

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.iacmac.ru

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

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

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

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://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

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- Эйдельштейн И.А.
332 *Mycoplasma pneumoniae* – современные данные о строении, молекулярной биологии и эпидемиологии возбудителя
- Зырянов С.К., Бутранова О.И., Абрамова А.А.
350 Профиль госпитализированных пациентов с летальным исходом вследствие COVID-19
- Долгополов И.С., Зайцева А.В., Хамцова Ж.В., Иванова А.В., Цветкова Е.О.
358 Диссеминированная инфекция *Mycobacterium genavense* у ранее здорового ребенка: описание клинического случая и обзор литературы

Антимикробные препараты

- Резолюция совета экспертов
366 Цефподоксима проксетил – новые возможности антибактериальной терапии респираторных инфекций
- Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Микотина А.В., Азизов И.С., Трушин И.В., Дехнич А.В.
372 *In vitro* активность цефподоксима в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*
- Веселов А.В.
379 Клиническая фармакология и практические аспекты применения изавуконазола
- Гомон Ю.М., Колбин А.С., Арепьева М.А., Каляпин А.А., Балыкина Ю.Е., Курылев А.А., Кузьменков А.Ю., Козлов Р.С.
395 Потребление антимикробных препаратов в РФ в 2008–2022 гг.: фармакоэпидемиологическое исследование

Антибиотикорезистентность

- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Маянский Н.А., Чеботарь И.В.
401 Новые мутации в генах, связанных с устойчивостью к цефидероколу, у клинического изолята *Pseudomonas aeruginosa*

Опыт работы

- Коробова А.Г., Мещурова С.Ю., Трушина Е.Е., Самоходская Л.М.
408 Опыт использования автоматического анализатора для диагностики инфекций мочевыводящих путей
- Каражас Н.В., Пульнова Н.Л., Рыбалкина Т.Н., Бошняк Р.Е., Корниенко М.Н., Аветисян Л.Р., Черешнева Е.В., Иванова М.Ю., Кабикова О.Ф., Габриэлян Н.И.
415 Значение герпесвирусных инфекций в этиологии бронхолегочных осложнений у пациентов, перенесших трансплантацию сердца
- Лавренчук Л.С., Миногина Т.В., Вахрушева Д.В., Скорняков С.Н.
421 Лекарственная устойчивость клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из резектатов костной ткани пациентов с туберкулезными спондилитами
- Сароянц Л.В., Арнаудова К.Ш., Башкина О.А., Наумов В.З.
428 Роль персонализированной медицины в оценке эффективности лечения лепры

Клиническая фармакология и практические аспекты применения изавуконазола

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: антимикотики, изавуконазол, изавуконазоний, триазолы, аспергиллез, мукормикоз.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Неуклонный рост частоты инвазивных грибковых инфекций, на что в определенной степени оказала влияния пандемия COVID-19, вызванных как дрожжевыми, так и мицелиальными микромицетами, делает необходимым совершенствование применяемых для терапии противогрибковых препаратов. Исторически азолы занимают ключевую позицию применительно к целому ряду клинических форм и групп пациентов. Изавуконазол – новейший из клинически доступных в текущее время триазов нового поколения, одобренный в 2015 г. для терапии инвазивного аспергиллеза и инвазивного мукормикоза. Изавуконазол активен в отношении различных дрожжевых, мицелиальных и диморфных грибов. Значительные преимущества изавуконазола, в первую очередь перед вориконазолом, а в отдельных случаях и позаконазолом, делают его привлекательным вариантом для терапии сложных пациентов с инвазивными микозами. Эти потенциальные преимущества включают более предсказуемую фармакокинетику, значимо менее сложный профиль лекарственных взаимодействий, отсутствие удлинения интервала QTc и хорошую переносимость, особенно в сравнении с вориконазолом, доступность в форме для перорального и внутривенного введения. В этом обзоре будут обсуждены ключевые аспекты клинической фармакологии изавуконазола с акцентом на инвазивный аспергиллез и мукормикоз, включая активность соединения *in vitro* против различных микромицетов, характеристики фармакокинетики и фармакодинамики, отличающие изавуконазол от других новых триазолов. В обзоре также будет представлено текущее позиционирование препарата в клинической практике, прежде всего на основании текущих версий международных практических рекомендаций.

Review

Clinical pharmacology and practical aspects of isavuconazole use

Veselov A.V.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

Alexander V. Veselov
E-mail: Alex.Veselov@antibiotic.ru

Key words: antimycotics, isavuconazole, isavoconazium, triazoles, aspergillosis, mucormycosis.

Conflicts of interest: author reports no conflicts of interest relevant to this article.

The steadily increasing incidence of invasive fungal infections, influenced to some extent by the COVID-19 pandemic, caused by both yeast and molds makes it necessary to improve the antifungal therapies used. Historically, azoles have held a key position with respect to a range of clinical forms and patient populations. Isavuconazole is the newest of the currently clinically available next generation triazole antimycotics approved in 2015 for the therapy of invasive aspergillosis and invasive mucormycosis. Isavuconazole is active against a variety of yeast, mycelial and dimorphic fungi. The significant advantages of isavuconazole, primarily over voriconazole and in some cases over posaconazole, make it an attractive option for the therapy of difficult patients with invasive fungal infections. These potential advantages include the absence of QTc prolongation, more predictable pharmacokinetics, a significantly less complex drug interaction profile and good tolerability, especially compared to voriconazole, availability in oral and intravenous dosage forms. This review will discuss key aspects of the clinical pharmacology of isavuconazole with a focus on invasive aspergillosis and invasive mucormycosis, including the *in vitro* activity of the compound against various micromycetes, pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics that distinguish isavuconazole from other new triazoles. The review will also present the current positioning of the drug in clinical practice, primarily based on current versions of international clinical practice guidelines.

Введение

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) относятся к высоколетальным заболеваниям, при этом виды *Aspergillus* и представители порядка *Mucorales* являются признанными причинами ИГИ и ответственны за значительную часть всех зарегистрированных случаев смерти от грибковых заболеваний. Более того, с 2000 г. увеличилось число госпитализаций по поводу инвазивного аспергиллеза (ИА) и инвазивного мукомикоза (ИММ), что стало особенно актуальным в пандемию COVID-19. Правильный выбор терапии ИГИ имеет решающее значение для достижения успешных результатов и управления риском летальности, токсичности, связанной с противогрибковыми препаратами (ПГП), и развития резистентности. Таким образом необходимость в новых препаратах продиктована не только ростом частоты инфекций, вызванных грибами рода *Candida*, но в большей степени распространением таких возбудителей, как и *Aspergillus* spp., *Mucorales*, *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. и др. [1–7].

Доступные противогрибковые средства для терапии ИА и ИММ включают полиены, эхинокандины (ЭК) и триазолы, каждый из перечисленных препаратов имеет как свои преимущества, так и недостатки. Полиены в целом играют ограниченную роль из-за проблем токсичности, необходимости внутривенного (в/в) введения (инфузионные реакции и нефротоксичность) и отсутствия пероральных форм [8, 9]. ЭК, несмотря на хорошую переносимость и высокую активность в отношении *Candida* spp., недостаточно активны против подавляющей части мицелиальных грибов, а также не имеют форм для перорального применения, и, в частности при ИА, могут рассматриваться как препараты для комбинированной терапии с азолами или в качестве терапии спасения [10–11]. Флуконазол обладает хорошим профилем фармакокинетики (ФК) и переносимостью, однако для него характерно отсутствие активности в отношении мицелиальных грибов [12]. Итраконазол – первый азол с активностью против *Aspergillus* spp., имеет определенные проблемы с безопасностью, вариабельную ФК и очень высокий риск лекарственных взаимодействий [12]. Использование вориконазола, который в настоящее время является препаратом выбора для терапии ИА (от 2 лет и старше), связано с рядом проблем, таких как лекарственные взаимодействия, вариабельность ФК (нелинейная ФК), токсичность, включая отсроченные нежелательные явления (НЯ), применение β-циклодекстрина при нарушении функции почек и необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) [12–14]. Позаконазол стал первым триазолом с клинически значимой активностью против *Mucorales*, обладает относительно хорошим профилем безопасности, меньшим риском лекарственных взаимодействий в сравнении с итраконазолом или вориконазолом. После достаточно успешно проведенного исследования позаконазола, где он показал сравнимую с вориконазолом эффективность при ИА [15, 16], позаконазол получил

разрешение для терапии первой линии ИА у взрослых и подростков от 13 лет (в России только при ИА, рефрактерном к терапии амфотерицином В или итраконазолом, а также при непереносимости этих препаратов у взрослых пациентов) [17]. Изавуконазол – новый триазол широкого спектра действия, обладающий высокой клинической эффективностью при терапии ИА и ИММ. Известным НЯ при применении изавуконазола является гепатотоксичность, хотя в целом он считается хорошо переносимым ПГП. Изавуконазол можно назначать пациентам с почечной недостаточностью без коррекции дозы, поскольку инъекционная форма не содержит потенциально нефротоксичных вспомогательных веществ, таких как β-циклодекстрин. Более того, поскольку полиморфные варианты цитохрома P450 CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, влияющие на ФК, не участвуют в метаболизме изавуконазола, то наблюдается низкая вариабельность уровня препарата в плазме. Кроме того, использование изавуконазола не требует применения ТЛМ [1, 3, 18, 19].

Таким образом, изавуконазол имеет ряд клинических преимуществ перед другими системными антимикотиками (АМ). Остановимся подробнее на его клинико-фармакологических характеристиках.

Общая фармакология изавуконазола

Изаваконазониум сульфат (BAL8557, ранее RO-0098557) – водорастворимая пролекарственная форма изавуконазола (BAL4815, RO-094815). Изаваконазониум сульфат состоит из триазоловой соли соединенной с аминокарбоксил-(N-(3-ацетоксипропил)-N-метиламинокарбоксиметил) за счет эфирного фрагмента. Является водорастворимым соединением и доступен как для перорального, так и для в/в введения. После попадания в организм быстро и почти полностью (~ 99%) подвергается ферментативной активации с последующей спонтанной химической деградацией и высвобождением активного изавуконазола и неактивного соединения BAL8728. Механизм действия изавуконазола не имеет принципиальных отличий от других триазолов, и связан с воздействием на ланостерол-14-α-деметилазу, но взаимодействие боковой цепи молекулы препарата с участками связывания фермента отвечает за особенности активности изавуконазола в отношении штаммов устойчивых к другим ПГП [20–21].

Доза изавуконазониум сульфата составляет 372 мг (что эквивалентно 200 мг изавуконазола), которую вводят в/в или перорально трижды в день в течение 2 дней в качестве нагрузочной дозы с последующей ежедневной дозой 372 мг. Коррекции дозы не требуется при почечной дисфункции или легкой или умеренной печеночной недостаточности. Изменения могут потребоваться при значительном нарушении функции печени. Однако четких рекомендаций для пациентов с тяжелой дисфункцией печени в настоящее время нет. В/в форма изаву-

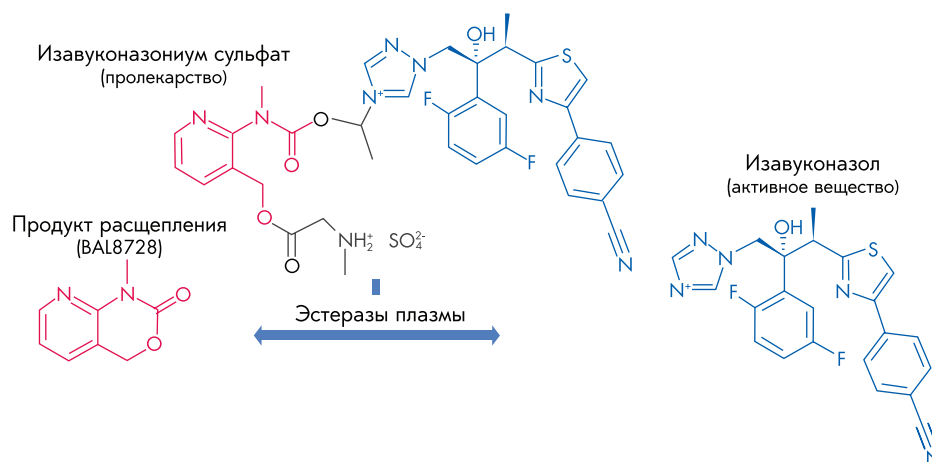


Рисунок 1. Структура и механизм действия изавуконазола [1, с изм.]

коназола должна вводиться капельно через встроенный фильтр с размером пор от 0,2 до 1,2 мкм в течение 1 ч. для снижения риска инфузионных реакций. Абсолютная биодоступность изавуконазола составила 41% (95% ДИ 32,4–50,8%) [19].

Фармакокинетика

ФК изавуконазола заметно отличается от других азолов нового поколения (вориконазола и позаконазола) со значительно более длительным конечным периодом полувыведения (при приеме внутрь – 57–77 ч., а при в/в введении достигает 76–104 ч.), что позволяет принимать его один раз в день после начальных нагрузочных доз. ФК изавуконазола также представляется более предсказуемой, чем у вориконазола, и возможно даже немного более предсказуемой, чем у новых таблеток с замедленным высвобождением и в/в форм позаконазола. Биодоступность при пероральном приеме превышает 97% с большим объемом распределения (≈ 400 л), что позволяет предположить распределение в различных локусах организма. У здоровых добровольцев плазменные концентрации изавуконазола оставались на определяемом уровне в течение 20 дней после последнего приема пероральной дозы или в/в введения препарата. Создает самые высокие в желчи, печени, надпочечниках и бурой жировой ткани, высокие концентрации в ткани лёгкого, стекловидном теле, низкие – в моче и спинномозговой жидкости, но при этом достаточные концентрации в веществе головного мозга. В моче определяется не более 0,4% от введенной в/в дозы и около 0,04% от дозы принятой *per os* с максимальными концентрациями в моче на уровне 0,89 мкг/мл после введения 200 мг. В связи с этим изавуконазол не аккумулируется у пациентов с любой степенью почечной недостаточности, а высокий процент связывания с белками препятствует его выведению при гемодиализе [19–23]. Хотя изавуконазол, по-видимому, хорошо проникает в спинномозговую жидкость при исследовании на животных моделях, результаты у людей

ограничены и неоднозначны. В одном сообщении концентрация в тканях центральной нервной системы (ЦНС) достигала 1,46 мг/кг у пациента с аспергиллезом головного мозга после краниэктомии [24]. Тем не менее, результаты реальной клинической практики применения изавуконазола при инфекциях ЦНС, достаточно обнадеживающие [25]. Концентрация в плазме (C_{max}), достигаемая через 2–3 ч. после перорального приема 200 мг изавуконазола у здоровых добровольцев, составила $2,59 \pm 0,449$ мг/мл, а после в/в введения той же дозы C_{max} была на уровне $2,47 \pm 0,374$ мг/мл, что достоверно не отличалось от перорального приема. Следовательно, для клинического применения подходят как пероральное, так и в/в введение [26, 27].

Как уже было сказано, в отличие от вориконазола, ТЛМ изавуконазола не рекомендуется для рутинного применения и не связан с улучшением клинических исходов или снижением токсичности [28], хотя в одном исследовании сообщалось о большем количестве НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта при длительном применении и более высоком уровне в сыворотке [29]. Важно отметить, что информация о пользе ТЛМ для изавуконазола в определенных группах населения, например, получающих заместительную почечную терапию или экстракорпоральную мембранную оксигенацию, остается ограниченной [30]. В исследовании Höhl R. и соавт. было показано, что концентрация изавуконазола в плазме крови у пациентов, находящихся в критическом состоянии в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), варьирует. Значительно более низкие уровни изавуконазола ассоциировались с более высоким индексом массы тела и баллом по шкале SOFA, что указывает на целесообразность ТЛМ изавуконазола в этой специфической популяции пациентов [31]. Кроме того, необходимы дополнительные данные о пользе ТЛМ для педиатрической популяции, а также для пациентов с ожирением [32].

Фармакокинетический/фармакодинамический профиль (ФК/ФД) изавуконазола, наиболее тесно связанный с эффективностью против ИГИ, вызванных *Candida*

Таблица 1. Основные показатели ФК новых триазолов [3, 37]

	Вориконазол	Позаконазол	Изавуконазол
Лекарственная форма	Внутрь и в/в	Внутрь (суспензия, таблетки) и в/в	Внутрь и в/в
Зависимость от пищи	Натошак	Вместе с жирной пищей (суспензия)	Нет зависимости
Период полувыведения	6 ч.	27–35 ч.	110–115 ч.
Биодоступность <i>per os</i>	> 90%	8–47% (суспензия)	> 95%
Объем распределения	4,6 л/кг	3,7–25 л/кг	4,4–7,7 л/кг
Линейная ФК	Нет	Да (суспензия, таблетки)	Да
C_{max}	3–4,6 мг/л	0,6–2,2 мг/л (зависит от лекарственной формы)	2,59 мг/л
ПФК _{0,24}	20,3 мг × ч/л	8,9 мг × ч/л	77 мг × ч/л
Связывание с белками	58%	> 98%	> 98%
Выведение через почки	2%	< 1%	< 1%
Метаболизм	CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4	UGT1A4	CYP3A4

и *Aspergillus*, – это отношение площади под фармакокинетической кривой концентрации в плазме (ПФК) к минимальной подавляющей концентрации (МПК) микроорганизма [33–35]. Однако на разных животных моделях для грибов рода *Aspergillus* были получены заметно различающиеся показатели ФК/ФД. В частности, на инфекционной модели у кролика, в которой изучались реакции на галактоманнан, а не традиционные конечные точки, показатели ФК/ФД оказались лучше всего соответствующими имеющимся клиническим данным [34, 35].

Исследования на животных показали, что изавуконазол выводится с грудным молоком в концентрациях в 17 раз превышающие таковые в плазме. Показатели C_{max} и ПФК изавуконазола аналогичны среди пациентов разного возраста, включая возрастную группу старше 65 лет, и не зависят от пола. Изавуконазол в однократной дозе (100 мг в/в или внутрь) исследовался у пациентов со среднетяжелым или тяжелым поражением печени (средний балл Child-Pugh 5,4). Несмотря на отсутствие изменений в превращении пролекарства в активную форму, системный клиренс изавуконазола был снижен в значимой степени, что привело к увеличению примерно в 2 раза показателей C_{max} и ПФК, на основании чего было предложено снижение терапевтической дозы изавуконазола на 50% в данной популяции пациентов. При печеночной недостаточности тяжелой степени применение изавуконазола противопоказано [19, 36].

Отдельно применительно к ФК необходимо упомянуть пациентов с COVID-19, актуальность изавуконазола для которых исключительно велика, и привести результаты работы Perez L. и соавт. [38]. В условиях пандемии COVID-19 были описаны случаи ИА лёгких, связанного с COVID-19 (CAPA, COVID-19-associated pulmonary aspergillosis), распространенность которого варьировала от 5 до 30%. Авторы разработали популяционную фармакокинетическую (PKpop) модель концентрации изавуконазола в плазме у пациентов в ОРИТ с CAPA. Программный пакет Monolix для нелинейного моделирования смешанных эффектов использовался для фармакокинетического анализа 65 минимальных кон-

центраций в плазме у 18 пациентов. Параметры ФК лучше всего оценивались с помощью однокамерной модели. Средняя концентрация изавуконазола в плазме составила 1,87 (1,29–2,25) мг/л, несмотря на длительную нагрузочную дозу (72 ч. для одной трети) и среднюю поддерживающую дозу 300 мг в день. Моделирование ФК показало, что заместительная почечная терапия (ЗПТ) была в значительной степени связана с недостаточной экспозицией изавуконазола, что частично объясняется вариабельностью клиренса. Моделирование Монте-Карло показало, что рекомендуемый режим дозирования не позволил своевременно (72 ч.) достичь минимального целевого уровня 2 мг/л. Это первая модель PKpop изавуконазола, разработанная для пациентов в ОРИТ с CAPA, вероятно указывает на необходимость проведения ТЛМ у данной категории пациентов, находящихся на ЗПТ.

Активность *in vitro*

Изавуконазол – противогрибковый препарат широкого спектра действия, профиль активности *in vitro* аналогичен профилю активности вориконазола против дрожжевых, диморфных грибов и плесеней, но с преимуществом активности против представителей порядка Mucorales – возбудителей мукормикоза [39].

Дрожжевые грибы. Активность изавуконазола в отношении грибов рода *Candida* в целом сравнима с таковой вориконазола и позаконазола, и может быть расценена как высокая. Значения МПК₉₀ в отношении более чем 3000 изолятов *Candida*, собранных в 2011–2012 гг. в рамках глобального проекта по мониторингу антимикробной резистентности SENTRY, продемонстрировали значения < 1 мг/л в отношении всех видов, за исключением *Candida glabrata*. Для большинства штаммов показатели МПК₉₀ были < 0,12 мг/л, однако для *Candida krusei* и *Candida guilliermondii* они составили 1 мг/л, а для *C. glabrata* – 2 мг/л. В отношении штаммов *C. glabrata*, которые были устойчивы к флуконазолу и/или вориконазолу, показатели МПК изавуконазола

варьировали от 1 до > 8 мг/л, что, скорее всего, говорит об отсутствии различий в активности в отношении азолрезистентных штаммов *C. glabrata* и возможном риске перекрестной резистентности [40–42]. Также сообщалось, что в отношении такого нового патогена как *Candida auris* МПК изавуконазола несколько выше, чем в отношении других видов *Candida* [43].

Изавуконазол активен *in vitro* в отношении *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii* со значениями МПК₉₀ от 0,008 до 0,25 мг/л с более низкими показателями активности изавуконазола (0,06–0,5 мг/л) в отношении устойчивых к флуконазолу штаммов. Низкие значения МПК₉₀ были получены для *Trichosporon* spp. (0,125–0,5 мг/л), *Geotrichum capitatum* (0,03–0,5 мг/л), *Saccharomyces cerevisiae* (0,25–0,5 мг/л), *Rhodotorula* spp. (0,03–2 мг/л) [44, 45].

Aspergillus spp. Изавуконазол обладает превосходной активностью *in vitro* против большинства видов *Aspergillus*, включая те, которые являются частыми причинами инфекций у человека (например, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* и *Aspergillus terreus*) [46, 47]. В нескольких исследованиях было отмечено, что эффективность изавуконазола *in vitro* во многом аналогична активности вориконазола в отношении *Aspergillus* как в отношении изолятов дикого типа, так и в отношении изолятов со сниженной чувствительностью или резистентностью к вориконазолу [48, 49].

Почти аналогичные значения МПК наблюдаются между изавуконазолом и вориконазолом в отношении устойчивых к вориконазолу изолятов *A. fumigatus*, которые Институт клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) определяют как устойчивые при значениях МПК ≥ 2 мг/л [50, 51]. В настоящее время известно, что специфические мутации гена CYP51A, который кодирует фермент ланостерол-14 α -деметилазу у *Aspergillus*, могут приводить к резистентности к триазолам. К ним относятся мутации, которые приводят к изменению кодона G448, G138, M220, что, как сообщается, происходит при длительном клиническом воздействии этих ПГП, а также мутации TR46/Y121F/T289A и TR34/L98H, которые связаны с воздействием азолов и азолоподобных соединений в окружающей среде. Обе мутации часто приводят к высокому уровню резистентности с показателями МПК ≥ 8 мг/л. При этом следует иметь в виду видоспецифичность отдельных механизмов формирования устойчивости [52, 53]. Редкие виды, такие как *Aspergillus lentulus*, *Aspergillus udagawae* и *Aspergillus calidoustus*, среди прочих, имеют сниженную чувствительность к изавуконазолу, позаконазолу и вориконазолу, что следует учитывать при решении вопроса о выборе ПГП [54, 55]. Хотя клинические данные, связывающие чувствительность *in vitro* с исходами у пациентов, достаточно ограничены, в объединенном анализе клинических ответов в зависимости от показателей МПК изавуконазола в отношении *Aspergillus* spp. в рамках клинических исследований SECURE и VITAL сообщалось об отсутствии корре-

ляции между результатами терапии у пациентов и МПК, в том числе когда значения составляли 16 мг/л [56]. В целом, успешные результаты наблюдались у $\approx 45\%$, когда МПК изавуконазола составляла ≤ 1 мг/л и $\approx 44\%$ при значениях МПК > 1 мг/л. Однако два пациента, у которых МПК изавуконазола составляла ≥ 16 мг/л у выделенных изолятов *Aspergillus* spp. умерли к конечной точке на день 42. Для вориконазола совокупная клиническая эффективность была заметно снижена при выделении изолятов со значениями МПК > 1 мг/л (20–25%) в сравнении с МПК ≤ 1 мг/л (44,4–47,1%).

Lomentospora, Scedosporium и Fusarium spp. Несмотря на схожую активность изавуконазола и вориконазола *in vitro* в отношении видов *Aspergillus*, изавуконазол, по-видимому, практически не проявляет активности *in vitro* в отношении *Scedosporium* spp. [57–59]. В некоторых исследованиях сообщалось о значениях около 16 мг/л в отношении изолятов *Scedosporium* spp. [46, 58]. Напротив, МПК вориконазола обычно ниже, но могут варьировать, при этом наиболее высокие значения наблюдаются в отношении отдельных видов (например, *Scedosporium aurantiacum*) [59, 60]. Это различие может иметь значение, поскольку клинически сцедоспориоз часто трудно отличить от ИА. Однако ни изавуконазол, ни какой-либо другой клинически доступный ПГП не демонстрирует активности *in vitro* против *Lomentospora* (ранее *Scedosporium*) *prolificans* [59]. Аналогичным образом, изавуконазол не обладает активностью *in vitro* против большинства изолятов *Fusarium* [46, 58].

Мукормицеты. Изавуконазол демонстрирует хорошую активность *in vitro* в отношении некоторых представителей порядка Mucorales, вызывающих мукормикоз. В частности, в нескольких исследованиях сообщалось, что изавуконазол демонстрирует благоприятную активность *in vitro* против *Lichtheimia*, *Rhizopus* и *Rhizomucor* spp. Активность против *Rhizopus arrhizus* особенно важна, учитывая, что в нескольких исследованиях сообщалось, что этот вид является наиболее часто выделяемым представителем Mucorales у пациентов с ИММ [61–63]. Однако активность изавуконазола *in vitro* в отношении Mucorales, а также позаконазола и итраконазола, по-видимому, видоспецифична. Следует отметить, что в нескольких исследованиях сообщалось о снижении активности изавуконазола *in vitro* в отношении видов *Mucor*. Это может иметь клиническое значение, поскольку виды *Mucor* часто являются вторыми по частоте выделения представителями Mucorales у пациентов с ИММ [64–66]. Это снижение активности *in vitro* особенно очевидно в отношении *Mucor circinelloides* [64, 66], что в одной из работ было объяснено активностью переносчиков множественной лекарственной устойчивости (PDR) – PDR1 и PDR2 [67], которые являются представителями суперсемейства АТФ-связанных кассетных транспортеров, которые вызывают устойчивость к азолам и у других видов грибов.

Диморфные грибы. Имеющиеся результаты исследований говорят об умеренной активности препарата против *Histoplasma capsulatum* (МПК 0,125–2 мг/л),

Coccidioides spp. (МПК 0,125–1 мг/л) и *Blastomyces dermatitidis* (МПК 0,5–4 мг/л). Изавуконазол демонстрирует высокие показатели МПК в отношении штаммов *Sporothrix schenckii* – 12,5–25 мг/л, что соответствует таковым, полученным для вориконазола [68].

CLSI и EUCAST разработали критерии интерпретации при определении чувствительности к изавуконазолу грибов рода *Candida* и *Aspergillus* методами микроразведений в бульоне. У EUCAST протоколы для методов микроразведений и критерии интерпретации находятся в свободном доступе на сайте организации [69].

Клинические исследования изавуконазола

Клиническая эффективность и безопасность изавуконазола были изучены в трех опорных ключевых клинических исследованиях – SECURE, VITAL и ACTIVE.

Исследование SECURE

Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное исследование, в котором оценивалось соответствие критерию *non-inferiority* (как минимум не хуже) терапии первой линии изавуконазолом в сравнении с вориконазолом у пациентов с ИГИ, вызванных грибами рода *Aspergillus* или другими мицелиальными патогенами. В исследование включались взрослые (≥ 18 лет) пациенты с предполагаемой, вероятной или подтвержденной ИГИ на основании критериев EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/ The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group) [70]. Основной конечной точкой был показатель летальности по всем причинам на протяжении исследования до дня 42 в Intent-to-Treat (ITT)-популяции пациентов. Вторичные конечные точки были представлены совокупным (клинический, микологический и радиологический) ответом на терапию. В исследование было включено 532 пациента, из которых было рандомизировано 527, и 516 из которых получили как минимум одну дозу исследуемого препарата и составили ITT-популяцию. Исходные характеристики пациентов, включая демографические данные, были одинаковыми в группах терапии. Большинство пациентов в обеих группах терапии имело фоновые онкогематологические заболевания (81,6 vs. 86%), нейтропению (63 vs. 68%), были реципиентами аллогенных трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) (21 vs. 20%). Неконтролируемое фоновое онкогематологическое заболевание, как показатель неблагоприятного прогноза, имело место у 67,1% и 72,5% в группе изавуконазола и вориконазола соответственно. Вероятная/подтвержденная ИГИ была у 55% (143/258) и 51% (129/259) пациентов в группе изавуконазола и вориконазола соответственно, при этом в подавляющем большинстве случаев ($> 90\%$) в патологический процесс были вовлечены лёгкие. Пациенты получали терапию изавуконазолом в дозе 200 мг в/в 3 р/сут в первые 2 дня, затем 200 мг в/в или внутрь до общей продолжительности терапии равной 84 дням. В группе вориконазола препа-

рат применялся в дозе 6 мг/кг в/в 2 р/сут в первый день, затем 4 мг/кг в/в 2 р/сут в день 2, а далее пациенты переводились на прием вориконазола внутрь в дозе 200 мг 2 р/сут. Ключевыми точками оценки эффективности были дни 42 и 84 [71].

Летальность по всем причинам на протяжении исследования до дня 42 (основная конечная точка) составила 18,6% в группе изавуконазола и 20,2% в группе вориконазола, с верхней границей 95% доверительного интервала ниже предопределенного критерия *non-inferiority* равного 10%, что указывало на соответствие данному критерию, и которое сохранялось после корректировки применительно к географическому региону, статусу аллогенной ТГСК и неконтролируемого фонового злокачественного заболевания. Летальность по всем причинам на день 84 также соответствовала результату в отношении основной конечной точки с отсутствием различий между группами. В показателях вторичной конечной точки, представленной совокупным ответом (сочетание клинического, микологического и радиологического ответов) на терапию к концу периода лечения значимых различий отмечено не было: 35% в группе изавуконазола и 36% в группе вориконазола. В подгруппе ($n = 433$) пациентов с онкогематологическими заболеваниями летальность по всем причинам была одинаковой (22%) в группах изавуконазола и вориконазола [71].

Исследование VITAL

Открытое, многоцентровое, несравнительное исследование 3 фазы, в котором оценивались эффективность и безопасность изавуконазола при терапии вероятных или подтвержденных ИГИ, вызванных мицелиальными патогенами, дрожжами или диморфными грибами у пациентов с существующей почечной недостаточностью [72, 73]. Изавуконазол применялся в дозе 200 мг в/в или перорально 3 р/сут в день 1 и 2 (нагрузочная доза), и далее в/в или внутрь 200 мг 1 р/сут, с общей продолжительностью терапии до 180 дней. В исследование было включено 149 пациентов, из которых у 37 был поставлен диагноз вероятного или подтвержденного ИММ (пациенты, не получавшие до этого противогрибковой терапии, и пациенты с неэффективностью или плохой переносимостью предшествующего лечения). Основной конечной точкой была совокупная эффективность на основании оценки клинического, микологического и радиологического ответов. Среди указанных 37 пациентов с грибковой инфекцией, вызванной *Mucorales*, изавуконазол применялся в качестве терапии первой линии у 21 пациента, а у 16 – в качестве «терапии спасения» (неэффективность или непереносимость начальной терапии). Острый миелобластный лейкоз был наиболее частым фоновым заболеванием ($n = 10$), при этом у большинства пациентов (60%) в процесс были вовлечены лёгкие. По результатам культурального исследования 14 выделенных возбудителей были представлены грибами рода *Rhizopus*, однако большая часть патогенов не была идентифицирована. Совокупный ответ (сочетание клинического, микологического и радиологического ответов) в

конце периода терапии был отмечен у 11 (31%) из 35 доступных для оценки пациентов. Полный и частичный ответ был зарегистрирован у 5 из 6 пациентов, соответственно, а стабилизация течения заболевания (расценивалась как неэффективность) была достигнута у 10 пациентов. Выживаемость на день 42 и день 84 была 62% (n = 23) и 43% (n = 21) соответственно. Выживаемость к 12 неделям у пациентов с неэффективностью предшествующей противогрибковой терапии составила 55% (6 из 11). Эффективность изавуконазола в отношении инфекций, вызванных *Mucorales*, также была показана в ряде отдельных сообщений о применении препарата в качестве «терапии спасения» [74–76].

В исследовании VITAL была подгруппа из 29 пациентов, получавших терапию в отношении вероятных или подтвержденных инфекций, вызванных диморфными грибами: *Paracoccidioides* spp. (n = 10), *Coccidioides* spp. (n = 9), *Histoplasma* spp. (n = 7) и *Blastomyces* spp. (n = 3). Совокупный ответ к концу периода терапии на основании клинического, микологического и радиологического ответов был достигнут у 18 (64%), при этом полный ответ был получен у 5 (18%), а частичный – у 13 (46%) пациентов [77].

В 2023 г. были опубликованы данные *post hoc* анализа безопасности и эффективности изавуконазола у пожилых пациентов с ИГИ по результатам исследова-

Таблица 2. Резюме результатов опорных клинических исследований изавуконазола SECURE и VITAL [71, 72]

	SECURE					VITAL	
	Изавуконазол (N = 258)		Вориконазол (N = 258)		Скорректированное терапевтическое различие* (ИЗАВУ минус ВОРИ) % (95% ДИ)	Изавуконазол	
	N	n (%)	N	n (%)		ИММ (N = 37) n (%)	ИА (N = 24) n (%)
Летальность по всем причинам							
До дня 42							
ИТТ	258	48 (18,6)	258	52 (20,2)	-1,0 (-7,8 до 5,7)	НП	НП
РР	172	26 (15,1)	175	31 (17,7)	-2,6 (-10,3 до 5,1)	НП	НП
mITT	143	28 (19,6)	129	30 (23,3)	-2,6 (-12,2 до 6,9)	14 (37,8)	3 (12,5)
muITT	123	23 (18,7)	108	24 (22,2)	-2,7 (-13,6 до 8,2)	НП	НП
До дня 84							
ИТТ	258	75 (29,1)	258	80 (31,0)	-1,4 (-9,2 до 6,3)	НП	НП
РР	172	43 (25,0)	175	48 (27,4)	-2,8 (-11,9 до 6,2)	НП	НП
mITT	143	43 (30,1)	129	48 (37,2)	-5,5 (-16,1 до 5,1)	16 (43,2)	6 (25,0)
muITT	123	35 (28,5)	108	39 (36,1)	-5,7 (-17,1 до 5,6)	НП	НП
Совокупный ответ (ЕОТ, mITT)	143	50 (35,0)	129	47 (36,4)	1,6 (-9,3 до 12,6)	11/35 (31,4)	8/23 (34,8)
Совокупный ответ (ЕОТ, ИТТ)	231	91 (39,4)	237	98 (41,4)	НР	НП	
Пациенты с ≥ 1 НЯФЛ	257	247 (96,1)	259	255 (98,5)	НР	139 (95,2)**	
Пациенты с ≥ 1 СНЯ	257	134 (52,1)	259	149 (57,5)	НР	89 (61,0)**	
WDAE	257	37 (14,4)	259	59 (22,8)	НР	19 (13,0)**	
Смерть	257	81 (31,5)	259	87 (33,6)	НР	47 (32,2)**	

ВОРИ – вориконазол; ДИ – доверительный интервал; ИА – инвазивный аспергиллез; ИЗАВУ – изавуконазол; ИММ – инвазивный мукормикоз; НП – неприменимо; НР – не репортировано; НЯ – нежелательное явление; НЯФЛ – нежелательное явление, возникшее на фоне лечения; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; СНЯ – серьезное нежелательное явление; ЕОТ – окончание периода терапии; ИТТ – ИТТ-популяция; mITT – модифицированная ИТТ-популяция; muITT – микологическая ИТТ-популяция; РР – *per-protocol* популяция; WDAE – выведение из исследования в связи с нежелательным явлением.

Популяция mITT состояла из ИТТ пациентов, у которых была подтвержденная или вероятная ИГИ. Популяция muITT состояла из mITT пациентов с доказанным или вероятным ИА на основании цитологических, гистологических, культуральных критериев или уровня галактоманана.

* Скорректированное терапевтическое различие рассчитывалась с использованием стратифицированного метода Кокрана-Мантла-Хэнзеля с учетом географического региона, статуса аллогенной трансплантации костного мозга и статуса неконтролируемого злокачественного новообразования. 95% ДИ для скорректированного терапевтического различия на основе нормальной аппроксимации.

** В исследовании VITAL исход в отношении НЯ сообщался для всех пациентов (n = 146), а не конкретно для пациентов с ИММ (n = 24) или ИА (n = 37).

ний VITAL и SECURE [78]. Оценивались безопасность и эффективность изавуконазола у пациентов в возрасте ≥ 65 лет с ИГИ. Пациенты были разделены на две подгруппы (≥ 65 и < 65 лет). Оценивались НЯ, летальность по всем причинам, а также совокупный клинический, микологический и радиологический ответ. В оба исследования были включены в общей сложности 155 пациентов ≥ 65 лет. У большинства пациентов были отмечены НЯ. В группе изавуконазола в обоих исследованиях серьезные нежелательные явления (СНЯ) были чаще у пациентов в возрасте ≥ 65 лет в сравнении с < 65 лет: 76,7% vs. 56,9% (VITAL) и 61,9% vs. 49,0% (SECURE). Совокупный ответ был ниже в группе ≥ 65 лет, чем в подгруппе < 65 лет: изавуконазол – 23,7% vs. 39%, вориконазол – 32% vs. 37,5%.

В более раннем *post hoc* анализе исследований изавуконазола 3 фазы было выявлено 50 пациентов (90% с иммуносупрессией или диабетом) с инвазивным грибковым синуситом (88% *Mucorales*, *Aspergillus*), которые получали изавуконазол в качестве терапии первой линии ($n = 33$) или терапии спасения ($n = 17$) в течение (медиана) 82 дней (диапазон 2–882). Общая выживаемость составила 82% на день 42 и 70% на день 84 [79].

Исследование ACTIVE

Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное исследование 3 фазы, в котором проводилось сравнение терапии изавуконазолом и каспофунгином у 440 пациентов (ИТТ-популяция) с кандидемией и другими инвазивными инфекциями *Candida*, к сожалению, не достигло своей основной конечной точки – изавуконазол как минимум не хуже (*non-inferior*) по эффективности (совокупный клинический и микологический ответ) каспофунгина в конце периода в/в терапии. Совокупный ответ в конце периода в/в терапии в модифицированной ИТТ-популяции пациентов составил 60,3% для изавуконазола и 71,1% в группе каспофунгина при скорректированном терапевтическом различии -10,8% (95% ДИ от -19,9% до -1,8%). В связи с этим изавуконазол не имеет на сегодняшний день показаний для терапии инвазивного кандидоза и не входит в текущие версии практических рекомендаций по терапии инфекций, вызванных *Candida* spp. [19, 80].

Помимо опорных следует привести некоторые данные других разноформатных исследований изавуконазола, включая данные из реальной клинической практики, которые показали хорошую клиническую эффективность изавуконазола при терапии ИГИ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями или трансплантацией внутренних органов.

Dagher H. и соавт. [81] суммировали 200 случаев злокачественных новообразований крови или алло-ТГСК с ИГИ в MD Anderson Cancer Center с 1 апреля 2016 г. по 31 января 2020 г., включая доказанные (11 случаев), вероятные (63 случая) и возможные (126 случаев). Основными возбудителями были грибы рода *Aspergillus*. Положительный ответ при применении изавуконазола наблюдался у 40% пациентов через 6 недель и у 60%

через 12 недель. Изавуконазол применялся в качестве монотерапии в 30% случаев и у 70% в качестве комбинированной терапии. Не было значимого различия в эффективности между монотерапией изавуконазолом и комбинированной терапией ($p = 0,16$, 6 недель; $p = 0,06$, 12 недель). Таким образом, комбинированная терапия изавуконазолом не продемонстрировала преимуществ перед монотерапией изавуконазолом.

Cattaneo C. и соавт. [82] провели многоцентровое ретроспективное исследование в 17 медицинских центрах Италии у 122 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, у которых была возможная (51 случай), вероятная (59 случаев) или доказанная (12 случаев) ИГИ. Средний возраст составил 57,5 (19–80) лет, при этом злокачественные новообразования крови были у 113 пациентов, апластическая анемия – у 3, нейтропения – у 97, алло-ТГСК – у 41. ИА составляли до 72,7% случаев ИГИ. Результаты показали, что общий уровень ответа для изавуконазола составил 67,2%, при этом полный ответ – 51%. Частота ответа была 93% у 71 пациента с вероятным или доказанным ИА. В этом исследовании изавуконазол использовался в качестве терапии первой линии у 35% пациентов и у 65% для терапии второй линии. Терапия изавуконазолом была эффективной в обеих группах с частотой ответа 60,5% и 70,9% соответственно ($p = 0,24$). Общая годовая выживаемость составила 49,9%, из которых общая годовая выживаемость составила 68% для тех, кто ответил на терапию изавуконазолом, и только 14,1% для не ответивших исходно на терапию изавуконазолом ($p < 0,0001$).

Nwankwo L. и соавт. [83] приводят данные применения изавуконазола у пациентов с хроническими ИГИ лёгких, вызванными *Aspergillus* spp., в качестве терапии спасения. В общей сложности у 80,8% изолятов *A. fumigatus* была определена МПК изавуконазола (> 1 мг/л и у 73% > 2 мг/л) с хорошей корреляцией с МПК вориконазола ($r = 0,7$; $p = 0,0002$). В общей сложности 54 пациента прошли терапию изавуконазолом в течение периода исследования (медиана продолжительности 234 дня [IQR: 24–499]). В общей сложности 67% пациентов хорошо перенесли терапию изавуконазолом, несмотря на предшествующую токсичность азолов у 61,8%, при этом токсичность ассоциировалась с увеличением возраста ($p = 0,021$) и в случае мужского пола пациента ($p = 0,027$).

Одной из первых работ, где было описано применение изавуконазола у пациентов с трансплантацией внутренних органов, стало исследование ISASOT [84]. Были включены все реципиенты трансплантатов внутренних органов (РТВО), получавшие изавуконазол для терапии ИГИ в одном центре с декабря 2017 г. по январь 2021 г. Продолжительность терапии зависела от типа инфекции. Все пациенты находились под наблюдением в течение 3 месяцев после лечения. Были включены 53 РТВО, большинство из которых ($n = 44$, 83%) были реципиентами трансплантатов лёгких. Наиболее частой клинической формой ИГИ был трахеобронхит ($n = 25$, 46,3%). Среди возбудителей преобладали грибы рода

Aspergillus ($n = 43$, 81,1%), в том числе *A. flavus* ($n = 16$, 37,2%) и *A. fumigatus* ($n = 12$, 27,9%). Также был отмечен один случай мукормикоза и четыре эпизода инфекции, вызванной дрожжевыми грибами. Средняя продолжительность терапии составила 81 день (IQR 15–197). Незначительное повышение гамма-глутамилтрансферазы было наиболее частым НЯ (34%). Изавуконазол был преждевременно отменен у шести пациентов (11,3%) из-за легкой гепатотоксичности ($n = 2$), усталости ($n = 2$), желудочно-кишечной непереносимости ($n = 1$) и миопатии ($n = 1$). Среднее снижение дозы такролимуса составило 30% после начала терапии изавуконазолом. Семь пациентов получали изавуконазол с ингибиторами mTOR с хорошей переносимостью. У двух пациентов возникли прорывные ИГИ (3,8%). Среди завершивших лечение, у 27 (50,9%) наблюдалось клиническое излечение, а у 15 (34,1%) – персистенция возбудителя. Три пациента (6%) умерли на фоне терапии изавуконазолом в связи с ИГИ.

Позже Fernández-Ruiz M. и соавт. [85] опубликовали данные исследования SOTIS – ретроспективного исследования, включившего взрослых РТВО с доказанным или вероятным инвазивным мицелиальным микозом, которые получали изавуконазол в течение ≥ 24 ч. в качестве терапии первой линии или терапии спасения в 10 центрах Испании в период с сентября 2017 г. по ноябрь 2021 г. Основной конечной точкой оценки эффективности был клинический ответ (полное или частичное разрешение атрибутивных симптомов и показателей) к 6-й и 12-й неделям. Пациенты получали изавуконазол в среднем 58 дней в связи с ИА ($n = 71$) или мукормикозом ($n = 10$). Изавуконазол использовался в качестве терапии первой линии (72,8%) или терапии спасения из-за предшествующей токсичности, возникшей во время лечения (11,1%) или рефрактерного течения заболевания (7,4%). Комбинированная терапия встречалась часто (37%), в основном с ЭК или липосомальным амфотерицином В. Клинический ответ к 6-й и 12-й неделям был достигнут у 53,1% и 54,3% пациентов соответственно, и был более вероятен при назначении изавуконазола в качестве монотерапии первой линии. Как минимум одно НЯ на фоне терапии имело место у 17,3% пациентов, а 6,2% потребовали преждевременного прекращения терапии. Суточная доза такролимуса была снижена у двух третей пациентов в среднем на 50%, хотя уровни такролимуса оставались стабильными в течение первого месяца терапии.

Thompson G.R. и соавт. [86] в 2022 г. опубликовали данные многоцентрового неинтервенционного исследования 3 фазы, целью которого было определить летальность по всем причинам и показателей безопасности среди взрослых с инвазивным мукормикозом (ИММ) и/или non-*fumigatus* ИА, получавших изавуконазолиум сульфат (группа ISAVUSULF) или другие АМ. Были включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет с ИММ или non-*fumigatus* ИА, которые получали системные ПГП с января 2016 г. по ноябрь 2018 г. Пациенты могли получать исходно ISAVUSULF, или ISAVUSULF в качестве терапии вто-

рой линии, или другой АМ в качестве монотерапии или комбинированной терапии. Первичной конечной точкой была летальность по всем причинам на 42-й и 84-й дни. Из 204 пациентов, включенных в исследование, 74 получали исходно ISAVUSULF, 30 – ISAVUSULF в качестве терапии второй линии и 100 – другие АМ. Летальность по всем причинам на 42-й день была численно ниже в группе ISAVUSULF в качестве терапии второй линии в сравнении с группой исходной терапии изавуконазолом и группой других АМ для пациентов с ИММ (20,0% vs. 33,3% и 41,3% соответственно) или non-*fumigatus* ИА (0% vs. 14,8% и 17,8% соответственно). Летальность по всем причинам, как правило, была ниже при комбинированной терапии, за исключением пациентов с ИМ, получавших исходно ISAVUSULF. Из 111 пациентов, получавших ISAVUSULF, у 14 (12,6%) отмечались НЯ, из которых у троих (2,7%) развились СНЯ. Связанных с терапией случаев смерти отмечено не было.

Miller M.A. и соавт. [87] сравнили эффективность 28 случаев монотерапии липосомальным АмВ (ЛАмВ) и 21 случай терапии ЛАмВ в комбинации с позаконазолом или изавуконазолом при лечении мукормикозов после алло-ТГСК. Частота неэффективности в группах составила 64% и 43% соответственно ($p = 0,136$). Среди пациентов, первоначально получавших монотерапию ЛАмВ, 10% перешли на комбинацию ЛАмВ плюс изавуконазол после неэффективности терапии. 30-дневная летальность в группах монотерапии ЛАмВ и комбинированной терапии ЛАмВ позаконазол/изавуконазол составила 43% и 28% соответственно. В группе комбинированной терапии у 33,3% пациентов улучшилось состояние без развития НЯ в сравнении с 10,7% в группе монотерапии ЛАмВ.

Результаты этого исследования предварительно подтвердили, что комбинированное терапия изавуконазолом или позаконазолом вместе с ЛАмВ безопаснее и эффективнее, чем монотерапия ЛАмВ. Забегая вперед, на основании приведенных выше результатов исследований в рекомендациях Европейской конфедерации медицинской микологии 2019 г. подчеркивается, что при подозрении на или подтвержденном ИММ, после проведения хирургической обработки, особенно в случае фонового нарушения функции почек, настоятельно рекомендуется в/в введение изавуконазола или позаконазола. Пациентам, у которых заболевание прогрессирует на момент оценки ответа после исходной терапии ЛАмВ, также настоятельно рекомендуется переход на изавуконазол или позаконазол для терапии спасения [88].

В 2023 г. были опубликованы результаты рандомизированного открытого исследования 3 фазы, целью которого была оценка эффективности и безопасности изавуконазола у пациентов с ИГИ в Японии [89]. В когорту А включались пациенты с аспергиллезом (хроническим легочным аспергиллезом и ИА), и они были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы изавуконазола или вориконазола, а в когорту В – пациенты с криптококкозом и мукормикозом, которым планировалась терапия изавуконазолом продолжительностью до 84 дней. Общий

результат оценивали по клиническим, радиологическим и микологическим ответам на 42-й и 84-й дни, а также на момент завершения терапии. Всего было включено 103 участника, которые получили исследуемый препарат. Общая частота ответа пациентов с хроническим аспергиллезом лёгких в группах изавуконазола (52 пациента) и вориконазола (27 пациентов) составила 82,7% и 77,8% на момент завершения терапии соответственно. Частота ответа у пациентов с криптококкозом (10 пациентов, только изавуконазол) составила 90%. Один из трех участников с ИА и один из трех участников с мукормикозом ответили на терапию в группе изавуконазола. При оценке безопасности частота НЯ у участников с аспергиллезом была одинаковой в обеих группах.

Профиль безопасности

По результатам проведенных клинических исследований, а также на основании отдельных сообщений, профиль безопасности и переносимости изавуконазола оценивается как благоприятный. Наибольшее число НЯ имело место со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту, диарею, но которые очень редко приводили к отмене препарата. Увеличение показателей активности печеночных ферментов, включая аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ) и щелочную фосфатазу, по частоте не превышало значения для других триазолов. На фоне терапии изавуконазолом имели место случаи острой печеночной недостаточности, однако точная взаимосвязь с применением исследуемого препарата определена не была. У некоторых пациентов были отмечены инфузионные реакции, включающие респираторные симптомы, одышку, ознобы, гипотензию. Вероятно, данные проявления были связаны исключительно с составом в/в формы препарата, что, в частности, стало причиной внесения в инструкцию по применению изавуконазола указания на необходимость его введения через встроженный фильтр с диаметром пор 0,2–1,2 мкм [19, 21].

В исследовании SECURE изавуконазол показал лучшую переносимость в сравнении с вориконазолом. Частота возникновения НЯ на фоне терапии, начиная с первого введения препарата и до 28 дней после его отмены, была статистически значимо ниже в группе изавуконазола в сравнении с вориконазолом: 42,4 vs. 60% ($p < 0,05$), а равно как и число случаев отмены терапии в связи с НЯ: 14,4 vs. 22,8% ($p = 0,05$). Различия были обусловлены меньшим числом событий со стороны следующих органов и систем: гепатобилиарная (8,9 vs. 16,2%, $p = 0,016$), кожа (33,5 vs. 42,5%, $p = 0,037$) и орган зрения (15,2 vs. 26,6%, $p = 0,002$). Серьезные НЯ имели место у 52% пациентов в группе изавуконазола и 57,5% в группе вориконазола [71].

В исследовании VITAL НЯ на фоне терапии и НЯ, связанные с применением исследуемого препарата, были отмечены у 35 (94,6%) и 13 (35%) пациентов, соответственно. Наиболее частым НЯ на фоне терапии была рвота ($n = 12$; 32,4%). Диарея, тошнота и лихорадка

были следующими по частоте НЯ на фоне терапии, каждое из которых было отмечено у 10 пациентов (27%). Серьезные НЯ, связанные с терапией исследуемым препаратом, имели место у трех пациентов (8%): 1 – реакция трансплантат против хозяина, вирусный энтерит, эзофагит и аспирационная пневмония; 2 – острая печеночная недостаточность; 3 – цитомегаловирусный энтерит [72].

В исследовании 2-й фазы у здоровых добровольцев, получавших нарастающие дозы изавуконазола (100–400 мг внутрь или 50–200 мг в/в), было отмечено небольшое число НЯ, включающих головную боль, ринит, назофарингит, диарею, тошноту и боль в верхней части живота [20].

Несмотря на то, что изавуконазол не приводит к удлинению интервала QT, есть информация о случаях уменьшения продолжительности этого интервала на фоне терапии изавуконазолом по результатам нескольких исследований, в одном из которых это было отмечено у 0,4% пациентов. Клиническая значимость данного феномена на настоящий момент неизвестна, однако в инструкцию по применению изавуконазола внесена информация о противопоказании для его применения у лиц, имеющих наследственный синдром короткого интервала QT, и о необходимости соблюдать осторожность при применении изавуконазола вместе с препаратами, способными приводить к укорочению QT [19, 90, 91].

Лекарственные взаимодействия

Исследования *in vitro* позволяют говорить о том, что изавуконазол, как и другие триазолы, является субстратом для цитохрома P450 (CYP) 3A4/5; ингибитором CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, P-гликопротеина (P-gp), транспортеров органических катионов человека (OCT2); а также слабым индуктором ферментов CYP3A4/5, CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. В свою очередь исследования *in vivo* указывают на то, что изавуконазол является слабым или умеренным ингибитором CYP3A4, слабым индуктором CYP2B6, и слабым ингибитором P-gp, BCRP, OCT1/OCT2, а также белков экстрюзии лекарственных препаратов и токсинов (MATE1). Изавуконазол оказывает слабое непрямо ингибирующее действие на субстраты уридин дифосфат-глюкуронозилтрансферазы. Не ингибирует и не индуцирует CYP1A2, CYP2C9 или CYP2C19, но является ингибитором CYP2A6 или CYP2D6. В инструкции по применению изавуконазола указано, что совместное применение с сильными индукторами (рифампин) или ингибиторами CYP3A (лопинавир или ритонавир) противопоказано. Применение изавуконазола и препаратов, которые являются субстратами P-gp и имеют узкое терапевтическое окно (дабигатран, дигоксин, колхицин), может потребовать коррекции доз. Рекомендуется мониторировать концентрации дигоксина и наблюдать за потенциальными токсическими проявлениями микофеноловой кислоты при совместном применении изавуконазола и микофенолата мофетила. Не требуется коррекции

доз варфарина, метадона, метформина, репаглинида, омепразола, метотрексата, преднизона, мидазолама, аторвастатина, пероральных контрацептивов (содержащих этинил эстрадиол и норэтиндрон) при совместном применении с изавуконазолом. При комбинации с изавуконазолом системное воздействие бупропиона снижается на 42%. Следует соблюдать осторожность при применении изавуконазола с субстратами CYP2B6, имеющими узкое терапевтическое окно (эфавиренц, циклофосфамид). Результаты применения изавуконазола вместе с ингибитором протонной помпы эзомепразолом позволили предположить, что подавляющие секрецию препараты (включая антациды), не будут оказывать значимого влияния на ФК изавуконазола [19, 92, 93]. Хотя на текущий момент нет четких рекомендаций по изменению доз при совместном применении с такролимусом, есть данные, которые указывают на возможную необходимость этого – среднее соотношение концентрация/доза такролимуса увеличивалось в 1,44 раза в сравнении с исходным уровнем через 48 ч. после введения изавуконазола ($p = 0,001$), что было показано в одном из исследований у реципиентов ТГСК [94].

Изавуконазол в клинических рекомендациях

В настоящее время изавуконазол представлен во всех основных международных рекомендациях для двух разрешенных показаний для применения препарата – ИА и ИММ. Остановимся подробнее в порядке появления документов.

В 2016 г. была опубликована последняя версия, находящаяся в стадии пересмотра, рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) по диагностике и терапии аспергиллеза [10]. В них указано, что изавуконазол (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности данных), наряду с липосомальным АмВ или другими липидными формами АмВ, является альтернативной терапией ИА. На момент выхода документа его авторы указывали на необходимость дополнительных исследований для оценки необходимости проведения ТЛМ при использовании изавуконазола.

В 2017 г. вышли в свет материалы 6-й конференции по инфекциям при лейкемии (ECIL-6), где в том числе были опубликованы рекомендации по терапии инвазивного кандидоза, аспергиллеза и мукормикоза у пациентов с лейкемией и ТГСК [95]. В рамках этого документа было подчеркнуто, что для терапии ИА авторы с наивысшей категорией А-I рекомендуют применение в качестве препарата выбора изавуконазол, делая примечание, что он обладает одинаковой эффективностью с вориконазолом, но характеризуется лучшей переносимостью.

В 2018 г. Ullmann A. и соавт. опубликовали совместные рекомендации Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID), Европейской конфедерации по медицинской микологии (ЕСММ) и Европейского респираторного общества (ERS) по диагностике и терапии инфекций, вызванных грибами рода *Aspergillus* [96]. Изавуконазол,

как и вориконазол, является препаратом выбора, при этом в случае целевой терапии ИА лёгких у пациентов с нейтропенией (без алло-ТГСК), после алло-ТГСК в период нейтропении или после алло-ТГСК без нейтропении изавуконазол получил наивысшую категорию А-I. По мнению авторов проведение ТЛМ может быть полезным для клинической оценки или мониторинга пациентов, получающих терапию изавуконазолом (С-III), если пациенты не отвечают на терапию, у них наблюдается неожиданная токсичность, фармакокинетические взаимодействия между препаратами, или если изавуконазол используется для терапии патогенов с повышенными значениями МПК или в случае таких проблемных локализаций процесса как ЦНС.

Говоря про мукормикозы, основополагающими рекомендациями, опубликованными в 2019 г., являются Глобальные рекомендации по диагностике и лечению мукормикоза: инициатива Европейской конфедерации медицинской микологии (ЕСММ) в сотрудничестве с консорциумом по образованию и исследованиям Mucoses Study Group [88]. Изавуконазол рекомендован с умеренным уровнем доказательности в качестве препарата первой линии, в то время как он однозначно рекомендован для применения при терапии спасения. Авторы также однозначно рекомендуют применять пероральную форму изавуконазола или таблетки с замедленным высвобождением позаконазола при переходе на пероральную терапию. Применение изавуконазола также рекомендовано в случае почечной недостаточности, а также его добавление в качестве компонента комбинированной терапии при распространенном заболевании или быстром прогрессировании ИММ.

В 2019 г. также вышли рекомендации по терапии ИА у реципиентов трансплантатов внутренних органов Американского общества специалистов по инфекциям в трансплантологии (Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice) [97]. В документе указано, что изавуконазол, как и липидные формы АмВ, является альтернативным препаратом для терапии ИА (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности данных). Авторы также говорят о том, что в настоящее время нет клинических данных, позволяющих рекомендовать рутинный ТЛМ при применении изавуконазола. Хотя концентрация изавуконазола начинает меняться сразу после изменения дозы или интервала дозирования, время достижения нового равновесного состояния составляет около четырех недель, что делает ТЛМ для этого препарата нецелесообразным с клинической точки зрения.

Заключение

Несмотря на разработку и внедрение новых диагностических подходов, а также значительный прогресс в терапевтических стратегиях, ИГИ, прежде всего, вызванные грибами рода *Aspergillus* и представителями Mucorales, представляют собой все большую угрозу

здоровью человека и по-прежнему наносят серьезный ущерб. Данные, представленные в настоящем обзоре, показывают, что исавуконазол обладает высокой активностью *in vitro* и демонстрирует клиническую эффективность *in vivo* против широкого спектра возбудителей, включая *Aspergillus* spp. и *Mucogales*. Исавуконазол имеет длительный период полувыведения, большой объем распределения, низкий клиренс и почти исключительно печеночный метаболизм, что важно при использовании препарата у пациентов с печеночной недостаточностью. Лекарственные формы исавуконазола не содержат потенциально нефротоксических соединений, поэтому он может назначаться пациентам с фо-

новыми нарушениями функции почек. Линейная ФК, высокая биодоступность, профиль безопасности и возможность применения в режиме «один раз в день», а также взаимозаменяемость дозировок при парентеральном и пероральном путях введения безусловно являются положительными факторами в сравнении с другими триазолами. Место исавуконазола в клинической практике подтверждено целым рядом опорных и постмаркетинговых клинических исследований, что позволило ему занять прочные позиции в терапии таких исключительно эпидемиологически важных, зачастую трудно поддающихся лечению и опасных для пациента инвазивных микозов как ИА и ИММ.

Литература

- Ananda-Rajah M.R., Kontoyiannis D. Isavuconazole: a new extended spectrum triazole for invasive mold diseases. *Future Microbiol.* 2015;10:693-708. DOI: 10.2217/fmb.15.34
- Van Matre E.T., Evans S.L., Mueller S.W., Maclaren R., Fish D.N., Kiser T.H. Comparative evaluation of isavuconazonium sulfate, voriconazole, and posaconazole for the management of invasive fungal infections in an academic medical center. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2019;18:13. DOI: 10.1186/s12941-019-0311-3
- Jenks J.D., Mehta S.R., Hoenigl M. Broad spectrum triazoles for invasive mould infections in adults: which drug and when? *Med Mycol.* 2019;57:S168-S178. DOI: 10.1093/mmy/myy052
- Gavalda J., Meije Y., Fortun J., Roilides E., Saliba F., Lortholary O., et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:27-48. DOI: 10.1111/1469-0691.12660
- Brown G.D., Denning D.W., Gow N.A.R., Levitz S.M., Netea M.G., White T.C. Hidden killers: human fungal infections. *Sci Transl Med.* 2012;4:1-10. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004404
- Peng J., Wang Q., Mei H., Zheng H., Liang G., She X., Liu W. Fungal co-infection in COVID-19 patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2021;13(6):7745-7757. DOI: 10.18632/aging.202742
- Formanek P.E., Dilling D.F. Advances in the diagnosis and management of the invasive fungal disease. *Chest.* 2019;156:834-842. DOI: 10.1016/j.chest.2019.06.032
- Lanternier F., Lortholary O. Liposomal amphotericin B: what is its role in 2008? *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:71-83. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2008.01984.x
- Al-Nakeeb Z., Petraitis V., Goodwin J., Petraitiene R., Walsh T.J., Hope W.W. Pharmacodynamics of amphotericin B deoxycholate, amphotericin B lipid complex, and liposomal amphotericin B against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(5):2735-2745. DOI: 10.1128/AAC.04723-14
- Patterson T.F., Thompson G.R. III, 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.* 2106;63:e1-e60. DOI: 10.1093/cid/ciw326
- Enoch D.A., Idris S.F., Aliyu S.H., Micallef C., Sule O., Karas J.A. Micafungin for the treatment of invasive aspergillosis. *J Infect.* 2014;68:507-526. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.01.007
- Dodds Ashley E., Lewis R., Lewis J.S., Martin C., Andes D. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin Infect Dis.* 2006;43:S28-39. DOI: 10.1086/504492
- Mikulska M., Novelli A., Aversa F., Cesaro S., de Rosa F.G., Girmenia C., et al. Voriconazole in clinical practice. *J Chemother.* 2012;24:311-327. DOI: 10.1179/1973947812Y.0000000051
- Levine M.T., Chandrasekar P.H. Adverse effects of voriconazole: over a decade of use. *Clin Transplant.* 2016;30(11):1377-1386. DOI: 10.1111/ctr.12834
- Chen L., Krekels E.H.J., Verweij P.E., Buil J.B., Knibbe C.A.J., Brüggemann R.J.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole. *Drugs.* 2020;80(7):671-695. DOI: 10.1007/s40265-020-01306-y
- Maertens J.A., Rahav G., Lee D.G., Ponce-de-León A., Ramírez Sánchez I.C., Klimko N., et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2021;397:499-509. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00219-1
- Prescribing information for Noxafil. Available at: <https://www.msdmed.ru/instruction/instrukciya-po-mediczinskomu-primeniyu-lekarstvennogo-preparata-noksafil/>. Accessed November 2023. Russian. (Инструкция по применению лекарственного препарата Ноксафил. Доступно по адресу: <https://www.msdmed.ru/instruction/instrukciya-po-mediczinskomu-primeniyu-lekarstvennogo-preparata-noksafil/>. Ссылка активна на ноябрь 2023 г.)
- Miceli M.H., Kauffman C.A. Isavuconazole: a new

- broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1558-1565. DOI: 10.1093/cid/civ571
19. Prescribing information for Cresemba. Available at: <https://www.pfizer.ru/products/allproducts/cresemba>. Accessed November 2023. Russian. (Инструкция по применению лекарственного препарата Креземба. Доступно по адресу: <https://www.pfizer.ru/products/allproducts/cresemba>. Ссылка активна на ноябрь 2023 г.)
 20. Schmitt-Hoffmann A., Roos B., Maares J., Heep M., Spickerman J., Weidekamm E., et al. Multiple-dose pharmacokinetics and safety of the new antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusion and oral administration of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(1):286-293. DOI: 10.1128/AAC.50.1.286-293.2006
 21. Schmitt-Hoffmann A., Roos B., Heep M., Schleimer M., Weidekamm E., Brown T., et al. Single-ascending-dose pharmacokinetics and safety of the novel broad-spectrum antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusions (50, 100, and 200 milligrams) and oral administrations (100, 200, and 400 milligrams) of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(1):279-285. DOI: 10.1128/AAC.50.1.279-285.2006
 22. Cornely O.A., Bohme A., Schmitt-Hoffmann A., Ullmann A.J. Safety and pharmacokinetics of isavuconazole as antifungal prophylaxis in acute myeloid leukemia patients with neutropenia: results of a phase 2, dose escalation study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:2078-2085. DOI: 10.1128/AAC.04569-14
 23. Desai A., Schmitt-Hoffmann A.H., Mujais S., Townsend R. Population pharmacokinetics of isavuconazole in subjects with mild or moderate hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:3025-3031. DOI: 10.1128/AAC.02942-15
 24. Lamoth F., Mercier T., Andre P., Pagani J.L., Pantet O., Maduri R., et al. Isavuconazole brain penetration in cerebral aspergillosis. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:1751-1753. DOI: 10.1093/jac/dkz050
 25. Schwartz S., Cornely O.A., Hamed K., Marty F.M., Maertens J., Rahav G., et al. Isavuconazole for the treatment of patients with invasive fungal diseases involving the central nervous system. *Med Mycol*. 2020;58:417-424. DOI: 10.1093/mmy/myz103
 26. Schmitt-Hoffmann A., Desai A., Kowalski D., Pearlman H., Yamazaki T., Townsend R. Isavuconazole absorption following oral administration in healthy subjects is comparable to intravenous dosing, and is not affected by food, or drugs that alter stomach pH. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016;54:572-580. DOI: 10.5414/CP202434
 27. Townsend R., Kato K., Hale C., Kowalski D., Lademacher C., Yamazaki T., et al. Two phase 1, open-label, mass balance studies to determine the pharmacokinetics of (14) c-labeled isavuconazonium sulfate in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2018;7:207-216. DOI: 10.1002/cpdd.376
 28. Gomez-Lopez A. Antifungal therapeutic drug monitoring: focus on drugs without a clear recommendation. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1481-1487. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.05.037
 29. Furfaro E., Signori A., Di Grazia C., Dominiotto A., Raiola A.M., Aquino S., et al. Serial monitoring of isavuconazole blood levels during prolonged antifungal therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:2341-2346. DOI: 10.1093/jac/dkz188
 30. Zurl C., Waller M., Schwameis F., Muhr T., Bauer N., Zollner-Schwetz I., et al. Isavuconazole treatment in a mixed patient cohort with noninvasive fungal infections: outcome, tolerability and clinical implications of isavuconazole plasma concentrations. *J Fungi (Basel)*. 2020;6:90. DOI: 10.3390/jof6020090
 31. Höhl R., Bertram R., Kinzig M., Haarmeyer G.S., Baumgärtel M., Geise A., et al. Isavuconazole therapeutic drug monitoring in critically ill ICU patients: a monocentric retrospective analysis. *Mycoses*. 2022;65(7):747-752. DOI: 10.1111/myc.13469
 32. Borman A.M., Hughes J.M., Oliver D., Fraser M., Sunderland J., Noel A.R., Johnson E.M. Lessons from isavuconazole therapeutic drug monitoring at a United Kingdom reference center. *Med Mycol*. 2020;58:996-999. DOI: 10.1093/mmy/myaa022
 33. Lepak A.J., Marchillo K., VanHecker J., Diekema D., Andes D.R. Isavuconazole pharmacodynamic target determination for *Candida* species in an *in vivo* murine disseminated candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:5642-5648. DOI: 10.1128/AAC.01354-13
 34. Lepak A.J., Marchillo K., Vanhecker J., Andes D.R. Isavuconazole (BAL4815) pharmacodynamic target determination in an *in vivo* murine model of invasive pulmonary aspergillosis against wild-type and cyp51 mutant isolates of *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:6284-6289. DOI: 10.1128/AAC.01355-13
 35. Kovanda L.L., Petraitiene R., Petraitis V., Walsh T.J., Desai A., Bonate P., Hope W.W. Pharmacodynamics of isavuconazole in experimental invasive pulmonary aspergillosis: implications for clinical breakpoints. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:1885-1891. DOI: 10.1093/jac/dkw098
 36. Schmitt-Hoffmann A., Roos B., Spickermann J., Heep M., Peterfaí E., Edwards D.J., Stoeckel K. Effect of mild and moderate liver disease on the pharmacokinetics of isavuconazole after intravenous and oral administration of a single dose of the prodrug BAL8557. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4885-4890. DOI: 10.1128/AAC.00319-09
 37. Seyedmousavi S., Mouton J.W., Verweij P.E., Brüggemann R.J. Therapeutic drug monitoring of voriconazole and posaconazole for invasive aspergillosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(9):931-941. DOI: 10.1586/14787210.2013.826989
 38. Perez L., Corne P., Pasquier G., Konecki C., Sadek M., Le Bihan C., et al. Population pharmacokinetics of isavuconazole in critical care patients with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis and Monte Carlo simulations of high off-label doses. *J Fungi*. 2023;9:211. DOI: 10.3390/jof9020211
 39. Thompson G.R., 3rd, Wiederhold N.P. Isavuconazole: a comprehensive review of spectrum of activity of a new

- triazole. *Mycopathologia*. 2010;170:291-313. DOI: 10.1007/s11046-010-9324-3
40. Pfaller M.A., Messer S.A., Rhomberg P.R., Jones R.N., Castanheira M. *In vitro* activities of isavuconazole and comparator antifungal agents tested against a global collection of opportunistic yeasts and molds. *J Clin Microbiol*. 2013;51(8):2608-2616. DOI: 10.1128/JCM.00863-13
 41. Desnos-Ollivier M., Bretagne S., Boullie A., Gautier C., Dromer F., Lortholary O., French Mycoses Study Group. Isavuconazole MIC distribution of 29 yeast species responsible for invasive infections (2015-2017). *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:634.e1-634.e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.02.007
 42. Borman A.M., Muller J., Walsh-Quantick J., Szekely A., Patterson Z., Palmer M.D., et al. MIC distributions for amphotericin B, fluconazole, itraconazole, voriconazole, flucytosine and anidulafungin and 35 uncommon pathogenic yeast species from the UK determined using the CLSI broth microdilution method. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:1194-1205. DOI: 10.1093/jac/dkz568
 43. O'Brien B., Chaturvedi S., Chaturvedi V. *In vitro* evaluation of antifungal drug combinations against multidrug-resistant *Candida auris* isolates from New York outbreak. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(4):e02195-19. DOI: 10.1128/AAC.02195-19
 44. Thompson G.R., 3rd, Wiederhold N.P., Sutton D.A., Fothergill A., Patterson T.F. *In vitro* activity of isavuconazole against *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *Geotrichum*, *Saccharomyces* and *Pichia* species. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:79-83. DOI: 10.1093/jac/dkp138
 45. Guinea J., Recio S., Escribano P., Peláez T., Gama B., Bouza E. *In vitro* antifungal activities of isavuconazole and comparators against rare yeast pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4012-4015. DOI: 10.1128/AAC.00685-10
 46. Pfaller M.A., Rhomberg P.R., Wiederhold N.P., Gibas C., Sanders C., Fan H., et al. *In vitro* activity of isavuconazole against opportunistic fungal pathogens from two mycology reference laboratories. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62:e01230-18. DOI: 10.1128/AAC.01230-18
 47. Badali H., Canete-Gibas C., McCarthy D., Patterson H., Sanders C., David M.P., et al. Species distribution and antifungal susceptibilities of *Aspergillus* section Fumigati isolates in clinical samples from the United States. *J Clin Microbiol*. 2022;60:e0028022. DOI: 10.1128/jcm.00280-22
 48. Wiederhold N.P., Gil V.G., Gutierrez F., Lindner J.R., Albataineh M.T., McCarthy D.I., et al. First detection of TR34 L98H and TR46 Y121F T289A Cyp51 mutations in *Aspergillus fumigatus* isolates in the United States. *J Clin Microbiol* 2016;54:168-171. DOI: 10.1128/JCM.02478-15
 49. Chowdhary A., Sharma C., Kathuria S., Hagen F., Meis J.F. Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* with the environmental TR46/Y121F/T289A mutation in India. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:555-557. DOI: 10.1093/jac/dkt397
 50. CLSI. 2020. Performance standards for antifungal susceptibility testing of filamentous fungi, 2nd ed. (CLSI supplement M61). Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
 51. EUCAST. 2020. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents, version 10.0. EUCAST, Copenhagen, Denmark. Available at: https://www.eucast.org/ast_of_fungi. Accessed November, 2023.
 52. 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 Update*. 2014;17:37-50. DOI: 10.1016/j.drug.2014.06.001
 53. Howard S.J., Webster I., Moore C.B., Gardiner R.E., Park S., Perlin D.S., Denning D.W. Multi-azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28:450-453. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.017
 54. Baddley J.W., Marr K.A., Andes D.R., Walsh T.J., Kauffman C.A., Kontoyiannis D.P., et al. Patterns of susceptibility of *Aspergillus* isolates recovered from patients enrolled in the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. *J Clin Microbiol*. 2009;47:3271-3275. DOI: 10.1128/JCM.00854-09
 55. Alastruey-Izquierdo A., Mellado E., Peláez T., Peman J., Zapico S., Alvarez M., et al. Population-based survey of filamentous fungi and antifungal resistance in Spain (FILPOP Study). *Antimicrob Agents Chemother*. 201;357:3380-3387. DOI: 10.1128/AAC.00383-13
 56. Andes D.R., Ghannoum M.A., Mukherjee P.K., Kovanda L.L., Lu Q., Jones M.E., et al. Outcomes by MIC values for patients treated with isavuconazole or voriconazole for invasive aspergillosis in the phase 3 SECURE and VITAL Trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e01634-18. DOI: 10.1128/AAC.01634-18
 57. Guinea J., Peláez T., Recio S., Torres-Narbona M., Bouza E. *In vitro* antifungal activities of isavuconazole (BAL4815), voriconazole, and fluconazole against 1,007 isolates of Zygomycete, *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, and *Scedosporium* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1396-1400. DOI: 10.1128/AAC.01512-07
 58. Jorgensen K.M., Astvad K.M.T., Hare R.K., Arendrup M.C. EUCAST susceptibility testing of isavuconazole: MIC data for contemporary clinical mold and yeast isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e00073-19. DOI: 10.1128/AAC.00073-19
 59. Lackner M., de Hoog G.S., Verweij P.E., Najafzadeh M.J., Curfs-Breuker I., Klaassen C.H., Meis J.F. Species-specific antifungal susceptibility patterns of *Scedosporium* and *Pseudallescheria* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:2635-2642. DOI: 10.1128/AAC.05910-11
 60. Rivero-Menendez O., Cuenca-Estrella M., Alastruey-Izquierdo A. *In vitro* activity of olorofim against clinical isolates of *Scedosporium* species and *Lomentospora prolificans* using EUCAST and CLSI methodologies. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:3582-3585. DOI: 10.1093/jac/dkaa351
 61. Alvarez E., Sutton D.A., Cano J., Fothergill A.W., Stchi-

- gel A., Rinaldi M.G., Guarro J. Spectrum of zygomycete species identified in clinically significant specimens in the United States. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1650-1656. DOI: 10.1128/JCM.00036-09
62. Badali H., Canete-Gibas C., McCarthy D., Patterson H., Sanders C., David M.P., et al. Epidemiology and antifungal susceptibilities of mucoralean fungi in clinical samples from the United States. *J Clin Microbiol.* 2021;59:e0123021. DOI: 10.1128/JCM.01230-21
 63. Jeong W., Keighley C., Wolfe R., Lee W.L., Slavin M.A., Kong D.C.M., Chen S.C. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:26-34. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.07.011
 64. Arendrup M.C., Jensen R.H., Meletiadis J. *In vitro* activity of isavuconazole and comparators against clinical isolates of the Mucorales order. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:7735-7742. DOI: 10.1128/AAC.01919-15
 65. Wagner L., de Hoog S., Alastruey-Izquierdo A., Voigt K., Kurzai O., Walther G. A revised species concept for opportunistic *Mucor* species reveals species-specific antifungal susceptibility profiles. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63:e00653-19. DOI: 10.1128/AAC.00653-19
 66. Borman A.M., Fraser M., Patterson Z., Palmer M.D., Johnson E.M. *In vitro* antifungal drug resistance profiles of clinically relevant members of the Mucorales (Mucoromycota) especially with the newer triazoles. *J Fungi (Basel).* 2021;7:271. DOI: 10.3390/jof7040271
 67. Nagy G., Kiss S., Varghese R., Bauer K., Szebenyi C., Kocsube S., et al. Characterization of three pleiotropic drug resistance transporter genes and their participation in the azole resistance of *Mucor circinelloides*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:660347. DOI: 10.3389/fcimb.2021.660347
 68. Gonzalez G.M. *In vitro* activities of isavuconazole against opportunistic filamentous and dimorphic fungi. *Med Mycol.* 2009;47:71-76. DOI: 10.1080/13693780802562969
 69. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. AST of fungi. Available at: https://www.eucast.org/ast_of_fungi. Accessed November 2023.
 70. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., Stevens D.A., Edwards J.E., Calandra T., et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1813-1821. DOI: 10.1086/588660
 71. Maertens J.A., Raad I.I., Marr K.A., Patterson T.F., Kontoyannis D.P., Cornely O.A., et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;387(10020):760-769. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9
 72. Marty F.M., Perfect J.R., Cornely O.A., Mullane K.M., Rahav G., Lee M., et al. An open-label Phase 3 study of isavuconazole (VITAL): focus on mucormycosis. Presented at: ID Week ASM. PA, USA, 8-12 October 2014 (Abstract no. 824).
 73. Perfect J.R., Cornely O.A., Heep M., Ostrosky-Zeichner L., Mullane K.M., Maher R., et al. Isavuconazole treatment for rare fungal diseases and for invasive aspergillosis in patients with renal impairment: challenges and lessons of the VITAL trial. *Mycoses.* 2018;61(7):420-429. DOI: 10.1111/myc.12769
 74. Peixoto D., Gagne L.S., Hammond S.P., Gilmore E.T., Joyce A.C., Soiffer R.J., Marty F.M. Isavuconazole treatment of a patient with disseminated mucormycosis. *J Clin Microbiol.* 2014;52(3):1016-1019. DOI: 10.1128/JCM.03176-13
 75. Ervens J., Ghannoum M., Graf B., Schwartz S. Successful isavuconazole salvage therapy in a patient with invasive mucormycosis. *Infection.* 2014;42(2):429-432. DOI: 10.1007/s15010-013-0552-6
 76. Pomorska A., Malecka A., Jaworski R., Radon-Proskura J., Hare R.K., Nielsen H.V., et al. Isavuconazole in a successful combination treatment of disseminated mucormycosis in a child with acute lymphoblastic leukaemia and generalized haemochromatosis: a case report and review of the literature. *Mycopathologia.* 2019;184(1):81-88. DOI: 10.1007/s11046-018-0287-0
 77. Thompson G., Rendon A., Santos R. Outcomes in patients with invasive fungal disease caused by dimorphic fungi treated with isavuconazole: experience from the VITAL trial. Presented at: 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) ASM. Washington, DC, USA, 5-9 September 2014 (Abstract no. M-1775).
 78. Hamed K., Engelhardt M., Kovanda L.L., Huang J.J., Yan J., Aram J.A. Post-hoc analysis of the safety and efficacy of isavuconazole in older patients with invasive fungal disease from the VITAL and SECURE studies. *Sci Rep.* 2023;13(1):6730. DOI: 10.1038/s41598-023-31788-1
 79. Durand M.L., Kitt T.M., Song Y., Marty F.M. Isavuconazole Treatment of invasive fungal sinusitis: a post hoc analysis of the SECURE and VITAL trials. *Clin Infect Dis.* 2021;73(6):e1380-e1383. DOI: 10.1093/cid/ciab386
 80. Kullberg B.J., Viscoli C., Pappas P.G., Vazquez J., Ostrosky-Zeichner L., Rotstein C., et al. Isavuconazole versus caspofungin in the treatment of candidemia and other invasive candida infections: the ACTIVE trial. *Clin Infect Dis.* 2019;68(12):1981-1989. DOI: 10.1093/cid/ciy827
 81. Dagher H., Hachem R., Chafarri A.M., Jiang Y., Ali S., Deeba R., et al. Real-world use of isavuconazole as primary therapy for invasive fungal infections in high-risk patients with hematologic malignancy or stem cell transplant. *J Fungi (Basel).* 2022;8:74-80. DOI: 10.3390/jof8010074
 82. Cattaneo C., Busca A., Gramegna D., Farina F., Candoni A., Piedimonte M., et al. Isavuconazole in hematological patients: results of a real-life multicentre observational SEIFEM study. *Hemasphere.* 2019;3:e320. DOI: 10.1097/01.HS9.0000563348.29099.4a
 83. Nwankwo L., Gilmartin D., Matharu S., Nuh A., Dono-

- van J., Armstrong-James D., et al. Experience of isavuconazole as a salvage therapy in chronic pulmonary fungal disease. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(4):362. DOI: 10.3390/jof8040362
84. Monforte A., Los-Arcos I., Martín-Gómez M.T., Company-Herrero D., Sacanell J., Berastegui C., et al. Safety and effectiveness of isavuconazole treatment for fungal infections in solid organ transplant recipients (ISASOT study). *Microbiol Spectr*. 2022;10:e0178421. DOI: 10.1128/spectrum.01784-21
85. Fernández-Ruiz M., Bodro M., Gutiérrez Martín I., Rodríguez-Álvarez R., Ruiz-Ruigómez M., Sabé N., et al.; SOTIS Study Group. Isavuconazole for the treatment of invasive mold disease in solid organ transplant recipients: a multicenter study on efficacy and safety in real-life clinical practice. *Transplantation*. 2023;107(3):762-773. DOI: 10.1097/TP.0000000000004312
86. Thompson G.R., Garcia-Diaz J., Miceli M.H., Nguyen M.H., Ostrosky-Zeichner L., Young J.H., et al. Systemic antifungal therapy with isavuconazonium sulfate or other agents in adults with invasive mucormycosis or invasive aspergillosis (non-fumigatus): a multicentre, non-interventional registry study. *Mycoses*. 2022;65(2):186-198. DOI: 10.1111/myc.13412
87. Miller M.A., Molina K.C., Gutman J.A., Scherger S., Lum J.M., Mossad S.B., et al. Mucormycosis in hematopoietic cell transplant recipients and in patients with hematological malignancies in the era of new antifungal agents. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8:ofaa646. DOI: 10.1093/ofid/ofaa646
88. Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D., Chen S.C.A., 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:e405-e421. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3
89. Kohno S., Izumikawa K., Takazono T., Miyazaki T., Yoshida M., Kamei K., et al. Efficacy and safety of isavuconazole against deep-seated mycoses: a phase 3, randomized, open-label study in Japan. *J Infect Chemother*. 2023;29:163-170. DOI: 10.1016/j.jiac.2022.10.010
90. Mellinghoff S.C., Bassetti M., Dörfel D., Hagel S., Lehnert N., Plis A., et al. Isavuconazole shortens the QTc interval. *Mycoses*. 2018;61(4):256-260. DOI: 10.1111/myc.12731
91. Keirns J., Desai A., Kowalski D., Lademacher C., Mujais S., Parker B., et al. QT interval shortening with isavuconazole: *in vitro* and *in vivo* effects on cardiac repolarization. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(6):782-790. DOI: 10.1002/cpt.620
92. Bruggemann R.J., Verheggen R., Boerrigter E., Stanzani M., Verweij P.E., Blijlevens N.M.A., Lewis R.E. Management of drug-drug interactions of targeted therapies for haematological malignancies and triazole antifungal drugs. *Lancet Haematol*. 2021;9:E58-E72. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00232-5
93. Saad A.H., DePestel D.D., Carver P.L. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy*. 2006;26:1730-1744. DOI: 10.1592/phco.26.12.1730
94. Fructuoso-González L., Najera-Perez M.D., Manresa-Ramón N., Torrano-Belmonte P., Caracena-López S., Pacheco-López P. Isavuconazole-tacrolimus drug-drug interactions in HSCT patients. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(10):2559-2562. DOI: 10.1093/jac/dkad271
95. 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
96. Ullmann A.J., 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
97. Husain S., Camargo J.F. Invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13544. DOI: 10.1111/ctr.13544