

Н.Н. Климко

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Позаконазол — новый азольный антимикотик широкого спектра для профилактики и лечения инвазивных микозов

ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ ЯВЛЯЮТСЯ ЧАСТЫМ ОСЛОЖНЕНИЕМ У РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И ОТЛИЧАЮТСЯ ТЯЖЕСТЬЮ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ВЫСОКОЙ ЛЕТАЛЬНОСТЬЮ. МНОГИЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ ОТЛИЧАЮТСЯ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ПРИМЕНЯЕМЫМ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ПРЕПАРАТАМ, А НЕКОТОРЫЕ ИЗ НИХ — ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫ. ПОЗАКОНАЗОЛ (НОКСАФИЛ) — НОВЫЙ ТРИАЗОЛЬНЫЙ АНТИМИКОТИК II ПОКОЛЕНИЯ, КОТОРЫЙ АКТИВЕН *IN VITRO* И *IN VIVO* В ОТНОШЕНИИ БОЛЬШИНСТВА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ И ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ МИКРОМИЦЕТОВ. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАЛИ ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭТОГО ПРЕПАРАТА. В РОССИИ РАЗРЕШЕНО ПРИМЕНЕНИЕ ПОЗАКОНАЗОЛА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИЕЙ ВСЛЕДСТВИЕ ХИМИОТЕРАПИИ И ПОЛУЧАЮЩИХ ВЫСОКИЕ ДОЗЫ ИММУНОСУПРЕССОРОВ, РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТОВ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, А ТАКЖЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА, АСПЕРГИЛЛЕЗА, ЗИГОМИКОЗА, КРИПТОКОККОЗА, ФУЗАРИОЗА, ХРОМОМИКОЗА И МИЦЕТОМЫ, А ТАКЖЕ КОКЦИДИОИДОЗА, РЕФРАКТЕРНЫХ К ДРУГИМ ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ ИЛИ ПРИ ИХ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МИКОЗЫ, ПОЗАКОНАЗОЛ, ЛЕЧЕНИЕ.

Контактная информация:

Климко Николай Николаевич,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой клинической
микологии, аллергологии и иммунологии
Санкт-Петербургской медицинской
академии последипломного образования
Адрес: 191015, Санкт-Петербург,
ул. Кировная, д. 41,
тел. (812) 511-58-21
Статья поступила 06.12.2007 г.,
принята к печати 31.03.2008 г.

За последние десятилетия микозы, т.е. обусловленные микроскопическими грибами заболевания, стали важной клинической проблемой. Широкое распространение новых медицинских технологий (интенсивной цитостатической и иммуносупрессивной терапии, трансплантации органов и тканей, инвазивных диагностических и лечебных процедур и пр.), пандемия ВИЧ-инфекции, а также успехи в лечении бактериальных и вирусных инфекций привели к увеличению популяции иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском развития как поверхностных, так и инвазивных (глубоких) грибковых инфекций. Количество микозов прогрессивно увеличивается, для поверхностных инфекций характерно хроническое рецидивирующее течение, для инвазивных — тяжелые клинические проявления и очень высокая атрибутивная летальность [1]. Кроме того, отмечено расширение спектра возбудителей микозов, многие из которых устойчивы к применяемым в настоящее время противогрибковым препаратам. Например, *Candida krusei* отличается первичной резистентностью к флуконазолу и меньшей чувствительностью к амфотерици-

N.N. Klimko

St. Petersburg Medical Academy of Post-graduation
Education

**Posaconazole — new azole
broad-spectrum antifungal
agent for prevention
and treatment of invasive
mycoses**

INVASIVE MYCOSES ARE A COMMON COMPLICATION OF VARIOUS CATEGORIES OF IMMUNE DEPRESSED PATIENTS THAT ARE CHARACTERIZED WITH HEAVY CLINICAL PRESENTATIONS AND HIGH LETHAL RATE. MANY CAUSATIVES OF INVASIVE MYCOSES ARE RESISTANT TO CURRENTLY APPLIED ANTI-FUNGAL MEDICATIONS, AND SOME ARE POLY-RESISTANT. POSACONAZOLE (NOKSAFIL) IS A NEW TRIAZOLE ANTIMYCOTIC OF SECOND GENERATION THAT IS ACTIVE BOTH *IN VITRO* AND *IN VIVO* AGAINST MOST CAUSATIVES OF INVASIVE MYCOSES, INCLUDING POLY-RESISTANT MICRO-MYCETS. CLINICAL STUDY DEMONSTRATE HIGH EFFICIENCY AND SAFETY OF APPLYING THIS MEDICATION. IN RUSSIA POSACONAZOLE IS ALLOWED FOR PREVENTION OF INVASIVE MYCOSES FOR HEMATOLOGICAL PATIENTS WITH LONG-RUNNING NEUTROPENIA RESULTING FROM CHEMICAL THERAPY, WHO ARE PRESCRIBED LARGE DOSES OF IMMUNE SUPPRESSORS, RECIPIENTS OF TRANSPLANTS OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS, AS WELL AS FOR TREATMENT OF INVASIVE CANDIDOSES, ASPERGILLUS, ZIGOMICOSYS, CRIPTOCOCCOSIS, FUZARIOSIS, CHROMOMYCOSIS AND MICETOMA, AS WELL AS COCSIDIODOSIS THAT ARE REFRACTORY TOWARDS OTHER ANTI-FUNGAL MEDICATIONS, OR IN CASES OF INTOLERANCE.

KEY WORDS: MYCOSES, POSACONAZOLE, TREATMENT.

ну В, чем другие *Candida spp.*, *Aspergillus terreus*, *Scedosporium apiospermum* и *Trichosporon asahii* устойчивы к амфотерицину В; зигомицеты (*Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Rhizomucor spp.* и др.) устойчивы к флуконазолу, итраконазолу и вориконазолу, а *Scopulariopsis brevicaulis* и *S. proliferans* — резистентны ко всем применяемым в настоящее время антимикотикам. Количество противогрибковых препаратов невелико, их применение может сопровождаться выраженной токсичностью или лекарственными взаимодействиями. Поэтому разработка и внедрение в клиническую практику новых противогрибковых препаратов чрезвычайно актуальны [2, 3].

Позаконазол (Ноксафил, Шеринг Плау, Германия) — новый системный триазольный антимикотик II поколения, который активен *in vitro* и *in vivo* против большинства возбудителей инвазивных микозов, в том числе и полирезистентных. Клинические исследования показали высокую эффективность и безопасность применения этого препарата для профилактики и лечения инвазивных микозов.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Позаконазол выпускается в виде суспензии для приема внутрь. Химическая структура его сходна с итраконазолом и отличается от вориконазола и флуконазола (рис.). Молекулярная масса позаконазола — 700,8 дальтон [4, 5].

Механизм действия позаконазола связан с ингибированием фермента 14- α деметилазы, участвующего в синтезе эргостерола, важного компонента цитоплазматической мембраны грибковой клетки. Ингибирование этого, связанного с цитохромом Р450, фермента (СYP51) приводит к дефициту эргостерола и аккумуляции в клетки гриба токсичного 14- α метилстерола. В результате, нарушаются функции цитоплазматической мембраны грибковой клетки, блокируется ее рост и деление. Отличная от флуконазола и вориконазола структура позаконазола позволяет ему дополнительно связываться с СYP51, что дает потенциальные преимущества в преодолении резистентности, связанной с мутацией активных сайтов 14- α деметилазы [6].

Позаконазол отличается широким спектром антифунгальной активности по сравнению с другими применяемыми в настоящее время антимикотиками. Препарат действует против как дрожжевых, так и мицелиальных возбудителей и по показателю МПК₉₀ (минимальная концентрация для ингибции 90% изолятов, мкг/мл) превосходит амфотерицин В, флуконазол, вориконазол, и итраконазол (табл. 1) [7–10].

По показателям активности против *Candida spp.* позаконазол сравним с вориконазолом и превосходит флуконазол, итраконазол и амфотерицин В (табл. 2). Позаконазол фунгицидно действует в отношении *C. krusei* и *C. lusitanae*, фунгистатически — против других *Candida spp.* По активности против *Cryptococcus neoformans* позаконазол сравним с итраконазолом и вориконазолом. В отличие от флуконазола, позаконазол эффективно действует на *Rhodotorula spp.* и *Trichosporon spp.* [9, 10].

Позаконазол высокоактивен против мицелиальных микромицетов. По активности против *Aspergillus spp.* позаконазол сравним или превосходит вориконазол, итраконазол и амфотерицин В (табл. 3). В частности, *in vitro* активность позаконазола была выше в отношении *A. niger*, *A. flavus* и *A. terreus*. Кроме того, препарат активен

Позаконазол высокоактивен против мицелиальных микромицетов. По активности против *Aspergillus spp.* позаконазол сравним или превосходит вориконазол, итраконазол и амфотерицин В (табл. 3). В частности, *in vitro* активность позаконазола была выше в отношении *A. niger*, *A. flavus* и *A. terreus*. Кроме того, препарат активен

Структурная формула позаконазола

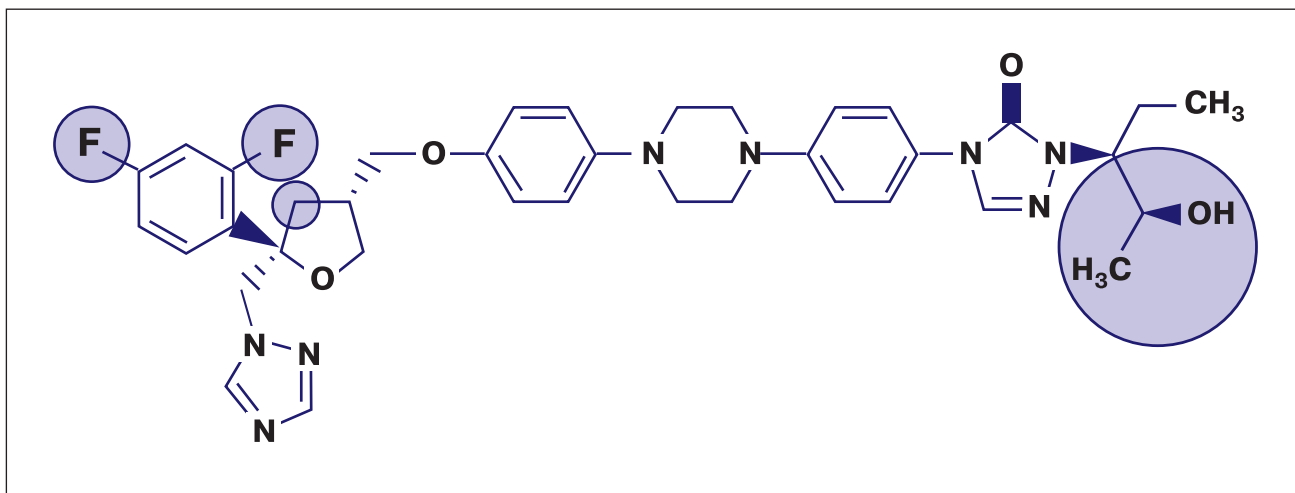


Таблица 1. Сравнительная активность антимикотиков против возбудителей микозов *in vitro* [10]

Препараты	Все возбудители		Дрожжевые		Мицелиальные	
	изоляты, абс.	МПК ₉₀	изоляты, абс.	МПК ₉₀	изоляты, абс.	МПК ₉₀
Позаконазол	22 850	1	18 351	1	4499	1
Итраконазол	18 877	1	15 673	1	3204	4
Флуконазол	17 884	128	16 105	16	1779	256
Вориконазол	9598	0,5	7772	0,5	1826	2
Амфотерицин В	16 567	1	13 354	1	3013	2

Таблица 2. Сравнительная активность антимикотиков против возбудителей кандидоза *in vitro* [10]

Микроорганизмы	Изоляты, абс.	МПК ₉₀ , мкг/мл				
		Позаконазол	Флуконазол	Итраконазол	Вориконазол	Амфотерицин В
<i>Vce Candida spp.</i>	6965	1,0	16,0	1,0	0,5	1,0
<i>C. albicans</i>	3535	0,063	2,0	0,25	0,063	1,0
<i>C. glabrata</i>	1218	2,0	64,0	4,0	2,0	1,0
<i>C. parapsilosis</i>	970	0,25	4,0	0,5	0,125	1,0
<i>C. tropicalis</i>	719	0,25	4,0	0,5	0,5	1,0
<i>C. krusei</i>	189	1,0	64,0	1,0	0,5	2,0
<i>C. lusitaniae</i>	84	0,25	4,0	2,0	0,063	2,0
<i>C. guilliermondii</i>	26	1,0	32,0	4,0	8,0	1,0
<i>C. dubliniensis</i>	164	0,125	32,0	0,5	0,125	1,0
<i>Candida spp.*</i>	60	2,0	16,0	1,0	0,25	1,0

Примечание:

* — *C. famata*, *C. kefyr*, *C. lipolytica*, *C. pelliculosa*, *C. pseudotropicalis*, *C. rugosa*, *C. sphaerica*, *C. stellatoidea* и *C. zeylanoides*.**Таблица 3.** Сравнительная активность антимикотиков против возбудителей аспергиллеза *in vitro* [10]

Микроорганизмы	Изоляты, абс.	Позаконазол		Вориконазол		Амфотерицин В		Итраконазол	
		МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>Aspergillus (vce)</i>	1423	0,125	0,5	0,25	0,5	0,5	1,0	0,5	2,0
<i>A. flavus</i>	89	0,25	0,5	0,5	1,0	1,0	2,0	0,5	1,0
<i>A. fumigatus</i>	1119	0,125	0,5	0,25	0,5	0,5	1,0	0,5	1,0
<i>A. niger</i>	101	0,25	0,5	0,5	2,0	0,125	1,0	1,0	2,0
<i>A. terreus</i>	22	0,25	0,25	0,25	0,5	2,0	2,0	0,5	0,5
<i>Aspergillus spp.*</i>	92	0,125	1,0	0,25	1,0	1,0	2,0	0,5	2,0

Примечание:

МПК₅₀ — минимальная концентрация (мкг/мл), подавляющая 50% штаммов;* — Включая штаммы *A. glaucus*, *A. nidulans*, *A. oryzae*, *Aspergillus spp.*, *A. sydowii*, *A. ustus* и *A. versicolor*.**Таблица 4.** Сравнительная активность антимикотиков против возбудителей зигомикоза *in vitro* [10]

Микроорганизмы	Изоляты, абс.	Позаконазол		Вориконазол		Амфотерицин В		Итраконазол	
		МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>Rhizopus</i>	32	1,0	8,0	16,0	128,0	1,0	2,0	4,0	32,0
<i>Mucor</i>	18	1,0	16,0	64,0	128,0	0,25	1,0	2,0	32,0
<i>Rhizomucor</i>	3*	(0,016–0,25)		(2,0–16,0)		(0,063–0,125)		(0,016–0,25)	

Примечание:

* — диапазон МПК показан в случаях, когда количество изолятов < 10.

вен *in vitro* в отношении таких полирезистентных возбудителей микозов как *Fusarium spp.* и *Scedosporium spp.* [7–10].

Кроме того, в отличие от других азолов (флуконазола, итраконазола и вориконазола) и эхинокандинов (каспофунгин), позаконазол активен и в отношении зигомикетов (табл. 4) [11].

Наконец, позаконазол действует на диморфных возбудителей эндемичных микозов (*H. capsulatum* и др.), в том

числе — резистентных к флуконазолу и вориконазолу *Coccidioides spp.* [7–10]. Таким образом, в сравнении с другими применяемыми антимикотиками, позаконазол обладает наиболее широкой активностью против возбудителей инвазивных микозов [12].

Развитие вторичной резистентности. В лабораторных условиях не удалось получить штаммы *C. albicans*, устойчивые к позаконазолу. Спонтанно мутировавшие лабораторные штаммы *A. fumigatus*, показавшие снижение чувстви-

тельности к позаконазолу, встречались с частотой от 1×10^8 до 1×10^9 . Клинические изоляты *C. albicans* и *A. fumigatus* со сниженной чувствительностью к позаконазолу встречаются редко. В этих редких случаях не установлено отчетливой зависимости между сниженной чувствительностью к позаконазолу и его клинической неэффективностью. Известны случаи клинической эффективности препарата при микозах, обусловленных устойчивыми к азольным антимикотикам или амфотерицину В возбудителями, против которых позаконазол был активен *in vitro*. Критерии клинического значения чувствительности *in vitro* каких-либо грибов к препарату не выявлены [5].

Исследования *in vivo*. В исследованиях на животных позаконазол показал активность при инвазивном кандидозе, аспергиллезе, криптококкозе, зигомикозе, фузариозе, церебральном феогифомикозе, бластомикозе, кокцидиоидидозе и гистоплазмозе. По результатам большинства исследований препарат был сравним или превосходил амфотерицин В, каспофунгин, флуконазол, вориконазол и итраконазол [7, 13]. Например, в экспериментальном исследовании F. Barchiesi и соавт. (2007) изучали эффективность позаконазола в сравнении с амфотерицином В для профилактики зигомикоза. Мышам с экспериментальной нейтропенией вводили штаммы возбудителей зигомикоза — *Rhizopus oryzae* и *Absidia corymbifera*. Сразу же после заражения применяли позаконазол, в дозе от 20 до 80 мг/кг тела в сутки или амфотерицин В, в дозе 1 мг/кг в сутки. Эффективность противогрибковой профилактики оценивали по выживаемости, количеству пораженных органов (головной мозг, легкие, селезенка, почки), количеству и расположению локусов зигомикоза в перечисленных органах. По большинству критериев противогрибковые средства не различались и во всех случаях были эффективны в предотвращении зигомикоза по сравнению с группой контроля. Авторы предлагают, что позаконазол можно использовать для профилактики зигомикоза [14].

Сочетание с другими противогрибковыми средствами. При исследовании комбинаций позаконазола с каспофунгином или амфотерицином В *in vitro* и *in vivo* не было выявлено антагонизма противогрибковых препаратов, в некоторых случаях отмечали аддитивный эффект [5].

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция. Позаконазол нерастворим в воде. В настоящее время доступна только его суспензия для приема внутрь (табл. 5). У взрослых (старше 18 лет) антимикотик показал хорошую биоусвояемость с линейной фармакокинетикой при однократном или многократном приеме в до-

зах до 800 мг. При использовании позаконазола в дозах более 800 мг в сутки увеличения фармакокинетических показателей не происходит. Назначение с пищей увеличивает всасываемость препарата. В рандомизированном открытом исследовании на 20 здоровых добровольцах изучали влияние пищи на всасывание позаконазола. Суспензию препарата (200 мг/5 мл) вводили с пищей, без пищи и через 10 ч после приема пищи. Таблетированные формы позаконазола (200 мг) вводили только с пищей. Критерием исследования был уровень концентрации препарата в плазме крови. Установлено, что прием пищи увеличивает всасываемость антимикотика [15]. В отличие от итраконазола, кислотность желудочного содержимого не влияет на абсорбцию позаконазола. Максимальная концентрация антимикотика в плазме крови достигается через 10 часов после введения [16].

A. Ullmann и соавт. (2006) провели многоцентровое открытое исследование с параллельными группами с целью определения оптимальной дозы и режима введения суспензии позаконазола для лечения инвазивных микозов у взрослых пациентов [17]. Эффективность антимикотика оценивали у больных инвазивными микозами ($n = 32$) и при фебрильной нейтропении ($n = 66$). Пациентов рандомизировали на 3 группы, которые получали различные дозы и режимы введения позаконазола. Первая группа получала антимикотик сначала 200 мг 4 раза в день, а затем 400 мг дважды в день (группа 800 мг). Вторая группа — 400 мг 4 раза в день, а затем 600 мг дважды в день (группа 1200 мг). Третья группа — 800 мг 2 раза в день, а затем 800 мг 1 раз в день (группа 800 мг II). Длительность терапии составила 6 мес у больных инвазивными микозами, а у пациентов с фебрильной нейтропенией — до восстановления уровня нейтрофилов. Средняя эффективность лечения инвазивных микозов была равна 43% (800 мг — 56%; 1200 мг — 17% — и 800 мг II — 50%). Средняя эффективность лечения фебрильной нейтропении составляла 77% (800 мг — 74%; 1200 мг — 78% и 800 мг II — 81%). На основании проведенного исследования авторы рекомендуют использовать позаконазол у взрослых пациентов в суточной дозе 800 мг, разделенной на 2 введения (по 400 мг дважды в день).

Распределение. Позаконазол отличается большим объемом распределения (1774 л), что свидетельствует о распространенном проникновении препарата в ткани. Более 98% препарата связывается с белками, преимущественно с альбумином плазмы крови [5]. Применение препарата позволяет создать высокие концентрации позаконазола в органах, часто поражаемых микромицетами. Например,

Таблица 5. Сравнительная характеристика фармакокинетики позаконазола и вориконазола [21]

Показатели фармакокинетики	Позаконазол	Вориконазол
	<i>per os</i>	<i>per os</i> , внутривенное введение
Абсорбция	Увеличивается при приеме с жирной пищей	Снижается при приеме с жирной пищей
Связывание с белком	> 98%	58%
Фармакокинетика	Линейная	Линейная у детей, нелинейная у взрослых
Равновесное состояние	Через 7–10 дней	Через 5–6 дней
Период полувыведения	35 ч	6–12 ч
Метаболизм	Только CYP3A4	Различные изоферменты цитохрома P450
Применение при нарушении функции печени и почек	При нарушении функции печени и почек модификация дозы не нужна	При нарушении функции печени — изменение дозы, при клиренсе креатинина < 50 мл/мин — отмена препарата для в/в введения

при использовании стандартных доз позаконазола в альвеолярных клетках и альвеолярной жидкости создается длительно сохраняющаяся концентрация препарата, превосходящая МПК90 для возбудителей инвазивного аспергиллеза [18].

Экскреция. Позаконазол выводится из организма медленно. Средний период полувыведения составляет 35 ч (от 20 до 66 ч), а общий клиренс — 32 л/ч. В отличие от других азолов, позаконазол метаболизирует CYP3A4, а не другие изоферменты цитохрома P450. В рандомизированном открытом контролируемом исследовании у 30 пациентов изучено влияние различных ингибиторов изоферментов цитохрома P450 на метаболизм позаконазола. Сначала исследуемые получали позаконазол (200 мг в день) в течение 10 дней либо плацебо. Затем, через 14-дневной период «очищения» исследуемых меняли. На этом фоне пациенты получали ингибиторы различных изоферментов цитохрома P450: кофеин (CYP1A2), толбутамид (CYP2C8/9), декстрометорфан (CYP2D6 и CYP3A4), хлорзоксазон (CYP2E1) и мидазолам (CYP3A4). В результате, только на фоне приема мидазолама уровень позаконазола в крови достоверно повышался, что свидетельствовало о влиянии на его метаболизм [19]. Препарат выводился преимущественно с фекалиями (77%), при этом основная часть (66%) приходилась на исходное вещество. Почечный клиренс составлял незначительную часть элиминации — с мочой выводилось примерно 14% (исходное вещество составляет менее 0,2%). Равновесное состояние достигалось через 7–10 дней многократного применения препаратом [20].

У пожилых людей отмечено увеличение C_{max} (максимальной концентрации в плазме крови) — на 26%, и AUC (площадь под кривой) — на 29%, по сравнению с людьми в возрасте 18–45 лет. Однако в клинических исследованиях показатели безопасности позаконазола у людей молодого и пожилого возраста были сходными. Поэтому корректировки дозы в зависимости от возраста не требуется. Фармакокинетика позаконазола у мужчин и женщин не различалась. Не было необходимости в изменении дозы препарата в зависимости от пола. Корректировки дозы в зависимости от расовой принадлежности не требовалось [5].

При однократном применении позаконазола легкая и умеренная почечная недостаточность ($n = 18$, клиренс креатинина ≥ 20 мл/мин/1,73 м²) не оказывала влияния на фармакокинетику препарата. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью ($n = 6$, клиренс

< 20 мл/мин/1,73 м²) AUC позаконазола сильно варьировалась (коэффициент вариации 96%) по сравнению с другими пациентами с почечной недостаточностью (коэффициент вариации $< 40\%$). Однако, поскольку почечный клиренс позаконазола незначителен, маловероятно, что тяжелая почечная недостаточность влияла на фармакокинетику препарата. Именно поэтому корректировки дозы не требуется 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 шкале Чайлд–Пью соответственно), по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (22,1 часа) [5].

G. Krishna и соавт. (2007) изучали некоторые фармакокинетические параметры позаконазола у 12 пациентов младше 18 лет [22]. Определяли уровень концентрации антимикотика в плазме крови. Группой сравнения были 194 взрослых пациента (от 18 до 64 лет). Позаконазол в суспензии вводили в дозе 800 мг/день. Средняя концентрация противогрибкового средства в группе детей была 776 мг/мл, а у взрослых — 817 мг/мл. При этом, клиническая эффективность и нежелательные явления антимикотика были сходными в обеих группах. Авторы считают, что фармакокинетика позаконазола у детей в виде суспензии сравнима с таковой у взрослых. Фармакокинетические данные у детей младше 8 лет отсутствуют.

Поскольку позаконазол взаимодействует только с одним изоферментом цитохрома P450 — CYP3A4, препарат отличается меньшим количеством клинически значимых лекарственных влияний 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 (табл. 6). При взаимодействии позаконазола с рифампином и рифабутином не только увеличивается содержание в плазме крови последних, но уменьшается и уровень позаконазола [21].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Антифунгальная профилактика. Одним из важных направлений использования позаконазола может быть его применение для первичной антифунгальной профилактики у больных с высоким риском развития инвазивных микозов [23]. Были проведены крупные клинические исследования, посвященные этой проблеме.

Таблица 6. Основные лекарственные взаимодействия при использовании позаконазола [5]

Препараты	Комментарии
Циклоспорин	Снижение дозы циклоспорина на 25% (по данным мониторинга концентрации в крови)
Такролимус	Снижение дозы такролимуса на 66% (по данным мониторинга концентрации в крови)
Рифабутин	Следует избегать совместного применения
Фенитоин	Снижение дозы фенитоина
Мидазолам	Снижение дозы мидазолама
Противопоказания	Совместное применение с алкалоидами спорыньи (в связи с риском повышения концентрации алкалоидов спорыньи в крови и развития эрготизма), субстратами CYP3A4 — терфенадином, астемизолом, цисапридом, пимозидом, галофантрином или хинидином (в связи с риском повышения концентрации данных препаратов в крови, последующего удлинения интервала QTc и, в редких случаях, развития пируэтной желудочковой тахикардии (<i>torsades de pointes</i>)), ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы — симвастатином, ловастатином и аторвастатином (в связи с риском повышения концентрации данных препаратов в крови и развития рабдомиолиза)

O. Cornely и соавт. (2007) опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного исследования эффективности и безопасности использования позаконазола, флуконазола или итраконазола для профилактики инвазивных микозов у пациентов с нейтропенией [24]. Позаконазол получили 298 больных, 240 — флуконазол и 58 — итраконазол. Исследование показало, что профилактическое применение позаконазола эффективнее препаратов сравнения. В группе позаконазола инвазивный микоз развился у 7 (2%) пациентов, в группах флуконазола или итраконазола — у 25 (8%); инвазивный аспергиллез — у 2 (1%) и 20 (7%) пациентов соответственно. Кроме того, впервые установлено влияние первичной антифунгальной профилактики на общую выживаемость больных с нейтропенией. В группе пациентов, получивших позаконазол, выживаемость была достоверно выше, чем в группе больных, получивших флуконазол или итраконазол ($p = 0,04$). Авторы рекомендуют позаконазол в дозе 800 мг в день как средство выбора для профилактики у пациентов с нейтропенией.

A. Ullmann и соавт. (2007) опубликовали данные многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования эффективности и безопасности позаконазола или флуконазола для профилактики инвазивных микозов при тяжелой реакции «трансплантат против хозяина» у реципиентов аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток (алло-ТКСК) [25]. Оба антимикотика вводили энтерально. Из 600 пациентов включенных в исследование, 301 получили позаконазол и 299 — флуконазол. На 112-й день профилактики эффективность позаконазола была схожа с флуконазолом в предотвращении инвазивного кандидоза. На фоне введения позаконазола частота инвазивного кандидоза была равна 5,3%, а флуконазола — 9,0% (отношение шансов 0,56; 95% доверительный интервал 0,30 — 1,07; $p = 0,07$). В то же время, исследование показало достоверное снижение частоты развития инвазивного аспергиллеза в группе получавших позаконазол больных, 2,3 и 7% соответственно (отношение шансов 0,31; $p = 0,006$). Общая выживаемость была схожа в обеих группах. Однако, количество связанных с инвазивными микозами летальных исходов в группе получивших позаконазол пациентов было ниже, чем в группе, получивших флуконазол, 1 и 4% соответственно ($p = 0,046$). Частота нежелательных явлений была близкой (36 и 38% соответственно). Авторы рекомендуют позаконазол для профилактики инвазивных микозов у данной категории больных.

Лечение инвазивных микозов. Известны результаты ряда клинических исследований эффективности и безопасности позаконазола в лечении инвазивных микозов. Так, G. Keating и соавт. (2005) исследовали применение препарата в дозе 800 мг/сут в открытом, многоцентровом исследовании у 330 пациентов [26]. Группу контроля составили 279 больных. В результате, эффективность позаконазола при инвазивном аспергиллезе составила 42% в сравнении с 26% в группе контроля; при зигомикозе — 54%; при фузариозе — 46%; при сцедоспориозе — 43%; при гистоплазмозе — 100%; при рефрактерном инвазивном кандидозе — 48%; при рефрактерном кокцидиомикозе — 69%; при рефрактерном криптококкозе — 48%; при рефрактерном хромомикозе и мицетоме — 82%.

Инвазивные микозы центральной нервной системы. P. Pitisuttithum и соавт. (2005) провели многоцентровое открытое клиническое исследование эффективности и безопасности позаконазола для лечения микозов ЦНС [27]. Антимикотик использовали у 39 пациентов в дозе 800 мг в день. В основном, это были больные СПИД. У 29 из испытуемых был криптококковый менингоэнцефалит, а у

10 — другие микозы ЦНС (*Aspergillus spp.* — 4; *Pseudallescheria boydii* — 2; *C. immitis* — 1; *Histoplasma capsulatum* — 1; *Ramichloridium mackenzie* — 1; *Basidiomycetes spp.* — 1). Лечение было эффективно у 14 (48%) пациентов с криптококковым менингитом и у 5 (50%) больных с другими инвазивными микозами. Авторы считают, что позаконазол можно использовать для лечения инвазивных микозов ЦНС.

Инвазивный аспергиллез. Крупное многоцентровое ретроспективное контролируемое клиническое исследование по лечению инвазивного аспергиллеза было проведено T. Walsh и соавт. (2007) [28]. Позаконазол в виде суспензии применяли в дозе 800 мг в сутки. Все эпизоды инвазивного аспергиллеза были рефрактерны к предшествующей стандартной антимикотической терапии. В исследование было включено 107 пациентов, а группу «исторического» контроля составили 86 больных. Клинико-микологическая эффективность в группе пациентов, получивших позаконазол, составила 42%, а в группе контроля — 26% (отношение шансов 4,06; 95% доверительный интервал 1,50–11,04; $p = 0,006$). На основании проведенного исследования авторы рекомендуют применять позаконазол для лечения инвазивного аспергиллеза.

Инвазивный зигомикоз. В настоящее время, позаконазол рассматривают как средство выбора для лечения зигомикоза. Данные рекомендации основаны на результатах нескольких крупных исследований и сообщений о клинических наблюдениях.

Впервые сведения об эффективном использовании позаконазола при зигомикозе у реципиента трансплантата почки были опубликованы в 2003 г. A. Tobon и соавт. [29]. Затем в 2003 г. Greenberg и соавт. сообщили об использовании позаконазола у 24 пациентов с зигомикозом (у половины больных — риноцеребральный зигомикоз) [30]. Суточная доза антимикотика составила 800 мг (по 400 мг дважды в день или по 200 мг 4 раза в день). Длительность лечения была в среднем 292 дня (медиана 182). Клинико-микологическая эффективность составила 79% и зависела от резекции пораженных тканей и стабилизации «фонового» заболевания.

J. van Burik и соавт. (2006) ретроспективно изучили эффективность позаконазола у 91 пациента с рефрактерным к стандартному лечению зигомикозом [31]. Позаконазол применяли в дозе 800 мг в сутки. После 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%. Кроме того, опубликовано несколько клинических наблюдений эффективного использования позаконазола для лечения зигомикоза. Так, T. Rutar и соавт. (2006) сообщили об успешном лечении позаконазолом периорбитального зигомикоза у 22-летнего больного острым лимфобластным лейкозом [32]. Лечение включало в себя использование высоких доз липосомального амфотерицина В и хирургическое иссечение пораженных участков. После этого пациент в течение 5 мес получал позаконазол на весь период проведения интенсивной полихимиотерапии острого лейкоза. В 2007 г. опубликовано сообщение об эффективном лечении зигомикоза у 26-летней больной острым лимфобластным лейкозом [33]. По поводу фебрильной нейтропении пациентка получала антибиотики широкого спектра действия и каспифунгин. Однако на второй неделе лечения в области малого таза образовался абсцесс, из которого была выделена *Mucor spp.* Каспифунгин был заменен на липосомальный амфотерицин В в дозе 10 мг/кг в сутки. В течение месяца произошло прогрес-

сирование инфекции с поражением правого легкого, левой почки и позвоночника. Вместе с липосомальным амфотерицином В был назначен позаконазол в дозе 800 мг в день. Уже на 10-й день от начала лечения был выявлен клинико-микологический эффект. Липосомальный амфотерицин В был отменен через 3 нед после начал лечения, позаконазол применяли 13 нед.

Фузариоз. I. Raad и соавт. (2006) провели ретроспективный анализ данных, полученных в ходе 3 открытых исследований [34]. Лечение суспензией позаконазола (800 мг в день) было назначено 21 пациенту с рефрактерным к стандартной терапии инвазивным фузариозом. Общая эффективность лечения позаконазолом составила 48% (у 10 из 21) и зависела от «фонового» заболевания: среди пациентов с лейкозом частота ответа была 50%; среди пациентов с миелосупрессией — 67%; среди пациентов с персистирующей нейтропенией — 20%. В 2007 г. было опубликовано описание 3 случаев применения позаконазола для лечения кератита (осложненного эндофтальмитом), вызванного *Fusarium spp.* [35]. 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 кератитов, вызванных *Fusarium spp.*

Гистоплазмоз. В 2006 г. A. Restrepo и соавт. опубликовали сообщение об использовании позаконазола в суспензии (800 мг в сутки) у 6 пациентов с тяжелыми формами гистоплазмоза [36]. У 1 из них 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 отмечена положительная динамика уже в первый месяц лечения позаконазолом. Несмотря на небольшое количество пациентов, авторы рекомендуют позаконазол в качестве средства выбора при лечении гистоплазмоза.

Применение в педиатрии. Контролируемых клинических исследований позаконазола у детей не было. Имеются лишь публикации о клинических наблюдениях. Так, G. Notheis и соавт. (2007) сообщали об успешном использовании позаконазола при лечении зигомикоза ЦНС у 12-летней девочки с сахарным диабетом и у 4-летнего мальчика с хронической гранулематозной болезнью [37]; K. De Decker и соавт. (2006) — об успешном лечении грибкового некротического фасциита, вызванного *Mucor* и *Trichosporon spp.* у 12-летней девочки с политравмой [38]. Позаконазол был назначен после стартовой терапии амфотерицином В в сочетании с хирургическим лечением. J. Sorensen и соавт. (2006) описали девочку 10 лет с апластической анемией, у которой развился риноцеребральный микоз, вызванный *Absidia corymbifera* и *Alternaria alternata* [39]. Ребенок получил лечение липосомальным амфотерицином В и позаконазолом, на фоне которого удалось стабилизировать клиническое течение инфекции и провести успешную трансплантацию кроветворных стволовых клеток.

Y. Chan и соавт. (2007) сообщали об успешном лечении позаконазолом зигомикоза кожи и подкожной клетчатки у 10-летней девочки с апластической анемией. Позаконазол назначили после хирургического вмешательства, вместе с липосомальным амфотерицином В и колониестимулирующим фактором [40].

Нежелательные явления. Проведенные клинические исследования свидетельствуют о низкой частоте нежела-

тельных явлений при использовании позаконазола. I. Raad и соавт. (2006) исследовали безопасность позаконазола у 428 пациентов, которые лечились антимикотиком при рефрактерных инвазивных микозах ($n = 362$) или при фебрильной нейтропении ($n = 66$) [41]. Из них, 109 больных получали позаконазол более 6 мес. В результате, общая частота нежелательных явлений была равна 36%. Наиболее часто регистрировали тошноту (8%) и рвоту (6%). Серьезные нежелательные явления отмечены у 8% пациентов. У 1% больных отмечалось увеличение уровня интервала QT, а у 2% — повышение уровня печеночных ферментов. Частота нежелательных явлений в группе пациентов, лечившихся позаконазолом до 6 мес и более 6 мес, была схожа. Таким образом, по профилю безопасности позаконазол сравним с флуконазолом.

МЕСТО ПОЗАКОНАЗОЛА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ

В России позаконазол разрешен для профилактики инвазивных микозов у гематологических больных с длительной нейтропенией вследствие химиотерапии и реципиентов трансплантатов кроветворных стволовых клеток, получающих высокие дозы иммуносупрессоров, а также для лечения инвазивного кандидоза, аспергиллеза, зигомикоза, криптококкоза, фузариоза, хромомикоза и мицетоми, а также кокцидиоидоза, рефрактерных к другим противогрибковым лекарственным средствам, или при их непереносимости [5].

Результаты клинических исследований позволяют рассматривать позаконазол как новый стандарт первичной профилактики инвазивных микозов у гематологических больных и реципиентов аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток. Следует отметить, что это показание к применению позаконазола рекомендовано многими национальными и международными сообществами по профилактике и лечению инвазивных микозов.

Например, Американское Общество Инфекционистов (IDSA) опубликовало в 2008 г. работу: «Лечение аспергиллеза: клинические и практические рекомендации IDSA», в которой позаконазол рекомендовали с уровнем доказательности IA (наивысший уровень доказательности) для профилактики инвазивного аспергиллеза у гематологических больных и реципиентов аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток [42]. При этом позаконазол является единственным препаратом, одобренным для профилактики инвазивного аспергиллеза у данной категории пациентов. Ранее позаконазол был предложен как препарат для профилактики инвазивных микозов у онкологических пациентов из группы высокого риска с категорией доказательности уровня I в Клинических рекомендациях по онкологии, опубликованных Национальной онкологической сетью (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) [43]. Кроме того, применение позаконазола для профилактики инвазивных микозов у гематологических пациентов из группы высокого риска было рекомендовано First European Conference on Infections in leukemia (ECIL 1) с категорией доказательности уровня I [44].

Широкий спектр антифунгальной активности, хорошая биодоступность и безопасность позволяют использовать позаконазол как эффективный препарат для лечения тяжелых инвазивных микозов, которые отличает высокая рефрактерность к существующей терапии. Особенно актуально применение позаконазола в лечении микозов, обусловленных полирезистентными возбудителями, например, зигомикоза, фузариоза и сцидоспориоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Clark T.A., Hajjeh R.A. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2002. — № 15. — P. 569–574.
2. Hayes-Lattin B., Maziarz R.T. Update in the epidemiology, prophylaxis, and treatment of fungal infections in patients with hematologic disorders // *Leuk Lymphoma.* — 2004. — № 45. — P. 669–680.
3. Климко Н.Н., Веселов А.В. Новые препараты для лечения инвазивных микозов // *Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия.* — 2003. — № 5. — С. 342–353.
4. Dodds Ashley E., Alexander B. Posaconazole // *Drugs Today.* — 2005. — V. 41, № 6. — P. 393–400.
5. НОКСАФИЛ. — Инструкция по медицинскому применению препарата, 2007.
6. Groll A., Walsh T. Posaconazole: clinical pharmacology and potential for management of fungal infections // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* — 2005. — V. 3, № 4. — P. 467–487.
7. Boucher H., Groll A., Chiou C. et al. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy // *Drugs.* — 2004. — V. 64, № 18. — P. 1997–2020.
8. 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. — V. 48, № 1. — P. 137–142.
9. 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. — V. 46, № 4. — P. 1032–1037.
10. 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. — V. 50, № 6. — P. 2009–2015.
11. 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 YeastOne, and the Etest // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — V. 51, № 3. — P. 1126–1129.
12. Torres H., Hachem R., Chemaly R. et al. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal // *Lancet Infect. Dis.* — 2005. — V. 5, № 12. — P. 775–785.
13. Antachopoulos C., Walsh T. New agents for invasive mycoses in children // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2005. — V. 17, № 1. — P. 78–87.
14. Barchiesi F., Spreghini E., Santinelli A. et al. Posaconazole prophylaxis in experimental systemic zygomycosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — V. 51, № 1. — P. 73–77.
15. 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. — V. 47, № 9. — P. 2788–2795.
16. Krieter P., Flannery B., Musick T. et al. Disposition of posaconazole following single-dose oral administration in healthy subjects // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — V. 48, № 9. — P. 3543–3551.
17. 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. — V. 50, № 2. — P. 658–666.
18. Conte J.R., Golden J.A., Krishna G. et al. Intra pulmonary pharmacokinetics-pharmacodynamics of posaconazole. 3 *Advancer Against Aspergillosis.* 2008.
19. 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. — V. 21, № 5. — P. 645–653.
20. 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. — V. 51, № 2. — P. 495–502.
21. Naggapan V., Deresinski S. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal agent // *Clin. Infect. Dis.* — 2007. — № 45. — P. 1610–1617.
22. Krishna G., Sansone-Parsons A., Martinho M. et al. Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — V. 51, № 3. — P. 812–818.
23. Ullmann A., Cornely O. Antifungal prophylaxis for invasive mycoses in high risk patients // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2006. — V. 19, № 6. — P. 571–576.
24. Cornely O., Maertens J., Winston D. et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — V. 356, № 4. — P. 348–359.
25. Ullmann A., Lipton J., Vesole D. et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — V. 356, № 4. — P. 335–347.
26. Keating G. Posaconazole // *Drugs.* — 2005. — V. 65, № 11. — P. 1553–1567.
27. Pitisuttithum P., Negroni R., Graybill J. et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2005. — V. 56, № 4. — P. 745–755.
28. 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. — V. 44, № 1. — P. 2–12.
29. Tobon A., Arango M., Fernandez D. et al. Mucormycosis (zygomycosis) in a heart-kidney transplant recipient: recovery after posaconazole therapy // *CID.* — 2003. — V. 36, № 11. — P. 1488–1491.
30. Greenberg R., Mullane K., van Burik J. et al. Posaconazole as salvage therapy for Zygomycosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — V. 50, № 1. — P. 126–133.
31. 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. — V. 42, № 7. — P. 61–65.
32. Rutar T., Cockerham K. Periorbital zygomycosis (mucormycosis) treated with posaconazole // *Am J. Ophthalmol.* — 2006. — V. 142, № 1. — P. 187–188.
33. Page R., Schwiesow J., Hilts A. Posaconazole as salvage therapy in a patient with disseminated zygomycosis: case report and review of the literature // *Pharmacotherapy.* — 2007. — V. 27, № 2. — P. 290–298.
34. 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. — V. 42, № 10. — P. 1398–1403.
35. Tu E., McCartney D., Beatty R. et al. Successful Treatment of Resistant Ocular Fusariosis With Posaconazole (SCH-56592) // *Am J. Ophthalmol.* — 2007. — V. 143, № 2. — P. 222–227.
36. Restrepo A., Tobon A., Clark B. et al. Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole // *J. Infect.* — 2007. — V. 54, № 4. — P. 319–327.
37. Notheis G., Tarani L., Costantino F. et al. Posaconazole for treatment of refractory invasive fungal disease. *Mycoses.* — 2006. — № 1. — P. 37–41.
38. 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. — V. 7, № 5. — P. 482–485.
39. 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. — P. 31–36.
40. 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. — V. 43, № 1–2. — P. 87–89.
41. 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. — V. 42, № 12. — P. 1726–1734.
42. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — № 46. — P. 327–360.
43. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology — V. 1. 2007. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. www.nccn.org.
44. Maertens J.A., Frerib P., Lass-Flor C. et al. Primary antifungal prophylaxis in leukemia patients // *Eur. J. Cancer.* — 2007. — № 5. — P. 43–49.