

Первый в России опыт эффективного применения позаконазола для лечения рефрактерного инвазивного аспергиллеза и профилактики его рецидива при проведении цитостатической терапии и трансплантации костного мозга у ребенка с острым лейкозом

Н. Н. Клишко [1], Б. В. Афанасьев [2], А. С. Колбин [3],
Э. Г. Бойченко [4], Н. И. Зубаровская [5]

The first in Russia case of successful treatment and secondary prophylaxis of refractory invasive aspergillosis with posaconazole in a child with acute lymphoblastic leukemia during cytostatic chemotherapy and bone marrow transplantation

N. N. Klimko [1], B. V. Afanassiev [2], A. S. Kolbin [3],
E. G. Boychenko [4], N. I. Zubarovskaya [5]

SUMMARY

Invasive fungal infections are significant causes of morbidity and mortality in immunocompromised patients. During the last years new safe and effective antifungal drugs have been added to the traditional antimycotics. One of these new drugs is posaconazole, extended-spectrum triazole. We report the first in Russia case of successful treatment and secondary prophylaxis with posaconazole of refractory invasive aspergillosis in a child with acute lymphoblastic leukemia during cytostatic chemotherapy and bone marrow transplantation, as well as literature review.

Keywords:

invasive fungal, posaconazole, pediatric.

[1] St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

[2] Acad. I. P. Pavlov's St.-Petersburg State Medical University

[3] St.-Petersburg State Pediatric Medical Academy

[4] St.-Petersburg Children City Hospital № 1

Контакты: klimko@mail.ru

Принято в печать: 7 ноября 2008 г.

РЕФЕРАТ

Инвазивные микозы являются частым осложнением у иммунокомпрометированных пациентов и отличаются тяжестью клинических проявлений и высокой атрибутивной летальностью. В последние годы появились новые эффективные и безопасные противогрибковые средства, к которым относится новый азол широкого спектра действия — позаконазол. Авторы анализируют первый в России опыт использования позаконазола для лечения рефрактерного к другим антимикотикам инвазивного аспергиллеза и профилактики его рецидива у ребенка с острым лейкозом во время цитостатической терапии и трансплантации кроветворных стволовых клеток, а также приводят данные литературы.

Ключевые слова

инвазивный микоз, позаконазол, педиатрия.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении злокачественных новообразований. Выживаемость данной категории пациентов зачастую зависит от эффективного лечения инфекционных осложнений, в т. ч. инвазивных микозов (ИМ). Известно, что ИМ, наиболее распространенными из которых являются инвазивный кандидоз (ИК), инвазивный аспергиллез (ИА) и зигомикоз, отличаются тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью.¹ В последние годы к традиционным системным антимикотикам (дезоксисолатный комплекс и липидные варианты амфотерицина В, итраконазол, флуконазол) добавились новые противогрибковые средства, такие как вориконазол и каспофунгин. К современным антимикотикам относят и новый триазол широкого спектра действия — позаконазол. Целью настоящего исследования явилось описание

клинического случая первого в России использования позаконазола и анализ данных литературы.

МЕТОДИКА

В настоящем исследовании авторы провели анализ собственного опыта клинического использования позаконазола при ИА (описание случая) и данных литературы.

Описание клинического применения позаконазола. Представлено описание клинического случая применения позаконазола (Ноксафил, Schering-Plough) для лечения, а затем и вторичной профилактики ИА у ребенка с острым лейкозом. До позаконазола для лечения ИА легких и мягких тканей носа применяли вориконазол (Вифенд, Pfizer Int., LLC, США) липидный комплекс амфотерицина В (Амфолип, «Бхарат Серумс энд Вакцинс», Индия) и каспофунгин (Кансидас, MERCK&Co., Inc., США). Пациент получил лечение в от-

[1] Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

[2] Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова

[3] Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

[4] Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург

делении химиотерапии лейкозов Детской городской больницы (ДГБ) № 1 Санкт-Петербурга, а также в Институте детской гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой.

Для постановки диагноза ИА использовали клинические и лабораторные критерии, предлагаемые Интернациональным консенсусом по диагностике инвазивных микозов у иммунокомпрометированных больных EORTC/MSG.² Общим клиническим критерием ИА была персистирующая более 96 ч лихорадка, рефрактерная к назначению антибиотиков широкого спектра действия; специфическими клиническими критериями ИА легких — признаки инфекции нижних дыхательных путей (кашель, боль в грудной клетке, кровохарканье), а также характерные изменения в легких по данным компьютерной томографии (КТ): периваскулярные инфильтраты и полости. Микробиологическими критериями ИА были: выделение *Aspergillus* spp. в мокроте или бронхоальвеолярном лаваже и выявление галактоманна — антигена (АГ) *Aspergillus* в сыворотке крови методом Platelia *Aspergillus*. Для оценки эффекта применения препарата также использовали критерии EORTC/MSG.³

В связи с тем, что позаконазол (Ноксафил, Schering-Plough; суспензия для приема внутрь 40 мг/мл, флаконы по 105 мл) не был в то время разрешен к применению в Российской Федерации, было получено разрешение на его ввоз, а затем и использование у конкретного пациента от руководства Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. До начала приема антимикотика локальным этическим комитетом ДГБ № 1 были проанализированы и утверждены информированный листок и информированное согласие испытуемого. Перед использованием позаконазола данные документы были подписаны родителями ребенка.

Кроме того, авторы провели анализ литературных сообщений по применению позаконазола при ИМ.

Источник информации. При исследовании использовали базы данных Cochrane Central Register of Controlled Trials (*The Cochrane Library* на июнь 2008 г.), MEDLINE (январь 1966 — июнь 2008 г.), EMBASE (январь 1966 — июнь 2008 г.).

Критерии включения и исключения из исследования. Критерии включения в исследование: применение позаконазола для профилактики и лечения ИМ. Критерии исключения: применение позаконазола для лечения поверхностного кандидоза.

При поиске информации использовали такие ключевые слова, как *invasive fungal, posaconazole, pediatric*.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная Настя Х., 11.11.1995 г. рождения, получала лечение в отделении химиотерапии лейкозов ДГБ № 1 с декабря 2003 г. Больна с июля 2003 г. В дебюте заболевания появились плотные безболезненные выпуклые образования на коже, количество которых увеличивалось. Обследовалась по месту жительства, проводился дифференциальный диагноз между псевдотуберкулезом и инфекционно-аллергическим васкулитом. Позднее появилась геморрагическая сыпь, было отмечено увеличение лимфатических узлов до 0,5—3,0 см в диаметре. При обследовании в отделении выполнена биопсия пахового лимфоузла и пункция костного мозга. При иммуногистохимическом исследовании лимфатического узла выявлена слабая экспрессия CD30 в 57% клеток. При повторном исследовании костного мозга слабое свечение CD30 в 24% клеток расценено как неспецифическое. По совокупности клинико-лабораторных данных был установлен диагноз: лимфома/лейкоз из клеток-предшественников

В-клеточного ряда с поражением кожи, костного мозга и паховых лимфатических узлов справа.

С 10.01.2004 г. была начата цитостатическая полихимиотерапия (ПХТ) в соответствии с протоколом COALL-92, High Risk. В связи с отсутствием эффекта с января по май 2004 г. была проведена ПХТ по протоколу ALCL-2000. В марте 2004 г. была достигнута первая ремиссия, до конца января 2006 г. больная получала поддерживающую терапию.

Длительность первой ремиссии составила 2,5 года, в августе 2006 г. отмечено увеличение лимфатических узлов в левой подмышечной и левой паховой областях, в анализе периферической крови выявлены бласты. В ходе проведенного обследования было установлено тотальное замещение костного мозга лимфобластами. Результаты иммунофенотипирования: среди клеток низкой гранулярности и небольшого размера в минимальном количестве представлены зрелые Т- и В-лимфоциты. Маркеры миелоидного направления, а также маркеры ранних уровней дифференцировки не выявлены. Установлено тотальное заполнение костного мозга злокачественно трансформированными клетками. У основной массы клеток, как низкой, так и промежуточной гранулярности, был иммунофенотип CD3—CD4+CD5+CD7+CD8+CD(16+56+)CD56+. Около 1/3 клеток было также позитивно по HLA-DR. Данных за В-клеточную пролиферацию не выявлено. Иммунофенотипический профиль клеток, вероятно, имеет НК-клеточное происхождение.

Была начата терапия второй линии в соответствии с протоколом NHL-BFM EURO-LB 2002. Вторая ремиссия констатирована 27.09.2006 г.

С 12.09.2006 г. развилась глубокая гипоплазия кроветворения (лейкоциты менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$), появились жалобы на боль в левой половине носа. При осмотре отмечена отечность и гиперемия левого крыла носа, на слизистой оболочке носа слева — покрытая фибрином зона некроза. Проводили антибактериальную терапию (цефтриаксон, ципрофлоксацин, линезолид), местное лечение. Состояние больной ухудшилось, температура тела повысилась до 39°C , увеличились зона некроза и реактивный отек лица. Была проведена замена антибиотиков (имипенем, линезолид, метронидазол), назначен флуконазол. После выявления АГ *A. fumigatus* в сыворотке крови начато введение вориконазола внутривенно (6 дней), затем — липидного комплекса амфотерицина В (9 дней). Состояние ребенка оставалось тяжелым, сохранялась лихорадка до $38,8^\circ\text{C}$, выраженная слабость, появился кашель. После завершения периода гипоплазии кроветворения (лейкоциты $2,6 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты более $1,5 \times 10^9/\text{л}$) отмечено ограничение зоны некроза, а затем у левого крыла носа сформировался дефект мягких тканей с гнойным отделяемым (рис. 1), при посеве которого выделили *A. fumigatus* и *A. flavus*.

На КТ грудной клетки выявили изменения в легочной ткани: по всем легочным полям отмечали множественные очаги, связанные с сосудами (рис. 2).

В соответствии с клиническими, микробиологическими и рентгенологическими критериями EORTC/MSG был установлен диагноз: ИА с поражением легких и мягких тканей носа.² В связи с неэффективностью вориконазола и липидного комплекса амфотерицина В проводили комбинированную терапию вориконазолом и каспифунгином. На фоне комбинированной антимикотической терапии отмечено уменьшение кратности и высоты подъемов температуры тела с однократным в течение суток повышением до $38,4^\circ\text{C}$, а затем — до субфебрилитета. При КТ-исследовании грудной клетки также отмечена положительная динамика: размеры очагов аспергиллезного поражения уменьшились.



Рис. 1. Инвазивный аспергиллез мягких тканей носа

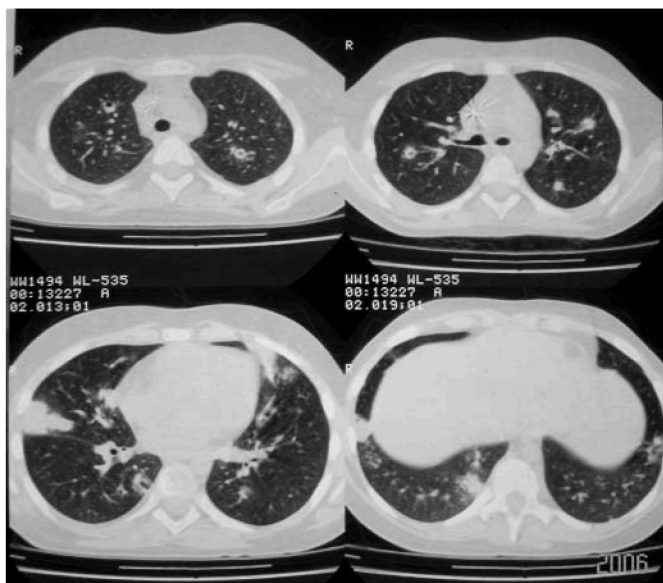


Рис. 2. КТ легких с признаками инвазивного аспергиллеза

Комбинированную терапию каспофунгином и вориконазолом продолжали в течение 26 дней, эффект расценили как частичный.³ Состояние больной стабилизировалось, в области левого крыла носа сформировался сквозной дефект размером 1 × 1 см, края его эпителизовались. Тест на галактоманн в сыворотке крови стал отрицательным, но при КТ грудной клетки продолжали выявляться признаки аспергиллезного поражения легких.

Было необходимо продолжить лечение как ИА, так и основного заболевания. При HLA-типировании совместимого родственного донора не обнаружили, в международном регистре совместимый неродственный донор также не был найден. Решено продолжить цитостатическую терапию по протоколу ALL-REZ BFM 2002. Учитывая прогнозируемую длительную иммуносупрессию, необходимо было не только продолжать лечение ИА, но и проводить профилактику его рецидива. В связи с недостаточной эффективностью предшествующей антифунгальной терапии принято решение о применении суспензии позаконазола (по 200 мг 4 раза в день).

Всего было проведено 5 блоков интенсивной ПХТ в соответствии с протоколом ALL-REZ BFM 2002. Для лечения ИА позаконазол назначали постоянно, для профилактики рецидива ИА — после каждого блока ПХТ при снижении уровня гранулоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и продолжали до стабильного повышения уровня гранулоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Общая продолжительность применения позаконазола составила 78 дней. В результате лечения позаконазолом была достигнута ремиссия ИА. В ходе противорецидив-

ного применения позаконазола во время ПХТ клинических и КТ-признаков рецидива ИА не было. Во время приема позаконазола нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий не отмечено.

Продолжительность второй клинико-лабораторной ремиссии составила 5 мес., 02.10.2007 г. был диагностирован второй ранний изолированный костномозговой рецидив. При иммунофенотипировании выявлена популяция клеток с суммарным фенотипом $\text{CD5}+\text{CD8}+\text{CD}(16+56)+\text{CD38}+\text{CD56}+\text{HLA-DR}+\text{CD45}^{\text{dim}}$, коэкспрессией маркера CD4 и с цитоплазматическим CD3. Установлен диагноз: острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточный вариант с коэкспрессией NK-клеток. Проводили лечение по схемам FLAG и BFM-REZ (блок для резистентного Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза — ОЛЛ), ремиссия получена не была.

В связи с неэффективностью цитостатической химиотерапии 18.12.2007 г. проведена гаплоидентичная ТКСК от матери. Режим кондиционирования: флударабин $150 \text{ мг}/\text{м}^2$, бусульфан $8 \text{ мг}/\text{кг}$. Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ): ATGAM, циклоспорин А, мофетила микофенолат, метотрексат. Приживление: лейкоциты более 1000 на 20-й день, гранулоциты более 500 на 28-й день, тромбоциты более 20 на 22-й день.

В январе 2008 г. констатировали третью полную клинико-гематологическую ремиссию ОЛЛ, которая сохраняется на момент написания статьи.

Осложнения ТКСК:

- острая РТПХ с поражением кожи I степени: +22-й день, лечение: циклоспорин А;
- рецидив острой РТПХ с поражением кожи III степени: +44-й день, лечение: метилпреднизолон $3 \text{ мг}/\text{кг}/\text{сут}$ — до 28.02.08, мофетила микофенолат $1000 \text{ мг}/\text{сут}$ — до 24.04.08, циклоспорин А $3 \text{ мг}/\text{кг}/\text{сут}$ — снижение дозы с 05.05.08;
- хроническая РТПХ с поражением кожи, распространенная форма: +227-й день, лечение: циклоспорин А $3 \text{ мг}/\text{кг}$, ритуксимаб $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ 4 введения, преднизолон $1 \text{ мг}/\text{кг}/\text{сут}$.

В связи с высоким риском рецидива ИА при гаплоидентичной ТКСК необходимо было проводить вторичную антифунгальную профилактику. Для этого применяли каспофунгин в дозе $50 \text{ мг}/\text{сут}$ (в течение 28 дней) и позаконазол в дозе $800 \text{ мг}/\text{сут}$ (с дня накануне трансплантации и до момента написания статьи).

Вторичная антифунгальная профилактика была эффективна: клинических признаков ИА не было, характерных изменений при КТ органов грудной полости не выявляли, при многократном исследовании результаты теста на галактоманн в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже были отрицательными. Нежелательных явлений и клинически значимых лекарственных взаимодействий не отмечено.

Таким образом, особенностью острого лейкоза у данной пациентки было рецидивирующее течение, которое осложнилось развитием ИА легких и мягких тканей носа на фоне интенсивной ПХТ. Инвазивный аспергиллез диагностировали в период глубокой лекарственной гипоплазии кроветворения на основании клинических, микробиологических и рентгенологических критериев EORTC/MSG.² Монотерапия вориконазолом и липидным комплексом амфотерицина В была неэффективна, с помощью комбинированной терапии вориконазолом и каспофунгином был достигнут частичный эффект по критериям EORTC/MSG,³ что позволило продолжить лечение острого лейкоза. Для терапии ИА, а затем профилактики рецидива использовали позаконазол в дозе 800 мг в сутки. Применение позаконазола привело к ис-

чезновению признаков ИА и позволило без рецидива микоза провести интенсивную ПХТ, а затем гаплоидентичную ТКСК, в результате которых была достигнута ремиссия острого лейкоза. Общая продолжительность терапии позаконазолом на момент написания статьи составила 12 мес., нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий не отмечено.

АНАЛИЗ ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ

Позаконазол (НОКСАФИЛ® Schering-Plough) — новый системный триазольный антимикотик II поколения, выпускаемый в виде суспензии для приема внутрь. Химическая структура позаконазола сходна с итраконазолом и отличается от вориконазола и флуконазола. Молекулярная масса позаконазола — 700,8 Да.⁴

Механизм действия позаконазола связан с ингибированием 14-альфа-деметилазы, участвующей в синтезе эргостерола, важного компонента цитоплазматической мембраны грибковой клетки. Ингибирование этого связанного с цитохромом P450 фермента (CYP51) приводит к дефициту эргостерола и аккумуляции в клетки гриба токсичного 14-альфа-метилстерола. В результате происходит нарушение функции цитоплазматической мембраны грибковой клетки, блокада роста и деления гриба. Отличная от флуконазола и вориконазола структура позаконазола позволяет ему дополнительно связываться с CYP51, что дает потенциальные преимущества в преодолении резистентности, связанной с мутацией активных сайтов 14-альфа-деметилазы.⁵

Позаконазол отличается широким спектром антифунгальной активности, действует *in vitro* против большинства возбудителей ИМ, в т. ч. полирезистентных (табл. 1).

Таблица 1. Антифунгальная активность азолов для системного применения

Микроорганизм	Позаконазол	Флуконазол	Вориконазол	Итраконазол
<i>C. albicans</i>	+++	+++	+++	+++
<i>C. parapsilosis</i>	+++	+++	+++	+++
<i>C. tropicalis</i>	+++	+++	+++	+++
<i>C. glabrata</i>	+++	+	++	++
<i>C. krusei</i>	+++	–	+++	++
<i>C. neoformans</i>	+++	+++	+++	+++
<i>Aspergillus</i> spp.	+++	–	+++	+++
<i>Fusarium</i> spp.	++	–	++	–
<i>S. apiospermum</i>	++	–	++	–
<i>S. schenckii</i>	+++	+	++	+++
Феогифомикеты	+++	+	+++	++
Зигомикеты	++	–	–	–
Эндемичные	+++	++	+++	+++
Дерматомицеты	+++	++	+++	+++

Препарат активен в отношении *Candida* spp. и *Aspergillus* spp. (в т. ч. рефрактерных к другим азолам, амфоте-

рицину В или каспофунгину, например *C. glabrata*, *C. krusei* и *A. terreus*), а также *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium* spp., *Trichosporon* spp. и возбудителей эндемичных микозов (*Coccidioides* spp., *H. capsulatum* и др.).^{6–9} Кроме того, в отличие от других азолов (флуконазол, итраконазол и вориконазол) и эхинокандинов (каспофунгин) позаконазол активен против зигомикетов.¹⁰ Таким образом, в сравнении с другими применяемыми антимикотиками позаконазол обладает наиболее широкой активностью против возбудителей ИМ.^{11,12}

Фармакокинетика. Позаконазол нерастворим в воде. В настоящее время доступна только суспензия позаконазола для приема внутрь, фармакокинетические данные представлены в табл. 2. У взрослых (старше 18 лет) антимикотик показал хорошую биодоступность при однократном или многократном приеме в дозе до 800 мг. При использовании позаконазола в дозе более 800 мг в сутки увеличения фармакокинетических показателей не происходит. Назначение с пищей увеличивает всасываемость препарата. В отличие от итраконазола, кислотность желудочного содержимого не влияет на абсорбцию позаконазола. Максимальная концентрация антимикотика в плазме крови достигается через 10 ч после введения.¹³

Позаконазол отличается большим объемом распределения, что свидетельствует о распространенном проникновении препарата в ткани. Более 98 % препарата связываются с белками, преимущественно с альбумином плазмы крови.¹³ Применение препарата позволяет создавать высокие концентрации позаконазола в органах, наиболее часто поражаемых микромицетами. Например, при применении стандартных доз позаконазола в альвеолярных клетках и альвеолярной жидкости создается длительно сохраняющаяся концентрация препарата, многократно превосходящая МПК₉₀ для возбудителей микозов легких.¹⁴

Позаконазол медленно выводится из организма, средний период полувыведения составляет 35 ч (от 20 до 66 ч). В отличие от других азолов, позаконазол метаболизируется CYP3A4, а не другими изоферментами цитохрома P450.¹⁵ Препарат выводится преимущественно с фекалиями (77 %), при этом основная часть приходится на исходное вещество. Почечный клиренс составляет незначительную часть элиминации: с мочой выводится примерно 14 % (исходное вещество составляет менее 0,2 %). Равновесное состояние достигается через 7–10 дней многократного применения препарата.¹⁶

У пожилых пациентов отмечено увеличение максимальной концентрации в плазме (на 26 %) и площади под фармакокинетической кривой AUC (на 29 %) по сравнению с лицами в возрасте 18–45 лет. Однако в клинических исследованиях показатели безопасности позаконазола у лиц молодого и пожилого возраста были сходными, поэтому кор-

Таблица 2. Основные фармакокинетические параметры азолов для системного применения

	Позаконазол	Флуконазол	Вориконазол	Итраконазол
Лекарственная форма	Внутрь	Внутрь, в/в	Внутрь, в/в	Внутрь
Биодоступность, %	> 50	> 90	> 90	> 50 ¹
Связывание с белками плазмы, %	> 98	12	58	> 99
Объем распределения, л/кг	> 5	0,7	2	> 5
Время полувыведения, ч	35	30 ²	6–9	20–45
Субстрат/ингибитор CYP450	3A4	3A4, 1A2, 2C9, 2C19	3A4, 2C9, 2C19	3A4, 1A2, 2C9
Выведение				
с калом, %/% метаболитов	77/–	< 10/?	< 20/?	80/80
с мочой, %/% метаболитов	14/14	90/10	80/78	20/20

¹ Итраконазол раствор для приема внутрь.

² При почечной недостаточности может возрастать до 3–4 сут.

ректировки дозы в зависимости от возраста не требовалось. Фармакокинетика позаконазола у мужчин и женщин не различается. Нет необходимости в изменении дозы препарата в зависимости от пола, а также от расовой принадлежности.¹⁷

Легкая и умеренная почечная недостаточность не оказывает влияния на фармакокинетику препарата, поэтому корректировки дозы у этой категории пациентов не требуется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью АУС позаконазола меняется сильно, однако, поскольку почечный клиренс позаконазола незначителен, нет необходимости в изменении дозы и в этом случае. У больных с печеночной недостаточностью отмечено увеличение периода полувыведения (26,6, 35,3 и 46,1 ч для легкой, умеренной и тяжелой степени печеночной недостаточности по Чайлду—Пью соответственно) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (22,1 ч).¹⁸

Поскольку позаконазол взаимодействует только с одним изоферментом цитохрома Р450 — СУР3А4, препарат отличается меньшим количеством клинически значимых лекарственных взаимодействий по сравнению с итраконазолом и вориконазолом. Установлено, что при взаимодействии позаконазола с блокаторами кальциевых каналов, ловастатином, симвастатином, мидазоламом, триазоламом, сиролимусом, такролимусом и циклоспорином увеличивается уровень последних в плазме крови. При взаимодействии позаконазола с рифампином и рифабутином не только увеличивается содержание в плазме крови последних, но и уменьшается уровень позаконазола.¹⁹

В исследованиях на животных *in vivo* позаконазол показал высокую активность при ИК, ИА, зигомикозе, фузариозе и гистоплазмозе.¹⁹

Клинические исследования

Антифунгальная профилактика. Одним из важных направлений использования позаконазола может быть его применение для первичной антифунгальной профилактики у больных с высоким риском развития ИМ. В эксперименте была установлена эффективность профилактического применения позаконазола.²⁰ Проведено несколько крупных клинических исследований, посвященных этой проблеме.

О. Cornely и соавт. (2007) опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного исследования эффективности и безопасности использования позаконазола, флуконазола или итраконазола для профилактики ИМ у пациентов с нейтропенией. 298 больных получали позаконазол, 240 — флуконазол и 58 — итраконазол. Исследование показало, что профилактическое применение позаконазола достоверно эффективнее препаратов сравнения. В группе позаконазола ИМ развился у 7 (2%) пациентов, в группах флуконазола или итраконазола — у 25 (8%); ИА — у 2 (1%) и 20 (7%) больных соответственно. Кроме того, впервые установлено влияние первичной антифунгальной профилактики на общую выживаемость больных с нейтропенией. В группе пациентов, получавших позаконазол, выживаемость была достоверно выше, чем в группе больных, получавших флуконазол или итраконазол ($p = 0,04$). Авторы рекомендуют позаконазол в дозе 800 мг в сутки как средство выбора для профилактики у пациентов с нейтропенией.²¹

А. Ullmann и соавт. (2007) опубликовали данные многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования эффективности и безопасности позаконазола или флуконазола для профилактики ИМ при тяжелой РТПХ у реципиентов с аллогенной трансплантацией кроветворных стволовых клеток (алло-ТКСК). Оба антимикотика вводили энтерально. Из 600 пациентов, включенных в исследование, 301 получал позаконазол и 299 — флуконазол. На 112-

й день профилактики эффективность позаконазола была сходна с флуконазолом в предотвращении ИК. Так, на фоне введения позаконазола частота ИК была 5,3%, а флуконазола — 9% (отношение шансов 0,56; 95%-й доверительный интервал 0,30–1,07; $p = 0,07$). В то же время исследование показало достоверное снижение частоты развития ИА в группе получавших позаконазол больных — 2,3 и 7,0% соответственно (отношение шансов 0,31; $p = 0,006$). Общая выживаемость была сходна в обеих группах. Однако количество связанных с ИМ летальных исходов в группе получавших позаконазол пациентов было ниже, чем в группе получавших флуконазол, — 1 и 4% соответственно ($p = 0,046$). Частота нежелательных явлений была сходна — 36 и 38% соответственно. Авторы рекомендуют позаконазол для профилактики ИМ у данной категории больных.²²

Лечение инвазивных микозов

Известны результаты целого ряда клинических исследований эффективности и безопасности позаконазола в лечении ИМ. Так, G. Keating и соавт. (2005) опубликовали данные по применению позаконазола в дозе 800 мг/сут в открытом многоцентровом исследовании у 330 пациентов. В группу контроля вошло 279 больных. В результате эффективности позаконазола при ИА составила 42% по сравнению с 26% в группе контроля, при зигомикозе — 54%, при фузариозе — 46%, при сцедоспориозе — 43%, при гистоплазмозе — 100%, при рефрактерном ИК — 48%, при рефрактерном кокцидиоидомикозе — 69%, при рефрактерном криптококкозе — 48%, при рефрактерном хромомикозе и мицетоме — 82%.²³

Инвазивный аспергиллез. T. Walsh и соавт. (2007) провели крупное многоцентровое ретроспективное контролируемое исследование применения позаконазола (800 мг/сут) при ИА, рефрактерном к стандартной антимикотической терапии. В исследование включили 107 пациентов, а группа «исторического» контроля состояла из 86 больных. Клинико-микологическая эффективность в группе получавших позаконазол пациентов составила 42%, а в группе контроля — 26% (отношение шансов 4,06; 95%-й доверительный интервал 1,50–11,04; $p = 0,006$). На основании проведенного исследования авторы рекомендуют применять позаконазол для лечения рефрактерного ИА.²⁴

Инвазивный зигомикоз. В настоящее время позаконазол рассматривают как средство выбора для лечения зигомикоза. Впервые сведения об эффективном использовании позаконазола при зигомикозе у реципиента трансплантата сердца и почки были опубликованы в 2003 г.²⁵ В 2006 г. Greenberg и соавт. сообщили о применении позаконазола у 24 больных зигомикозом (у 12 — риноцеребральный зигомикоз). Суточная доза антимикотика составила 800 мг (по 400 мг 2 раза в день или по 200 мг 4 раза в день). Длительность лечения была в среднем 292 дня (медиана 182 дня). Клинико-микологическая эффективность составила 79% и зависела от резекции пораженных тканей и стабилизации фонового заболевания.²⁶

J. van Burik и соавт. (2006) ретроспективно изучили эффективность позаконазола у 91 пациента с рефрактерным к стандартному лечению зигомикозом. Позаконазол применяли в дозе 800 мг в сутки. Через 12 нед. лечения частота положительного клинико-микологического ответа составила 60%, а у 21% больных была достигнута стабилизация инфекционного процесса. Таким образом, общая эффективность составила 81%.²⁷ Кроме того, опубликовано несколько клинических наблюдений эффективного применения позаконазола для лечения зигомикоза, рефрактерного к начальной терапии.^{28,29}

Фузариоз. I. Raad и соавт. (2006) провели ретроспективный анализ данных, полученных в трех открытых исследованиях. Позаконазол (800 мг в сутки) получил 21 пациент с рефрактерным к начальной терапии инвазивным фузариозом. Общая эффективность лечения позаконазолом составила 48%. Эффективность лечения зависела от фонового заболевания: у больных лейкозом — 50%, у пациентов с миелосупрессией — 67%, при персистирующей нейтропении — 20%.³⁰ В 2007 г. было опубликовано описание трех случаев применения позаконазола для лечения вызванного *Fusarium* spp. кератита, осложненного эндофтальмитом. Предшествующее лечение вориконазолом (вводили как местно, так и системно) и хирургическое вмешательство были неэффективны. Во всех случаях отмечено купирование боли и воспаления. Авторы рекомендуют позаконазол для лечения вызванного *Fusarium* spp. кератита.³¹

Эндемичные микозы. В 2006 г. Restrepo и соавт. опубликовали сообщение об использовании позаконазола в суспензии (800 мг в сутки) у 6 пациентов с тяжелыми формами гистоплазмоза. У 1 пациента был гистоплазмоз легких, у 5 — диссеминированный гистоплазмоз. Предшествующая терапия амфотерицином В, итраконазолом, флуконазолом и вориконазолом была неэффективна. Длительность лечения позаконазолом составила от 6 до 34 нед. У всех больных была отмечена положительная динамика уже в первый месяц лечения позаконазолом. Несмотря на небольшое количество исследованных пациентов, авторы рекомендуют позаконазол для лечения гистоплазмоза.³²

Инвазивные микозы центральной нервной системы. P. Pitisuttithum и соавт. (2005) провели многоцентровое открытое клиническое исследование эффективности и безопасности позаконазола (800 мг/сут) для лечения микозов ЦНС у 39 пациентов, преимущественно с ВИЧ-инфекцией. У 29 испытуемых был криптококковый менингоэнцефалит, а у 10 — другие микозы ЦНС (*Aspergillus* spp. — 4, *Pseudallescheria boydii* — 2, *Coccidioides immitis* — 1, *Histoplasma capsulatum* — 1, *Ramichloridium mackenziei* — 1, *Basidiomycetes* spp. — 1). Лечение было эффективно у 14 (48%) из 29 пациентов с криптококковым менингитом и у 5 (50%) из 10 больных другими микозами. Авторы считают, что позаконазол можно использовать для лечения микозов ЦНС.³³

Нежелательные явления. Проведенные клинические исследования свидетельствуют о низкой частоте нежелательных явлений при применении позаконазола. I. Raad и соавт. (2006) исследовали безопасность позаконазола у 428 пациентов, которые получили антимикотик по поводу рефрактерных ИМ ($n = 362$) или при фебрильной нейтропении ($n = 66$). Из них 109 больных получали позаконазол более 6 мес. Общая частота нежелательных явлений составила 36%. Наиболее часто регистрировали тошноту (8%) и рвоту (6%). Выраженные нежелательные явления были отмечены у 8% пациентов. У 1% больных было увеличение продолжительности интервала QT, а у 2% — повышение активности печеночных ферментов в сыворотке крови. Частота нежелательных явлений в группе пациентов, получавших позаконазол с длительностью до 6 и более 6 мес., была сходна.³⁴

Применение в педиатрии

Контролируемых клинических испытаний применения позаконазола у детей не проводилось, есть лишь сообщения о более или менее крупных исследованиях и клинических наблюдениях.³⁵⁻³⁷

Фармакокинетика. G. Krishna и соавт. (2007) изучали некоторые фармакокинетические параметры и нежелатель-

ные явления при использовании позаконазола у 12 пациентов моложе 18 лет (возраст 8–17 лет). Группой сравнения были 194 взрослых пациента (от 18 до 64 лет). Все больные участвовали в открытом исследовании позаконазола при неэффективности или непереносимости стандартной антимикотической терапии. Определяли уровень концентрации антимикотика в плазме крови. 11 детей получали позаконазол в суспензии в дозе 800 мг/сут, один — 400 мг/сут. Средняя концентрация противогрибкового средства в группе детей была 776 нг/мл, а у взрослых — 817 нг/мл. Авторы считают, что фармакокинетика позаконазола у детей сравнима с таковой у взрослых.

Нежелательные явления. Частота и выраженность нежелательных явлений были сходны в обеих группах. Большинство нежелательных явлений (43%) были желудочно-интестинальными (тошнота, рвота и др.), реже отмечали повышение активности аминотрансфераз. У одного ребенка позаконазол был отменен в связи с нежелательными явлениями, связанными с приемом препарата.³⁸

Эффективность. Мы обнаружили данные о применении позаконазола при неэффективности или непереносимости стандартной антимикотической терапии у 28 детей в возрасте от 4 до 17 лет (табл. 3).

ИМ возникли во время лечения гематологических заболеваний ($n = 11$), хронической гранулематозной болезни и других первичных иммунодефицитов ($n = 10$), сахарного диабета типа 1 ($n = 3$), остеосаркомы ($n = 1$), муковисцидоза ($n = 1$) и травмы с множественными поражениями ($n = 1$). Возбудителями микозов были зигомицеты (*Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Absidia* spp.; $n = 8$), *Aspergillus* spp. ($n = 7$), *Candida* spp. ($n = 4$), *Fusarium* spp. ($n = 2$), *Acremonium* spp. ($n = 2$), *Trichosporum* spp. ($n = 2$), *Paecilomyces* spp. ($n = 1$), *Scedosporium* spp. ($n = 1$), а также неидентифицированный мицелиальный микромицет. ИМ были как локализованными (легкие, придаточные пазухи, мягкие ткани), так и диссеминированными, в т. ч. с поражением ЦНС. Авторы сообщают, что в большинстве случаев (20 из 28, 71,4%) применение позаконазола было эффективным. Вместе с тем следует учитывать, что препарат назначали в сочетании с другими антимикотиками (каспофунгин, липосомный амфотерицин В и др.), колониестимулирующими факторами и хирургическим вмешательством.

В настоящее время проводятся крупные контролируемые исследования профилактического применения позаконазола у детей с высоким риском развития ИМ.⁴⁸ Предполагается, что эти исследования позволят уточнить фармакокинетику позаконазола у детей и оптимизировать применение препарата в педиатрии.

В нашей стране позаконазол разрешен для профилактики ИМ у больных с гематологическими заболеваниями с длительной нейтропенией вследствие химиотерапии и реципиентов ТКСК, получающих высокие дозы иммунодепрессантов, а также для лечения ИК, ИА, зигомикоза, криптококкоза, фузариоза, хромомикоза и мицетомы, кокцидиоидоза, рефрактерных к другим противогрибковым лекарственным средствам, или при их непереносимости.⁴⁹

Результаты проведенных клинических исследований позволяют рассматривать позаконазол как новый стандарт первичной профилактики ИМ у гематологических больных и реципиентов алло-ТКСК. Следует отметить, что данное показание к применению позаконазола приводится многими национальными и международными рекомендациями по профилактике и лечению ИМ.

Например, в 2008 г. Американское общество инфекционистов (IDSA) опубликовало «Лечение аспергиллеза: клинические и практические рекомендации IDSA», в которых

Таблица 3. Применение позаконазола в педиатрии

Возбудитель	Возраст, лет	Фоновое заболевание	Эффект	Источник
Зигомицеты	5	ОЛЛ	Да	47
	7	СД1	Да	44
	8	СД1	Да	39
	10	АА	Да	43
	10	АА, алло-ТКСК	Да	42
	12	СД1	Да	41
	12	Поли травма	Да	40
	15	ОЛЛ	Да	47
<i>Aspergillus</i> spp.	4	ХГБ	Да	41
	8	ЗНЛ	Да	38
	12	ХГБ	Да	45
	12	ХГБ	Да	38
	14	Муковисцидоз	Нет данных	38
	16	ОЛЛ, алло-ТКСК	Нет данных	38
<i>Aspergillus + Scedosporium</i> spp.	16	ХМЛ, алло-ТКСК	Да	38
<i>Candida</i> spp.	12	ОМЛ	Нет	38
	15	ОЛЛ	Да	38
	15	ОМЛ, алло-ТКСК	Нет данных	38
	16	Врожденный иммунодефицит	Нет данных	38
<i>Fusarium</i> spp.	10	ХМЛ, алло-ТКСК	Нет	38
	15	Остеосаркома	Нет данных	38
<i>Acremonium</i> spp.	9	ХГБ	Да	45
	17	ХГБ	Да	45
<i>Trichosporum</i> spp.	9	ХГБ	Да	46
	13	ХГБ	Да	46
<i>Paecilomyces</i> spp.	17	ХГБ	Нет	45
<i>Coccidioidomyces immitis</i>	17	Нет	Да	38
Неидентифицированный микоз легкого	9	ХГБ	Да	45

АА — апластическая анемия; ЗНЛ — злокачественная неходжкинская лимфома; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; СД1 — сахарный диабет типа 1; ХГБ — хроническая гранулематозная болезнь; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

позаконазол рекомендовали с уровнем доказательности I, степень обоснованности А (наивысший уровень доказательности) для профилактики ИА у гематологических больных и реципиентов алло-ТКСК. В этих рекомендациях отмечено, что позаконазол является единственным препаратом, одобренным для профилактики ИА у данной категории пациентов.⁵⁰ Ранее позаконазол был представлен как препарат для профилактики ИМ у онкологических пациентов из группы высокого риска с уровнем доказательности I в клинических рекомендациях по онкологии, опубликованных Национальной онкологической сетью (National Comprehensive Cancer Network — NCCN).⁵¹ Кроме того, применение позаконазола для профилактики ИМ у гематологических пациентов из группы высокого риска было рекомендовано First European

Conference on Infections in leukemia (ECIL 1) с уровнем доказательности I.⁵²

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании собственного опыта и анализа литературы мы пришли к следующим заключениям. Позаконазол можно применять для лечения и вторичной профилактики инвазивных микозов у пациентов с системными заболеваниями крови, в т. ч. в условиях продолжающейся химиотерапии гемобластозов и трансплантации кроветворных стволовых клеток. Позаконазол можно использовать длительно, в течение многомесячного периода, при этом применение препарата безопасно.

ЛИТЕРАТУРА

- Hayes-Lattin B., Maziarz R. T. Update in the epidemiology, prophylaxis, and treatment of fungal infections in patients with hematological disorders. *Leuk. Lymphoma* 2004; 45: 669–80.
- Pauw B., Rex J., Donnelly J. P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infection Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46: 1813–49.
- Segal B. H., Herbrecht R., Stevens D. et al. Defining responses of therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer Consensus Criteria. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47: 674–83.

- Клишко Н. Н. Позаконазол — новый азольный антимикотик широкого спектра для профилактики и лечения инвазивных микозов. *Consilium Medicum* 2008; 10(1): 18–25.
- Dodds Ashley E., Alexander B. Posaconazole. *Drugs Today* 2005; 41(6): 393–400.
- Groll A., Walsh T. Posaconazole: clinical pharmacology and potential for management of fungal infections. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2005; 3(4): 467–87.
- Boucher H., Groll A., Chiou C. et al. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs* 2004; 64(18): 1997–2020.
- Andes D., Marchillo K., Conklin R. et al. Pharmacodynamics of a new triazole, posaconazole, in a murine model of disseminated candidiasis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48(1): 137–42.
- Pfaller M., Messer S., Hollis R. et al. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of

Aspergillus spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46(4): 1032–7.

- Sabatelli F., Patel R., Mann P. et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50(6): 2009–15.
- Torres-Narbona M., Guinea J., Martinez-Alarcon J. et al. In Vitro Activities of Amphotericin B, Caspofungin, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole against 45 Clinical Isolates of Zygomycetes: Comparison of CLSI M38-A, Sensititre Yeast-One, and the Etest. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51(3): 1126–9.
- Torres H., Hachem R., Chemaly R. et al. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. *Lancet Infect. Dis.* 2005; 5(12): 775–85.

13. Courtney R, Pai S, Laughlin M. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47(9): 2788–95.
14. Conte J. R., Golden J. A., Krishna G. et al. Intra pulmonary pharmacokinetics-pharmacodynamics of posaconazole. 3 *Advances Against Aspergillosis.* 2008.
15. Krieter P., Flannery B., Musick T. et al. Disposition of posaconazole following single-dose oral administration in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48(9): 3543–51.
16. Wexler D., Courtney R., Richards W. et al. Effect of posaconazole on cytochrome P450 enzymes: a randomized, open-label, two-way crossover study. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2004; 21(5): 645–53.
17. Sansone-Parsons A., Krishna G., Simon J. et al. Effects of age, gender, and race/ethnicity on the pharmacokinetics of posaconazole in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51(2): 495–502.
18. Ullmann A., Cornely O., Burchardt A. et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50(2): 658–66.
19. Naggapan V., Deresinski S. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45: 1610–7.
20. Barchiesi F., Spreghini E., Santinelli A. et al. Posaconazole prophylaxis in experimental systemic zygomycosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51(1): 73–7.
21. Cornely O., Maertens J., Winston D. et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(4): 348–59.
22. Ullmann A., Lipton J., Vesole D. et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(4): 335–47.
23. Keating G. Posaconazole. *Drugs* 2005; 65(11): 1553–67.
24. Walsh T., Raad I., Patterson T. et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *CID* 2007; 44(1): 2–12.
25. Tobon A., Arango M., Fernandez D. et al. Mucormycosis (zygomycosis) in a heart-kidney transplant recipient: recovery after posaconazole therapy. *CID* 2003; 36(11): 1488–91.
26. Greenberg R., Mullane K., van Burik J. et al. Posaconazole as salvage therapy for Zygomycosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50(1): 126–33.
27. van Burik J., Hare R., Solomon H. et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *CID* 2006; 42(7): 61–5.
28. Rutar T., Cockerham K. Periorbital zygomycosis (mucormycosis) treated with posaconazole. *Am. J. Ophthalmol.* 2006; 142(1): 187–8.
29. Page R., Schwiesow J., Hiltz A. Posaconazole as salvage therapy for invasive disseminated zygomycosis: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2007; 27(2): 290–8.
30. Raad I., Hachem R., Herbrecht R. et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *CID* 2006; 42(10): 1398–403.
31. Tu E., McCartney D., Beatty R. et al. Successful treatment of resistant ocular fusariosis with posaconazole (SCH-56592). *Am. J. Ophthalmol.* 2007; 143(2): 222–7.
32. Restrepo A., Tobon A., Clark B. et al. Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole. *J. Infect.* 2007; 54(4): 319–27.
33. Pitisuttithum P., Negroni R., Graybill J. et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 56(4): 745–55.
34. Raad I., Graybill J., Bustamante A. et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *CID* 2006; 42(12): 1726–34.
35. Antachopoulos C., Walsh T. New agents for invasive mycoses in children. *Curr. Opin. Pediatr.* 2005; 17(1): 78–87.
36. Allinson K., Kolve H., Hambinger H. et al. Secondary antifungal prophylaxis in paediatric allogeneic stem cell recipients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 61: 734–42.
37. Groll A., Lehrnbecher T. Posaconazole for paediatric patients: status of development and future perspectives. *Mycoses* 2008; 51(S2): 5–11.
38. Krishna G., Sansone-Parsons A., Martinho M. et al. Posaconazole Plasma Concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51(3): 812–8.
39. Simmons J., Zeitler P., Fenton L. et al. Rhinocerebral mucormycosis complicated by internal carotid artery thrombosis in a pediatric patient with type 1 diabetes mellitus: a case report and review of the literature. *Pediatr. Diabetes* 2005; 6: 234–8.
40. De Decker K., Van Poucke S., Wojciechowski M. et al. Successful use of posaconazole in a pediatric case of fungal necrotizing fasciitis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2006; 7(5): 482–5.
41. Notheis G., Tarani L., Costantino F. et al. Posaconazole for treatment of refractory invasive fungal disease. *Mycoses.* 2006; 1: 37–41.
42. Sorensen J., Becker M., Porto L. et al. Rhinocerebral zygomycosis in a young girl undergoing allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anaemia. *Mycoses.* 2006; 49: 31–6.
43. Chan Y., Goldwater P., Saxon B. Successful treatment of cutaneous and subcutaneous zygomycosis in an immunosuppressed patient with aplastic anaemia. *J. Paediatr. Child Health.* 2007; 43(1–2): 87–9.
44. Gelston C. D., Durairaj V. D., Simoes A. E. Rhino-orbital mucormycosis causing cavernous sinus and internal carotid thrombosis treated with posaconazole. *Arch. Ophthalmol.* 2007; 125: 848–9.
45. Segal B. H., Barnhart L. A., Anderson L. V. et al. Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40: 1684–8.
46. Wynne S. M., Kwon-Chung K. J., Shea Y. R. et al. Invasive infection with *Trichosporon inkin* in two siblings with chronic granulomatous disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 1418–24.
47. Garner D., Machin K. Investigation and management of an outbreak of mucormycosis in a paediatric oncology unit. *J. Hosp. Infect.* 2008; 70: 53–9.
48. Paugam A. The latest data on posaconazole. *Med. Mal. Infect.* 2007; 54(4): 319–27.
49. НОКСАФИЛ® — Инструкция по медицинскому применению препарата, 2007.
50. Walsh T. J. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46: 327–60.
51. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, v. 1. 2007. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. www.nccn.org.
52. Maertens J. A. et al. Primary antifungal prophylaxis in leukemia patients. *Eur. J. Cancer* 2007; 5: 43–9.

