий уровень доказательности
Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline (2017) [77]	
ОМЛ/МДС	A-I
Аллогенная ТГСК (низкий риск ИА)	B-II
Аллогенная ТГСК + РТПХ	A-I
European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia (2018) [78]	
ОМЛ/МДС	A-I
Аллогенная ТГСК:	
До приживления трансплантата	B-II
После приживления трансплантата (высокий риск РТПХ)	A-I
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (2019) [119]	
ОМЛ/МДС	Категория 1
Аллогенная ТГСК	Категория 2B
Тяжелая РТПХ	Категория 1

грибами рода *Aspergillus* [77], место позаконазола в терапии инвазивного аспергиллеза представлено более широко. В частности, в случае природной или вторичной резистентности возбудителя позаконазол получил уровень доказательности В-II при выделении *A. terreus* [121], В-III при выделении *A. niger complex* [122] и С-III в случае обнаружения резистентного к вориконазолу штамма (> 2 мг/мл) в комбинации с эхинокандином [48]. При рефрактерном течении инфекции позаконазол получил уровень доказательности В-II [95]. При хроническом легочном аспергиллезе с прогрессированием заболевания позаконазол также получил уровень доказательности В-II [120]. Однако при аспергиллезе внелегочной локализации в качестве терапии первой линии позаконазолу был присвоен уровень доказательности D-III в случае поражения ЦНС [60] и С-III при локализации процесса в околоносовых пазухах [123].

В рекомендациях Европейской конференции по инфекциям при лейкозах 2017 г. (ЕСИЛ 6) по терапии инвазивного кандидоза, аспергиллеза и мукормикоза у пациентов с лейкозами и ТГСК [124] позаконазолу был присвоен уровень доказательности В-II в качестве препарата для «терапии спасения» при инвазивном аспергиллезе. При инвазивном мукормикозе для терапии первой линии препарат получил уровень доказательности С-III, однако при «терапии спасения» и для поддерживающей терапии ему были присвоены уровни В-II и В-III соответственно [103, 125].

В Международных рекомендациях по диагностике и терапии мукормикозов 2019 г. [126], создание которых было инициативой Европейской конфедерации по медицинской микологии (ЕСММ), в качестве препарата первой линии позаконазол получил уровень доказательности В-II для таблетированной или в/в формы препарата [52, 53, 127] и С-II для СПП [101, 103, 125]. При «терапии спасения» авторы рекомендаций однозначно отдают предпочтение в/в и таблетированной форме позаконазола в качестве препаратов выбора (сильная рекомендация), но в отношении СПП указывают на слабую рекомендацию для ее применения, опираясь на особенности ФК этой лекарственной формы.

Наконец обратимся к последней версии рекомендаций по терапии ИГИ у пациентов с онкологическими заболеваниями Рабочей группы по инфекционным заболеваниям (AGIHO) Немецкого общества по гематологии и онкологии (DGHO), которые были опубликованы в 2020 г. [128]. При инвазивном аспергиллезе в качестве препарата первой линии позаконазол получил уровень доказательности С-III в связи со слабой доказательной базой, в то время как в качестве препарата второй линии, а также для «терапии спасения» был выбран уровень доказательности В-II на основании данных двух ключевых исследований [95, 97]. При мукормикозах в качестве препарата первой линии позаконазол получил уровень доказательности В-II [101, 103], однако при использовании в качестве препарата второй линии, а также для «терапии спасения» ему был присвоен высокий уровень доказательности А-II [103, 125]. Следует отметить, что в данном документе позаконазол с уровнем доказательности В-III был рекомендован для терапии криптококкового менингоэнцефалита [129, 130],

а также с уровнем доказательности В-III для альтернативной терапии фузариоза [131]. При сцедоспориозе, вызванном *Scedosporium apiospermum*, авторы рекомендуют применение вориконазола или позаконазола в комбинации с хирургической санацией (В-III) [132].

Заключение

Позаконазол широко используется во всем мире, прежде всего, для профилактики ИГИ у пациентов группы высокого риска с гемобластозами, а также в большинстве случаев для терапии в качестве препарата второй линии при рефрактерном течении системных микозов. Уникальной особенностью позаконазола является наличие трех лекарственных форм. СПП долгое время была единственной доступной лекарственной формой позаконазола на рынке в России, однако учитывая проблемы с ФК суспензии, на сегодняшний день таблетированная форма является наиболее адекватной для пероральной терапии.

Хотелось бы еще раз обратить внимание клиницистов на ключевые различия, которые необходимо учитывать при выборе лекарственной формы препарата. Более высокие показатели абсорбции и, как следствие, достижения более высоких и стабильных плазменных концентраций, применение 1 р/сут независимо от приема пищи, а также отсутствие влияния рН желудка или его моторики на абсорбцию при сопоставимой с суспензией переносимостью делают таблетку более привлекательной лекарственной формой позаконазола для пероральной терапии. Безусловно, остается ряд вопросов, которые требуют проведения дальнейших исследований в отдельных популяциях пациентов, например, находящихся в ОРИТ (меньший процент связывания препарата с белками и оценка влияния этого на достигаемые концентрации) и пациентов педиатрического профиля с онкогематологическими заболеваниями. С практической точки зрения важны показатели проникновения позаконазола в очаг инфекции, особенно в ткани головного мозга, учитывая частоту развития и тяжесть течения инвазивного аспергиллеза и мукормикоза при поражении ЦНС. Достижение более стабильных плазменных концентраций позволяет еще лучше определить профиль безопасности препарата в зависимости от достигаемых концентраций, что невозможно было сделать у пациентов, получавших СПП.

Не вызывает сомнений, что таблетированная форма позаконазола уже заняла свою нишу прежде всего в области профилактики ИГИ у онкогематологических пациентов группы высокого риска. Особенно это актуально для стационаров, не имеющих возможности проведения ТЛМ, а также для пациентов с факторами, способными оказать негативное влияние на ФК СПП и, как следствие, обусловить высокий риск неэффективности профилактики или терапии ИГИ. Во всех упомянутых практических рекомендациях авторы говорят о том, что клиницисты по возможности должны использовать таблетированную форму позаконазола вместо СПП. Принимая во внимание большой объем доступных на текущий момент клинико-фармакологических данных, с практической точки зрения такая позиция является абсолютно обоснованной.

Литература

- Nagappan V., Deresinski S. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1610-1617. DOI: 10.1086/523576
- Kwon D., Mylonakis E. Posaconazole: a new broad-spectrum antifungal agent. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:1167-1178. DOI: 10.1517/14656566.8.8.1167
- European Medicines Agency. Summary of posaconazole characteristics. 2010. Available at: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/noxafil-epar-product-information_en.pdf. Accessed May 15, 2020.
- U.S.FDA. Noxafil instruction. 2015. Available at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205053s1lbl.pdf. Accessed May 15, 2020.
- Описание лекарственного препарата НОКСАФИЛ® (NOXAFIL). Доступно по адресу: www.vidal.ru/drugs/noxafil_44645.
- Ullmann A., Lipton J., Vesole D., Chandrasekar P., Langston A., Tarantolo S., et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007;356:335-347. DOI: 10.1056/NEJMoa061098
- Cornely O., Maertens J., Winston D., Perfect J., Ullmann A.J., Walsh T.J., et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Eng J Med.* 2007;356:348-359. DOI: 10.1056/NEJMoa061094
- 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;67:2725-2730. DOI: 10.1128/AAC.00222-12
- Krishna G., Ma L., Martinho M., O'Mara E. 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;56:4196-4201. DOI: 10.1128/AAC.00222-12
- Abutarif M.A., Krishna G., Statkevich P. Population pharmacokinetics of posaconazole in neutropenic patients receiving chemotherapy for acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(2):397-405. DOI: 10.1185/03007990903485056
- Kohl V., Muller C., Cornely O.A., Abduljalil K., Fuhr U., Vehreschild J.J., et al. Factors influencing pharmacokinetics of prophylactic posaconazole in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(1):207-212. DOI: 10.1128/AAC.01027-09
- Ross A.L., Slain D., Cumpston A., Bryant A., Hamadani M., Craig M. Evaluation of an alternative posaconazole prophylaxis regimen in haematological malignancy patients receiving concomitant stress ulcer prophylaxis. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40(6):557-561. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.09.001
- Koltin Y., Hitchcock C.A. The search for new triazole antifungal agents. *Curr Opin Chem Biol.* 1997;1:176-182. DOI: 10.1016/s1367-5931(97)80007-5
- Peyton L.R., Gallagher S., Hashemzadeh M. Triazole antifungals: a review. *Drugs Today (Barc).* 2015;51(12):705-718. DOI: 10.1358/dot.2015.51.12.2421058
- Li Y., Theuretzbacher U., Clancy C.J., Nguyen M.H., Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of posaconazole. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:379-396. DOI: 10.2165/11319340-000000000-00000
- Sabatelli F., Patel R., Mann P., Norris C., Hare R., Loebenberg D., 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;50:2009-2015. DOI: 10.1128/AAC.00163-06
- Cacciapuoti A., Loebenberg D., Corcoran E., Menzel F. Jr., Moss E.L. Jr., Norris C., et al. *In vitro* and *in vivo* activities of SCH 56592 (posaconazole), a new triazole antifungal agent, against *Aspergillus* and *Candida*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:2017-2022. DOI: 10.1128/aac.44.8.2017-2022.2000
- Vazquez J.A., Skiest D.J., Nieto L., Northland R., Sanne I., Gogate J., et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1179-1186. DOI: 10.1086/501457
- Graybill J.R., Bocanegra R., Najvar L.K., Luther M.F., Loebenberg D. SCH56592 treatment of murine invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42:539-542. DOI: 10.1093/jac/42.4.539
- Petraitiene R., Petratis V., Groll A.H., Sein T., Piscitelli S., Candelario M., et al. Antifungal activity and pharmacokinetics of posaconazole (SCH 56592) in treatment and prevention of experimental invasive pulmonary aspergillosis: correlation with galactomannan antigenemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:857-869. DOI: 10.1128/AAC.45.3.857-869.2001
- Alexander B.D., Perfect J.R., Daly J.S., Restrepo A., Tobón A.M., Patino H., et al. Posaconazole as salvage therapy in patients with invasive fungal infections after solid organ transplant. *Transplantation.* 2008;86:791-796. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181837585
- Barchiesi F., Schimizzi A.M., Caselli F., Giannini D., Camiletti V., Fileni B., et al. Activity of the new antifungal triazole, posaconazole, against *Cryptococcus neoformans*. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48:769-773. DOI: 10.1093/jac/48.6.769
- Connolly P., Wheat J., Schnizlein-Bick C., Durkin M., Kohler S., Smedema M., et al. Comparison of a new triazole antifungal agent, Schering 56592, with itraconazole and amphotericin B for treatment of histoplasmosis in immunocompetent mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:322-328. PMID: 9925526
- Lutz J.E., Clemons K.V., Aristizabal B.H., Stevens D.A. Activity of the triazole SCH 56592 against disseminated murine coccidioidomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:1558-1561. PMID: 9210684
- Lozano-Chiu M., Arikian S., Paetznick V.L., Anaissie E.J., Loebenberg D., Rex J.H. Treatment of murine fusariosis with SCH 56592. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:589-591. PMID: 10049271
- Brugiere O., Dauriat G., Mal H., Marrash-Chalha R., Fournier M., Groussard O., et al. Pulmonary mucormycosis (zygomycosis) in a lung transplant recipient: recovery after posaconazole therapy. *Transplantation.* 2005;80:1361-1362. PMID: 16382553
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Posaconazole: Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, Version 9.0, valid from 2018-02-12. Available at: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Clinical_breakpoints/Antifungal_breakpoints_v_9.0_180212.pdf. Accessed May 15, 2020.

28. 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;46:1581-1582. DOI: 10.1128/aac.46.5.1581-1582.2002
29. Manesh A., John A., Mathew B., Varghese L., Rupa V., Zachariah A., et al. Posaconazole: an emerging therapeutic option for invasive rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Mycoses.* 2016;59(12):765-772. DOI: 10.1111/myc.12529
30. 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;41:180-183. PMID: 8980776
31. Campoli P., Perlin D., Kristof A., White T.C., Filler S.G., Sheppard D.C. Pharmacokinetics of posaconazole within epithelial cells and fungi: insights into potential mechanisms of action during treatment and prophylaxis. *J Infect Dis.* 2013;208:1717-1728. DOI: 10.1093/infdis/jit358
32. Prasad R., Nair R., Banerjee A. Multidrug transporters of *Candida* species in clinical azole resistance. *Fungal Genet Biol.* 2019;132:103252. DOI: 10.1016/j.fgb.2019.103252
33. Teo J.Q., Lee S.J., Tan A.L., Lim R.S., Cai Y., Lim T.P., Kwa A.L. Molecular mechanisms of azole resistance in *Candida* bloodstream isolates. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):63. DOI: 10.1186/s12879-019-3672-5
34. Perea S., Lopez-Ribot J.L., Kirkpatrick W.R., McAtee R.K., Santillán R.A., Martínez M., et al. Prevalence of molecular mechanisms of resistance to azole antifungal agents in *Candida albicans* strains displaying high-level fluconazole resistance isolated from human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2676-2684. DOI: 10.1128/AAC.45.10.2676-2684.2001
35. Li X., Brown N., Chau A.S., López-Ribot J.L., Ruesga M.T., Quindos G., et al. Changes in susceptibility to posaconazole in clinical isolates of *Candida albicans*. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:74-80. PMID: 14657086
36. Pfaller M.A., Messer S., Jones R.N. Activity of a 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;41:233-235. PMID: 9021172
37. Pfaller M.A., Messer S.A., Boyken L., Tendolkar S., Hollis R.J., Diekema D.J., et al. Geographic variation in the susceptibilities of invasive isolates of *Candida glabrata* to seven systemically active antifungal agents: a global assessment from the ARTEMIS Antifungal Surveillance Program conducted in 2001 and 2002. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3142-3146. DOI: 10.1128/JCM.42.7.3142-3146.2004
38. Magill S.S., Shields C., Sears C.L., Choti M., Merz W.G. Triazole cross-resistance among *Candida* spp.: case report, occurrence among bloodstream isolates, and implications for antifungal therapy. *J Clin Microbiol.* 2006;44:529-535. DOI: 10.1128/JCM.44.2.529-535.2006
39. Bedini A., Venturelli C., Mussini C., Guaraldi G., Codeluppi M., Borghi V., et al. Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:75-80. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01310.x
40. Klimko N., Vasilyeva N., Chernenkaya T., Kutsevalova O., Vetokhina A., Mukhacheva S., 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.
41. Klyasova G., Malchikova A., Maschan M., Molchanova I., Kutsevalova O., Chernenkaya T., et al. *In vitro* activity of echinocandins and azoles against *Candida* spp. isolated from hematological and non-hematological patients in 11 centers of Russia. *Proceedings of the 8th Trends in Medical Mycology, Belgrade, Serbia, October 6-9, 2017.* *Mycoses.* 2017;60(Suppl. 2):65.
42. Aslani N., Shokohi T., Ataollahi M.R., Ansari S., Gholampour Y., Khani Jehooni A., et al. *In vitro* activity of four triazole antifungal drugs against clinically common and uncommon yeast species. *Curr Med Mycol.* 2019;5(4):14-19. DOI: 10.18502/cmm.5.4.1949
43. Lewis R.E., Wurster S., Beyda N.D., Albert N.D., Kontoyiannis D.P. Comparative *in vitro* pharmacodynamic analysis of isavuconazole, voriconazole, and posaconazole against clinical isolates of aspergillosis, mucormycosis, fusariosis, and phaeohyphomycosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;95(3):114861. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.06.013
44. Sun L., Wan Z., Li R., Yu J. *In vitro* activities of nine antifungal agents against rare pathogenic fungi. *J Med Microbiol.* 2019;68(11):1664-1670. DOI: 10.1099/jmm.0.001083
45. van Ingen J., van der Lee H.A., Rijs T.A.J., Zoll J., Leenstra T., Melchers W.J.G., et al. Azole, polyene and echinocandin MIC distributions for wild-type, TR34/L98H and TR46/Y121F/T289A *Aspergillus fumigatus* isolates in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(1):178-181. DOI: 10.1093/jac/dku364
46. Buil J.B., Hagen F., Chowdhary A., Verweij P.E., Meis J.F. Itraconazole, voriconazole, and posaconazole CLSI MIC distributions for wild-type and azole-resistant *Aspergillus fumigatus* isolates. *J Fungi.* 2018;4(3):103. DOI: 10.3390/jof4030103
47. Howard S.J., Lestner J.M., Sharp A., Gregson L., Goodwin J., Slater J., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole for invasive pulmonary aspergillosis: clinical implications for antifungal therapy. *J Infect Dis.* 2011;203(9):1324-1332. DOI: 10.1093/infdis/jir023
48. Lepak A.J., Marchillo K., Vanhecker J., Andes D.R. Posaconazole pharmacodynamic target determination against wild-type and Cyp51 mutant isolates of *Aspergillus fumigatus* in an *in vivo* model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(1):579-585. DOI: 10.1128/AAC.01279-12
49. Seyedmousavi S., Mouton J.W., Melchers W.J., Bruggemann R.J., Verweij P.E. The role of azoles in the management of azole-resistant aspergillosis: from the bench to the bedside. *Drug Resist Updates.* 2014;17(3):37-50. DOI: 10.1016/j.drug.2014.06.001
50. Schauwvlieghe A., Buil J.B., Verweij P.E., Hoek R.A.S., Cornelissen J.J., Blijlevens N.M.A., et al. High-dose posaconazole for azole-resistant aspergillosis and other difficult-to-treat mould infections. *Mycoses.* 2020;63(2):122-130. DOI: 10.1111/myc.13028
51. EMEA. Noxafil. Assessment report. 20 February 2014. Available at: www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/noxafil-h-c-610-x-0028-epar-scientific-discussion-extension_en.pdf. Accessed May 24, 2020.
52. Duarte R., Lopez-Jimenez J., Cornely O., Laverdiere M., Helfgott D., Haider S., 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;58:5758-5765. DOI: 10.1128/AAC.03050-14

53. Cornely O., Duarte R., Haider S., Chandrasekar P., Helfgott D., Jiménez J.L., 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;71:718-726. DOI: 10.1093/jac/dkv380
54. Kraft W.K., Chang P.S., van Iersel M.L., Waskin H., Krishna G., Kersemaekers W.M. Posaconazole tablet pharmacokinetics: lack of effect of concomitant medications altering gastric pH and gastric motility in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(7):4020-4025. DOI: 10.1128/AAC.02448-13
55. Kersemaekers W.M., Dogterom P., Xu J., Marcantonio E.E., de Greef R., Waskin H., et al. Effect of a high-fat meal on the pharmacokinetics of 300-milligram posaconazole in a solid oral tablet formulation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3385-3389. DOI: 10.1128/AAC.05000-14
56. Conte J.E. Jr., Golden J.A., Krishna G., McIver M., Little E., Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole at steady state in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(2):703-707. DOI: 10.1128/aac.00663-08
57. Bellmann R., Smuszkiwicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection.* 2017;45(6):737-779. DOI: 10.1007/s15010-017-1042-z
58. Krishna G., Beresford E., Ma L., Vickery D., Martinho M., Yu X., et al. Skin concentrations and pharmacokinetics of posaconazole after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(5):1807-1810. DOI: 10.1128/aac.01616-09
59. Reinwald M., Uharek L., Lampe D., Grobosch T., Thiel E., Schwartz S. Limited penetration of posaconazole into cerebrospinal fluid in an allogeneic stem cell recipient with invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transpl.* 2009;44(4):269-270. DOI: 10.1038/bmt.2009.17
60. Rüping M.J., Albermann N., Ebinger F., Burckhardt I., Beisel C., Müller C., et al. Posaconazole concentrations in the central nervous system. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(6):1468-1470. DOI: 10.1093/jac/dkn409
61. Calvo E., Pastor F.J., Rodriguez M.M., Mayayo E., Salas V., Guarro J. Murine model of a disseminated infection by the novel fungus *Fonsecaea monophora* and successful treatment with posaconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(2):919-923. DOI: 10.1128/AAC.01284-09
62. Calvo E., Pastor F.J., Rodriguez M.M., Pujol I., Guarro J. Antifungal therapy in a murine model of disseminated infection by *Cryptococcus gattii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(10):4074-4077. DOI: 10.1128/AAC.00172-10
63. Storzinger D., Borghorst S., Hofer S., Busch C.J., Lichtenstern C., Hempel G., et al. Plasma concentrations of posaconazole administered via nasogastric tube in patients in a surgical intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(8):4468-4470. DOI: 10.1128/AAC.06167-11
64. Vehreschild J.J., Muller C., Farowski F., Vehreschild M.J., Cornely O.A., Fuhr U., et al. Factors influencing the pharmacokinetics of prophylactic posaconazole oral suspension in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(6):987-995. DOI: 10.1007/s00228-012-1212-y
65. Petitcollin A., Boglione-Kerrien C., Tron C., Picard S., Lalanne S., Nimubona S., et al. Population pharmacokinetics and monte-carlo simulations of posaconazole administered as tablets in a real-life cohort of patients with hematological malignancies: Towards dose reduction? Proceedings of the Congrès SFPT I Rouen, April 17-19, 2017. Abstr. CO-065.
66. van Iersel M., Rossenu S., de Greef R., Waskin H. A population pharmacokinetic model for a solid oral tablet formulation of posaconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(7):e02465-17. DOI: 10.1128/aac.02465-17
67. Dolton M.J., Bruggemann R.J., Burger D.M., McLachlan A.J. Understanding variability in posaconazole exposure using an integrated population pharmacokinetic analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(11):6879-6885. DOI: 10.1128/aac.03777-14
68. Campoli F., Al Abdallah Q., Robitaille R., Solis N.V., Fielhaber J.A., Kristof A.S., et al. Concentration of antifungal agents within host cell membranes: a new paradigm governing the efficacy of prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5732-5739. DOI: 10.1128/AAC.00637-11
69. Mason M., McDanel P., Musick W., Kontoyiannis D. Serum levels of crushed posaconazole delayed-release tablets. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(5):e02688-18. DOI: 10.1128/AAC.02688-18
70. Sheppard D.C., Campoli P., Duarte R.F. Understanding antifungal prophylaxis with posaconazole in hematology patients: an evolving bedside to bench story. *Haematologica.* 2014;99:603-604. DOI: 10.3324/haematol.2013.100263
71. Boglione-Kerrien C., Picard S., Tron C., Nimubona S., Gangneux J.-P., Lalanne S., et al. Safety study and therapeutic drug monitoring of the oral tablet formulation of posaconazole in patients with hematological malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;69:1162-1168. DOI: 10.1007/s00432-017-2523-2
72. Ashbee H.R., Barnes R.A., Johnson E.M., Richardson M.D., Gorton R., Hope W. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(5):1162-1176. DOI: 10.1093/jac/dkt508
73. Chen L., Wang Y., Zhang T., Li Y., Meng T., Liu L., et al. Utility of posaconazole therapeutic drug monitoring and assessment of plasma concentration threshold for effective prophylaxis of invasive fungal infections: a meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Infect Dis.* 2018;18:155. DOI: 10.1186/s12879-018-3055-3
74. Dolton M.J., Ray J.E., Chen S., Ng K., Pont L., McLachlan A., et al. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(11):5503-5510. DOI: 10.1128/AAC.00802-12
75. Cattaneo C., Panzali A., Passi A., Borlenghi E., Lamorgese C., Petullà M., et al. Serum posaconazole levels during acute myeloid leukaemia induction therapy: correlations with breakthrough invasive fungal infections. *Mycoses.* 2015;58:362-367. DOI: 10.1111/myc.12326
76. Patterson T.F., Thompson G.R. 3rd, Denning D.W., Fishman J.A., Hadley S., Herbrecht R., et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):e1-e60. DOI: 10.1093/cid/ciw326
77. Ullmann A., Aguado J.M., Arikan-Akdagli S., Denning D.W., Groll A.H., Lagrou K., et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(Suppl. 1):e1-e38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002
78. Maertens J.A., Girmenia C., Brüggemann R.J., Duarte R.F., Kibbler C., Ljungman P., et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients:

- summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(12):3221-3230. DOI: 10.1093/jac/dky286
79. Shen Y., Huang X.J., Wang J.X., Jin J., Hu J.D., Yu K., et al. Posaconazole vs. fluconazole as invasive fungal infection prophylaxis in China: a multicenter, randomized, open-label study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(9):738-745. DOI: 10.5414/CP201880
 80. Pham A., Bubalo J., Lewis J. 2nd. 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;59(4):226-233. DOI: 10.1111/myc.12452
 81. Oh J., Kang C.I., Kim S.H., Huh K., Cho S.Y., Chung D.R., et al. Antifungal prophylaxis with posaconazole tablet and oral suspension in patients with haematologic malignancy: therapeutic drug monitoring, efficacy and risk factors for the suboptimal level. *Mycoses.* 2020;63(1):89-94. DOI: 10.1111/myc.13020
 82. Belling M., Kanate A.S., Shillingburg A., Lu X., Wen S., Shah N., et al. Evaluation of serum posaconazole concentrations in patients with hematological malignancies receiving posaconazole suspension compared to the delayed-release tablet formulation. *Leuk Res Treatment.* 2017;2017:3460892. DOI: 10.1155/2017/3460892
 83. Leclerc E., Combarel D., Uzunov M., Leblond V., Funck-Brentano C., Zahr N. Prevention of invasive *Aspergillus* fungal infections with the suspension and delayed-release tablet formulations of posaconazole in patients with haematologic malignancies. *Sci Rep.* 2018;8(1):1681. DOI: 10.1038/s41598-018-20136-3
 84. Lenczuk D., Zinke-Cerwenka W., Greinix H., Wöflfler A., Prattes J., Zollner-Schwetz I., et al. Antifungal prophylaxis with posaconazole delayed-release tablet and oral suspension in a real-life setting: plasma levels, efficacy, and tolerability. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(6):e02655-17. DOI: 10.1128/AAC.02655-17
 85. Furuno J., Tallman G., Noble B., Bubalo J., Forrest G., Lewis J. 2nd, et al. Clinical outcomes of oral suspension versus delayed-release tablet formulations of posaconazole for prophylaxis of invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(10):e00893-18. DOI: 10.1128/AAC.00893-18
 86. Gautier-Veyret E., Bolcato L., Roustit M., Weiss S., Tonini J., Brenier-Pinchart M.P., et al. Treatment by posaconazole tablets, compared to posaconazole suspension, does not reduce variability of posaconazole trough concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(10):e00484-19. DOI: 10.1128/AAC.00484-19
 87. Tverdek F., Heo S., Aitken S., Granwehr B., Kontoyiannis D. Real-life assessment of the safety and effectiveness of the new tablet and intravenous formulations of posaconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections via analysis of 343 courses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(8):e00188-17. DOI: 10.1128/AAC.00188-17
 88. Duarte R., Sánchez-Ortega I., Salcedo I., de Miguel C., Lerma A., de Camino B.P., et al. Switching from posaconazole oral suspension to tablets increases serum levels, preserves safety and improves treatment satisfaction: a prospective clinical trial in patients with acute leukemia. *Proceedings of the 23rd European Hematology Association Congress; Stockholm, Sweden, June 14-17, 2018.* Abstr. PF452.
 89. Tang L., Marini B., Benitez L., Nagel J., Miceli M., Berglund C., et al. Risk factors for subtherapeutic levels of posaconazole tablet. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(10):2902-2905. DOI: 10.1093/jac/dkx228
 90. Hachem R., Assaf A., Numan Y., Shah P., Jiang Y., Chaftari A., Raad I. Comparing the safety and efficacy of voriconazole versus posaconazole in the prevention of invasive fungal infections in high-risk patients with hematological malignancies. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;50(3):384-388. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.03.021
 91. Phillips K., Cirrone F., Ahuja T., Siegfried J., Papadopoulos J. Posaconazole versus voriconazole as antifungal prophylaxis during induction therapy for acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(2):398-403. DOI: 10.1177/1078155218806975
 92. Copley M., Waldron M., Athans V., Welch S., Brizendine K., Cober E., et al. Itraconazole vs. posaconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy: a retrospective study. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105886. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105886
 93. Cámara R., Gozalbo I., Jurado M., Sanz J., Aragón B., Grau S. Cost-effectiveness of posaconazole tablets for invasive fungal infections prevention in acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome patients in Spain. *Adv Ther.* 2017;34(9):2104-2119. DOI: 10.1007/s12325-017-0600-1
 94. Krysanov I.S., Klimko N.N., Ermakova V.Yu., Krysanova V.S. Comparative clinical and economic analysis of posaconazol (Noxafil) for invasive mycoses (IM) prevention in patients with severe neutropenia during treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Onkogematologija.* 2019;14:49-59. Russian. (Крысанов И.С., Клишко Н.Н., Ермакова В.Ю., Крысанова В.С. Сравнительный клинко-экономический анализ применения позаконазола (Ноксафил) для профилактики инвазивных микозов у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне лечения острого миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома. *Онкогематология.* 2019;14:49-59.) DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-1-49-59
 95. Walsh T., Raad I., Patterson T., Chandrasekar P., Donowitz G.R., Graybill R., 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. DOI: 10.1086/508774
 96. Huang X., Wang F., Chen Y., Liu T., Wang J., Hu J., 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;7:201-209. DOI: 10.2217/fmb.11.158
 97. Raad I., Hanna H.A., Bektour M., Jiang Y., Torres H., Afif C., et al. Novel antifungal agents as salvage therapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: posaconazole compared with high-dose lipid formulations of amphotericin B alone or in combination with caspofungin. *Leukemia.* 2008;22(3):496-503. DOI: 10.1038/sj.leu.2405065
 98. Kim M., Vikram H., Kusne S., Seville M.T., Blair J.E. Treatment of refractory coccidioidomycosis with voriconazole or posaconazole. *Clin Infect Dis.* 2011;53:1060-1066. DOI: 10.1093/cid/cir642
 99. Raad I., Hachem R., Herbrecht R., Graybill J.R., Hare R., Corcorane G., et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1398-1403. DOI: 10.1086/503425
 100. Vehreschild J., Birtel A., Vehreschild M., Liss B., Farowski F.,

- Kochanek M., et al. Mucormycosis treated with posaconazole: review of 96 case reports. *Crit Rev Microbiol.* 2013;39:310-324. DOI: 10.3109/1040841X.2012.711741
101. Fortun J., Gioia F., Cardozo C., Gudiol C., Diago E., Castón J.J., et al. Posaconazole salvage therapy: the POSIFI study. *Mycoses.* 2019;62(6):526-533. DOI: 10.1111/myc.12911
 102. van Burik J.A., Hare R.S., Solomon H.F., Corrado M.L., Kontoyiannis D.P. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis.* 2006;42(7):e61-e65. DOI: 10.1086/500212
 103. Rüping M.J., Heinz W.J., Kindo A.J., Rickerts V., Lass-Flörl C., Beisel C., et al. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(2):296-302. DOI: 10.1093/jac/dkp430
 104. Shearin S., Bell T. Treatment of *Aspergillus fumigatus* infection with posaconazole delayed-release tablets. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(13):958-961. DOI: 10.2146/ajhp170534
 105. Andrey D.O., Kaiser L., Emonet S., Erard V., Chalandon Y., van Delden C. Cerebral *Rhizomucor* infection treated by posaconazole delayed-release tablets in an allogeneic stem cell transplant recipient. *Int J Infect Dis.* 2017;55:24-26. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.12.014
 106. Heimann S.M., Penack O., Heinz W.J., Rachow T., Egerer G., Kessel J., et al. Intravenous and tablet formulation of posaconazole in antifungal therapy and prophylaxis: a retrospective, non-interventional, multicenter analysis of hematological patients treated in tertiary-care hospitals. *Int J Infect Dis.* 2019;83:130-138. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.04.006
 107. 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;34:301-311. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2009.01055.x
 108. Pettit N., Steinbeck J.L., Han Z., delaCruz J., Landon E., Pisano J. Posaconazole (PCZ) tablet formulation therapeutic drug monitoring (TDM) and toxicity analysis. Proceedings of the 54th ICAAC, Washington, DC, USA, September 5-9, 2014. Abstr. A-702.
 109. Pettit N., Miceli M., Rivera C., Narayanan P., Perissinotti A., Hsu M., et al. Multicentre study of posaconazole delayed-release tablet serum level and association with hepatotoxicity and QTc prolongation. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(8):2355-2358. DOI: 10.1093/jac/dkx122
 110. Nguyen M.-V., Davis M.R., Wittenberg R., Mchardy I., Baddley J., Young B., et al. Posaconazole serum drug levels associated with pseudohyperaldosteronism. *Clin Infect Dis.* 2019;ciz741. DOI: 10.1093/cid/ciz741
 111. Brüggemann R., Alfenaar J., Blijlevens N., Billaud E.M., Kosterink J.G., Verweij P.E., et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1441-1458. DOI: 10.1086/598327
 112. Cojutti P.G., Candoni A., Lazzarotto D., Rabassi N., Fanin R., Hope W., Pea F. Co-administration of proton pump inhibitors and/or of steroids may be a risk factor for low trough concentrations of posaconazole delayed-released tablets in adult patients with haematological malignancies. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(11):2544-2550. DOI: 10.1111/bcp.13707
 113. Herbrecht R. Posaconazole: a potent, extended-spectrum triazole antifungal for the treatment of serious fungal infections. *Int J Clin Pract.* 2004;58:612-624. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2004.00167.x
 114. Wexler D., Courtney R., Richards W., Banfield C., Lim J., Laughlin M. Effect of posaconazole on cytochrome P450 enzymes: a randomized, open-label, two-way crossover study. *Eur J Pharm Sci.* 2004;21:645-653. DOI: 10.1016/j.ejps.2004.01.005
 115. Petitcollin A., Crochette R., Tron C., Verdier M.C., Boglione Kerrien C., Vigneau C., et al. Increased inhibition of cytochrome P450 3A4 with the tablet formulation of posaconazole. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2016;31:389-393. DOI: 10.1016/j.dmpk.2016.05.001
 116. Lempers V.J., van den Heuvel J.J., Russel F.G., Aarnoutse R.E., Burger D.M., Brüggemann R.J., et al. Inhibitory potential of antifungal drugs on ATP-binding cassette transporters P-glycoprotein, MRP1 to MRP5, BCRP, and BSEP. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:3372-3379. DOI: 10.1128/AAC.02931-15
 117. Sandherr M., Maschmeyer G. Pharmacology and metabolism of voriconazole and posaconazole in the treatment of invasive aspergillosis: review of the literature. *Eur J Med Res.* 2011;16:139-144. DOI: 10.1186/2047-783x-16-4-139
 118. Nivoix Y., Ledoux M., Herbrecht R. Antifungal therapy: new and evolving therapies. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41(1):158-174. DOI: 10.1055/s-0039-3400291
 119. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed May 14, 2020.
 120. Felton T.W., Baxter C., Moore C.B., Roberts S.A., Hope W.W., Denning D.W. Efficacy and safety of posaconazole for chronic pulmonary aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2010;51:1383-1391. DOI: 10.1086/657306
 121. Lass-Flörl C., Alastruey-Izquierdo A., Cuenca-Estrella M., Perkhof S., Rodríguez-Tudela J.L. *In vitro* activities of various antifungal drugs against *Aspergillus terreus*: global assessment using the methodology of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(2):794-795. DOI: 10.1128/AAC.00335-08
 122. Howard S.J., Harrison E., Bowyer P., Varga J., Denning D.W. Cryptic species and azole resistance in the *Aspergillus niger* complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(10):4802-4809. DOI: 10.1128/AAC.00304-11
 123. Thurtell M.J., Chiu A.L., Goold L.A., Akdal G., Crompton J.L., Ahmed R., et al. Neuroophthalmology of invasive fungal sinusitis: 14 consecutive patients and a review of the literature. *Clin Exp Ophthalmol.* 2013;41(6):567-576. DOI: 10.1111/ceo.12055
 124. Tissot F., Agrawal S., Pagano L., Petrikos G., Groll A.H., Skiada A., et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* 2017;102(3):433-444. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900
 125. Greenberg R.N., Mullane K., van Burik J.A., Raad I., Abzug M.J., Anstead G., et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(1):126-133. DOI: 10.1128/AAC.50.1.126-133.2006
 126. Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D., Chen S., Dannaoui E., Hochhegger B., et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(12):e405-e421. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3
 127. Maertens J., Cornely O.A., Ullmann A.J., Heinz W., Krishna G., Patino H., 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;58:3610-3617. DOI: 10.1128/AAC.02686-13
128. Ruhnke M., Cornely O., Schmidt-Hieber M., Alakel N., Boell B., Buchheidt D., et al. Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients-revised 2019 recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Mycoses.* 2020. Online ahead of print. DOI: 10.1111/myc.13082
129. Flores V.G., Tovar R.M., Zaldivar P.G., Martinez E.A. Meningitis due to *Cryptococcus neoformans*: treatment with posaconazole. *Curr HIV Res.* 2012;10(7):620-623. DOI: 10.2174/157016212803305970
130. Pitisuttithum P., Negroni R., Graybill J.R., Bustamante B., Pappas P., Chapman S., et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(4):745-755. DOI: 10.1093/jac/dki288
131. Horn D.L., Freifeld A.G., Schuster M.G., Azie N.E., Franks B., Kauffman C.A. Treatment and outcomes of invasive fusariosis: review of 65 cases from the PATH Alliance® registry. *Mycoses.* 2014;(11):652-658. DOI: 10.1111/myc.12212
132. Lamaris G.A., Chamilos G., Lewis R.E., Safdar A., Raad I.I., Kontoyiannis D.P. *Scedosporium* infection in a tertiary care cancer center: a review of 25 cases from 1989-2006. *Clin Infect Dis.* 2006;43(12):1580-1584. DOI: 10.1086/509579