

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)45-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск,

ул. Кирова 46А. www.iacsmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск,

ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предпринятия связи Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 19.05.2025

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»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

Содержание

Болезни и возбудители

Миронов К.О., Гапонова И.И., Корчагин В.И., Михайлова Ю.В., Шеленков А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Платонов А.Е., Козлов Р.С., Акимкин В.Г.

396 Определение серотипов *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих инвазивные и неинвазивные формы инфекций, с использованием высокопроизводительного секвенирования

Бубман Л.И., Тополянская С.В., Рачина С.А., Гладких М.А., Усова Т.В., Карпов В.В., Молочников А.Ю., Нечаев А.И., Хан С.О., Эмомадов А.М., Захаров Н.С., Харченко Е.И., Лыткина К.А., Марченко И.П., Буриев И.М., Мелконян Г.Г.

401 Микробный пейзаж при исследовании ран у пациентов с боевыми травмами конечностей

Васильева И.А., Панова А.Е., Грачева А.Н., Байракова А.Л., Казюлина А.А., Елисеев П.И., Самойлова А.Г.

411 Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий, выделенных у пациентов ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в «доковидный» период и во время пандемии COVID-19

Максимова Е.А., Кузьменков А.Ю., Лямин А.В., Козлов А.В., Кондратьева Е.И., Кондратенко О.В.

417 Возможности использования онлайн-регистратора AMRcf у пациентов с муковисцидозом

Арсеньева А.А., Лямин А.В., Мигачёва Н.Б., Орлов Е.В., Алексеев Д.В.

426 Микробиологические аспекты взаимосвязи кожной микробиоты и псориаза

Антимикробные препараты

Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Козлов Р.С.

439 Разработка критериев интерпретации и оценки качества результатов определения чувствительности представителей порядка Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa* к цефепиму-сульбактаму

Гамаюнов Д.Ю., Калягин А.Н., Орлова Г.М., Балабина Н.М., Синькова Г.М., Синьков А.В.

452 Применение фторхинолонов в лечении внебольничной пневмонии и их кардиотоксические эффекты

Антибиотикорезистентность

Васильева И.А., Панова А.Е., Тинькова В.В., Грачева А.Н., Казюлина А.А., Елисеев П.И., Байракова А.Л., Самойлова А.Г.

462 Антибиотикорезистентность *Mycobacterium avium* в период пандемии COVID-19

Опыт работы

Косилова И.С., Домотенко Л.В., Храмов М.В.

470 Организация производства отечественного бульона Мюллера-Хинтон

Комягина Т.М., Тряпочкина А.С., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Горинова Ю.В., Симонова О.И.

480 Популяционная структура и молекулярно-генетическая характеристика штаммов

Streptococcus pneumoniae, выделенных от детей с хронической бронхолегочной патологией

Козлов Р.С., Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Петровская Т.А., Куркова А.А.

487 Микробиологическая активность бовгиалуронидазы азоксимера в отношении микробных биопленок

Новикова И.Е., Садеева З.З., Самойлова Е.А., Карасева О.В., Янюшкина О.Г., Лазарева А.В.

496 Характеристика парных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, полученных от детей

Белова И.В., Широкова И.Ю., Точилина А.Г., Ковалишена О.В., Белянина Н.А., Тулупов А.А., Молодцова С.Б., Селиверстов А.Н., Кропотов В.С., Соловьева И.В.

505 Исследование антимикробного действия супернатанта *Lactiplantibacillus plantarum* 8P-A3 на госпитальные штаммы *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*

Видманова М.В., Жестков А.В., Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Шеститко Е.Ю., Решетникова В.П.

514 Микробиологическое исследование при коклюше и влияние состава питательной среды на белковое профилирование *Bordetella* spp.

Немченко У.М., Ситникова К.О., Григорова Е.В., Сухорева М.В., Белькова Н.Л., Чемезова Н.Н., Савилов Е.Д.

522 Формирование биопленок клиническими изолятами условно-патогенных микроорганизмов под влиянием дезинфицирующих средств

Описание клинических случаев

Хостелиди С.Н.

529 Опыт применения изавуконазола для лечения мукормикоза: описание клинического случая и анализ данных регистра

Опыт применения изавуконазола для лечения мукоормикоза: описание клинического случая и анализ данных регистра

Хостелиди С.Н.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:
Софья Николаевна Хостелиди
Эл. почта: sofianic@mail.ru

Ключевые слова: противогрибковые препараты, изавуконазол, изавуконазония сульфат, COVID-19, мукоормикоз, профилактика, лечение.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Изавуконазол – препарат из группы триазолов нового поколения, который применяется в России для лечения мукоормикоза с 2021 г. В статье представлен клинический случай и результаты проспективного исследования клинических особенностей и результатов лечения мукоормикоза у больных, применявших изавуконазол. В исследование включили 22 взрослых пациента с мукоормикозом, медиана возраста пациентов – 62 года (18 – 91), мужчин – 64%. Основными фоновыми заболеваниями были COVID-19 (77%), сахарный диабет (45%) и гематологические заболевания (18%). Основными локализациями мукоормикоза были околоносовые пазухи (82%) и ассоциированный остеомиелит (63%), орбита (50%), ЦНС (36%), легкие (18%), кожа и мягкие ткани (18%), почки (5%). Изавуконазол применяли у всех пациентов, в виде монотерапии – у 45%. Для постановки диагноза мукоормикоз использовали критерии диагностики микозов EORTC/MSG ERC, 2020 г. Выживаемость пациентов на фоне применения изавуконазола составила 95% (смертность учитывалась от всех причин).

Original Article

Experience of isavuconazole use for the treatment of mucormycosis: a clinical case and analysis of registry data

Khostelidi S.N.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Contacts:
Sofia N. Khostelidi
E-mail: sofianic@mail.ru

Key words: antifungal, isavuconazole, isavuconazonium sulfate, COVID-19, mucormycosis, prophylaxis, treatment.

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

Isavuconazole is a new generation triazol that has been using for the treatment of mucormycosis in the Russian Federation since 2021. A clinical case and results of a prospective multicenter study of the clinical features and results of mucormycosis treatment in patients receiving isavuconazole are presented. The study included 22 adult patients with mucormycosis, the median age of patients was 62 years (18 – 91), men – 64%. The main underlying diseases were COVID-19 (77%), diabetes mellitus (45%), and hematological diseases (18%). The main locations of mucormycosis were paranasal sinuses (82%) and associated osteomyelitis (63%), orbit (50%), central nervous system (36%), lungs (18%), skin and soft tissues (18%), and kidneys (5%). Isavuconazole was used in all patients, as a monotherapy – in 45% of patients. To make a diagnosis of mucormycosis, the EORTC/MSG ERC criteria for the diagnosis of mycoses, 2020 were used. Survival of patients receiving isavuconazole was 95% (all-cause mortality).

Введение

За последние десятилетия эпидемиология мукоормикоза изменилась. Хотя мукоормикоз по-прежнему считается редким заболеванием, заболеваемость им растет во всем мире, особенно в развивающихся странах [1]. Рост заболеваемости мукоормикозом связан прежде всего с увеличением популяции иммунокомпрометированных больных и активном использовании противогрибковых лекарственных средств (ПГЛС) для

профилактики инвазивных грибковых инфекций (ИГИ) [2]. Особому риску подвергаются пациенты гематологического профиля, перенесшие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или солидных органов, пациенты после COVID-19, а также пациенты с неконтролируемым сахарным диабетом [3–6]. Пациентам из групп высокого риска рекомендовано применение ПГЛС для профилактики, что чаще осуществляется препара-

Хостелиди С.Н.

Опыт применения изавуконазола при мукоормикозе

тами с ограниченным спектром активности против микроскопических организмов, и в результате развиваются случаи прорывного мукормикоза [4, 6, 7].

Согласно международным рекомендациям, для лечения мукормикоза одобрены липосомальный амфотерицин В, позаконазол и изавуконазол, а также возможно применение липидного комплекса амфотерицина В. Триазолы последнего поколения обычно используются, если развиваются инфузионные и токсические нежелательные явления при использовании полиенов [1, 8, 9]. Наличие разных лекарственных форм изавуконазола (капсулы для приема внутрь и лиофилизат для приготовления раствора для инфузий) дает возможность использовать препарат как у тяжелых пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), так и на амбулаторном этапе лечения. В России изавуконазол был зарегистрирован в 2020 г. Активно использовать препарат для лечения ИГИ стали с 2021 г.

Целью данной публикации является демонстрация первого опыта применения изавуконазола для лечения мукормикоза в России.

Материалы и методы

На базе кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России был создан регистр больных мукормикозом [10]. С 2002 по 2024 г. в регистр проспективно включили более 200 взрослых пациентов с «доказанным» и «вероятным» мукормикозом. Регистр включает данные об анамнезе заболевания, фоновых патологиях, факторах риска, клинических проявлениях, результатах обследования, лечения и выживаемости.

Для постановки диагноза мукормикоза использовали критерии диагностики микозов EORTC/MSG ERC 2020 (Европейской организации по изучению и лечению рака/группы по исследованиям микозов Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний США (NIAID)) [11]. Диагноз коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, подтверждали на основании российских рекомендаций [12].

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 13.5 (StatSoft, Inc., США). Анализ выживаемости проводили методом Каплана – Майера.

Также провели анализ литературы в базах PubMed (март 2024 г.) и Web of Science (март 2024 г.). При поиске информации использовали ключевые слова: antifungal agent, isavuconazole, isavuconazonium sulfate, mucormycosis, prophylaxis, treatment.

Описание клинического случая

Пациент А., 1949 г.р., обратился в городскую больницу самостоятельно с жалобами на боли в левой половине лица, парестезии, отек левой щеки в ноябре 2021 г. Из анамнеза выяснено, что в августе 2021 г. появились жалобы на внезапную слабость, повышение

температуры тела до 38,0°C, головокружение, отсутствие аппетита, аносмию, сухой кашель. Амбулаторно принимал нестероидные противовоспалительные препараты – без эффекта. Через 5 дней от начала заболевания госпитализирован в инфекционную больницу с диагнозом «двусторонняя вирусная внебольничная пневмония средней степени тяжести, COVID-19». Проводили терапию согласно временным методическим рекомендациям [12]. Пациент получал дексаметазон (более 14 дней, стартовая доза 20 мг с постепенным снижением), антикоагулянты, противовоспалительные препараты, антибиотики, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию. Через 18 дней от госпитализации у пациента появились жалобы на осиплость голоса, поперхивание, онемение левой половины лица, в связи с чем с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения был переведен в профильное отделение.

На КТ головного мозга признаков ОНМК обнаружено не было, но была выявлена формирующаяся флегмона орбиты. Пациент был осмотрен офтальмологом, выставлен диагноз «формирующаяся флегмона орбиты одонтогенная». Выполнено дренирование ретробульбарного пространства, затем продолжено консервативное лечение. На КТ органов грудной клетки (ОГК) и околоносовых пазух (ОНП) в динамике: признаки двусторонней полисегментарной пневмонии КТ-2, двусторонний гайморит. За период госпитализации нейтропении и лимфопении по результатам клинических анализов крови не было. Впервые был отмечен повышенный уровень глюкозы крови до 7,8 ммоль/л и диагностирован сахарный диабет 2 типа. После стабилизации состояния и отрицательного результата ПЦР-теста на COVID-19 пациент был выписан под амбулаторное наблюдение. В ноябре 2021 г. (через 1 мес. после выписки) самообращение в городскую больницу с жалобами на отек левой подглазничной области. При осмотре выявлен отек левой половины лица (Рисунок 1).

На КТ ОГК обнаружены признаки фиброза, на КТ ОНП – признаки воспалительного утолщения слизистой оболочки лобной и клиновидной пазух слева, новообразование левой челюстно-лицевой области с распространенным инфильтративным ростом и деструкцией левого крыла клиновидной кости, альвеолярного отростка верхней челюсти слева (Рисунок 2). Проведено хирургическое лечение – секвестрэктомия верхней челюсти, удаление зубов.

По результатам гистологического исследования был заподозрен микотический процесс. Пациент был проконсультирован специалистами кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Диагностирован распространенный мукормикоз с поражением придаточных пазух носа и мягких тканей орбиты, с остеомиелитом верхней челюсти с костно-деструктивными изменениями скуловой кости слева, клиновидной кости (деструкция стенки клиновидной пазухи), крыловидных отростков, решетчатой кости с частичным разрушением медиальной стенки глазницы. Пациенту было назначено лечение со-

гласно международным рекомендациям: липосомальный амфотерицин В в дозе 5 мг/кг/сут, после стабилизации состояния продолжить антимикотическую терапию изавуконазолом (1-й и 2-й дни по 600 мг/сут, далее 200 мг/сут) или позаконазолом (400 мг 2 р/сут) не менее 8 нед. с учетом лекарственных взаимодействий; хирургическая санация; контроль факторов риска (контроль глюкозы крови, отмена глюкокортикостероидов).

Пациенту вводили липидный комплекс амфотерицина В в дозе 250 мг/сут в течение 14 дней, затем амфотерицина В деоксихолат в дозе 50 мг/кг/сут в течение 20 дней. На 45-ые сут. антимикотической терапии у пациента развилась нефротоксичность. Терапию продолжили изавуконазолом до марта 2022 г. На КТ ОНП в динамике выявлено значительное уменьшение воспалительных изменений слизистой, сохранение деструкции костной ткани (состояние после секвестрэктомии) (Рисунок 3). Общая продолжительность антимикотиче-

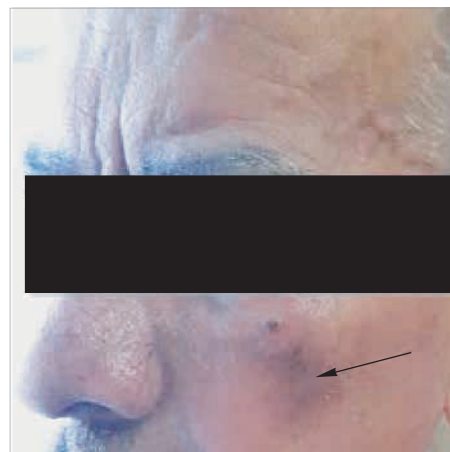


Рисунок 1. Изменение цвета кожи и отек тканей левой подглазничной области

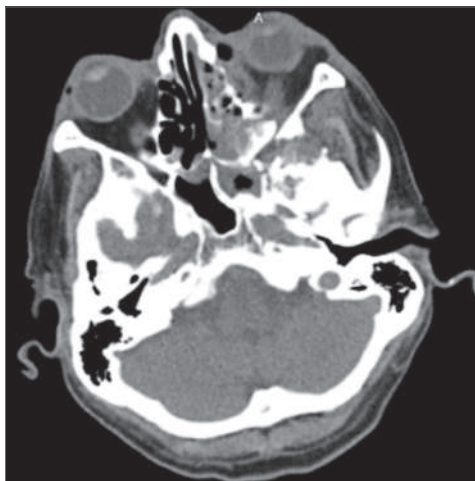
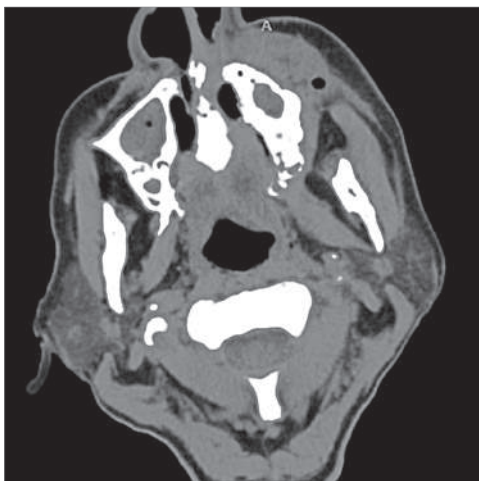


Рисунок 2. КТ признаки полисинусита с поражением верхнечелюстных пазух, ячеек решетчатого лабиринта, клиновидной пазухи слева, с деструкцией левого крыла клиновидной кости и альвеолярного отростка верхней челюсти слева (до оперативного лечения)

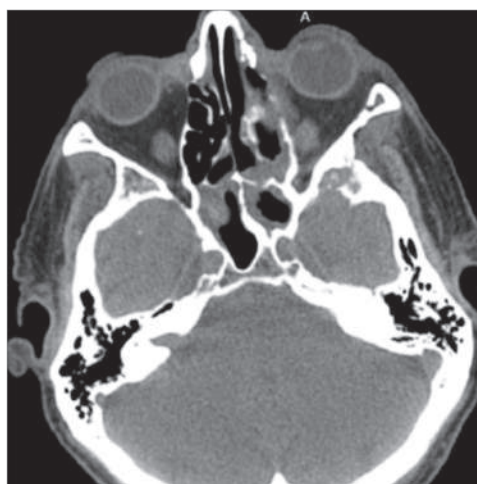
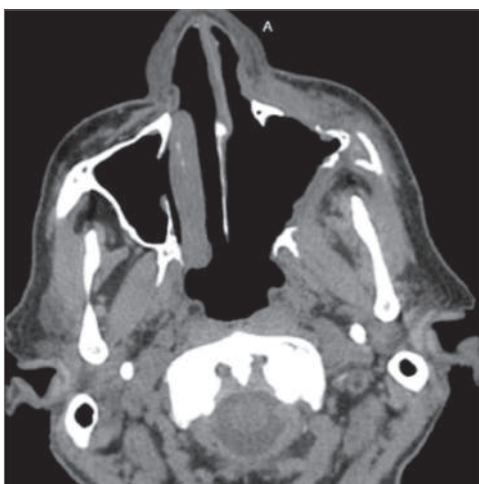


Рисунок 3. КТ динамика после проведенной секвестрэктомии на фоне применения изавуконазола

ской терапии составила 105 дней, терапии изавуконазолом – 70 дней.

Результаты анализа данных регистра

В период с января 2021 по декабрь 2023 г. в регистр проспективно включили 22 взрослых пациента с мукормикозом, получавших изавуконазол. Медиана возраста пациентов составила 62 года (18 – 91), мужчины – 64%.

В данной когорте больных основными фоновыми заболеваниями были COVID-19 (77%), сахарный диабет (45%) и гематологические заболевания (18%). Исследование показало, что основным фактором риска развития инфекции было применение глюкокортикостероидов (86%) и иммуносупрессивной терапии (36%), лимфоцитопения (64%) и агранулоцитоз (14%), диабетический кетоацидоз (36%).

Основными локализациями мукормикоза были ОНП (82%) и ассоциированный остеомиелит (63%), орбита (50%), ЦНС (36%), легкие (18%), кожа и мягкие ткани (18%), почки (5%). Поражение двух и более органов наблюдали у 50% больных. Основными клиническими проявлениями были болевой синдром (76%), лихорадка (50%), парестезии (36%), нарушение зрения (36%), некроз тканей (82%), одышка (18%), кровотечение (18%).

Всем больным проводили КТ ОНП. При риноорбито-церебральном мукормикозе выявляли поражение верхнечелюстных пазух (100%), поражение пазух решетчатого лабиринта (75%), основных (75%) и лобных пазух (55%), а также ЦНС (25%). КТ ОГК проводили 77% больным мукормикозом. У больных с поражением легких ($n = 4$) на начальных этапах заболевания выявляли очагово-инfiltrативные изменения (25%) или измене-

ния по типу «матового стекла» (75%). Одностороннее поражение было у 25% больных, двустороннее – у 75%. Симптом «серпа» визуализировали у 50%, гидроторакс – у 50%. МРТ головного мозга проводили у 64% больных, очаговые поражения выявили у 36%.

Всем больным для подтверждения диагноза проводили микологические исследования биосубстратов из очагов поражения. При прямой микроскопии отделяемого из ОНП или БАЛ выявляли наличие несептированного мицелия, ветвящегося под прямым углом у 86% больных. При посеве биосубстратов выделить возбудителя в культуре удалось у 41% больных. Возбудителями мукормикоза были *Rhizopus* spp. (22%), *Mucor* spp. (22%), *Rhizomucor* spp. (22%). У 33% больных идентифицировать вид и род возбудителя не удалось. На основании гистологического исследования диагноз был подтвержден у 91%.

Антимикотическую терапию получали 100% больных. Изавуконазол применяли у всех пациентов, в виде монотерапии – у 45%. У 55% пациентов в качестве стартовой терапии использовали амфотерицин В деоксихолат (5%), липидный комплекс амфотерицина В (32%), липосомальный амфотерицин В (18%), позаконазол (14%). Медиана продолжительности антимикотической терапии составила 65 дней (от 30 до 180 дней), средняя продолжительность применения изавуконазола – 60 дней. На фоне применения препарата токсических явлений отмечено не было, признаки печеночной недостаточности не выявляли. Комбинированную терапию получал 1 пациент, использовали изавуконазол совместно с микафунгином.

Хирургическое лечение проводили 73% пациентов. Основными методами хирургического лечения были

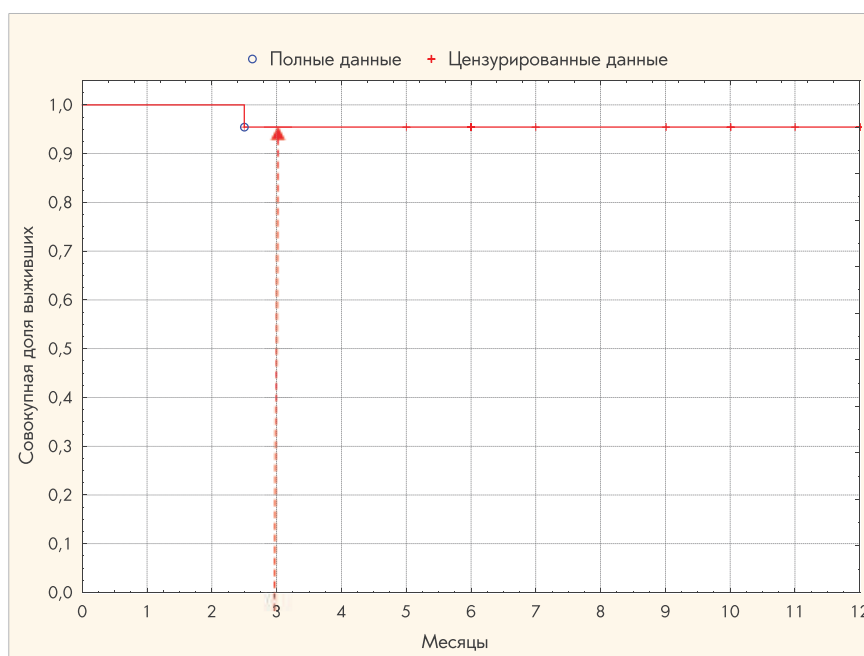


Рисунок 4. Общая выживаемость больных мукормикозом на фоне применения изавуконазола в течение 12 недель

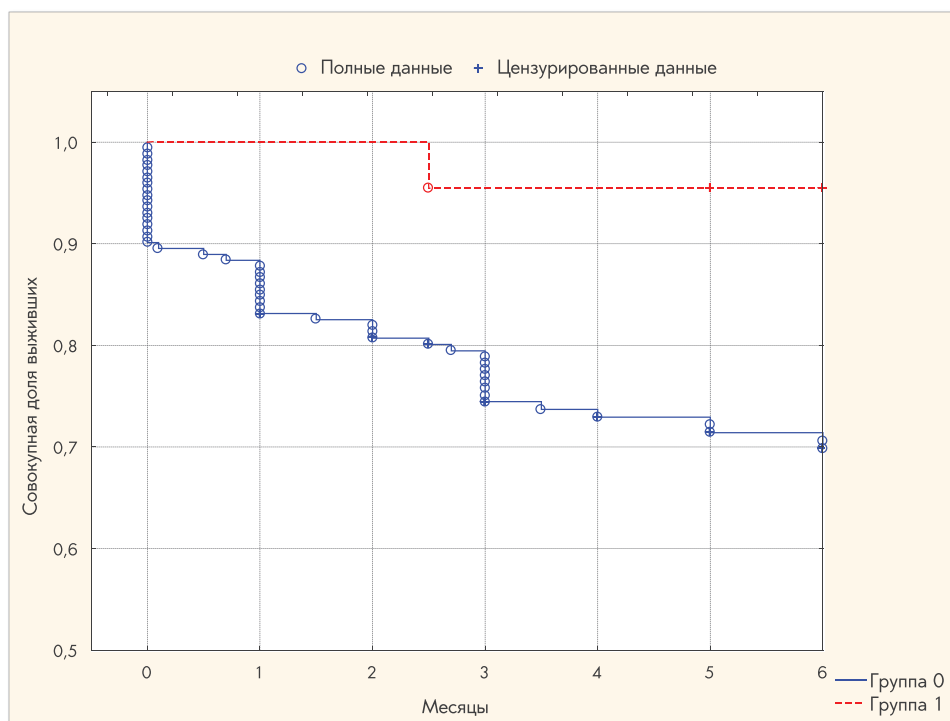


Рисунок 5. Кривая выживаемости пациентов с мукормикозом на фоне применения изавуконазола (группа 1) и других антимикотических препаратов (группа 0)

некрэктомии, синусотомии, также проводили резекцию сосцевидного отростка, резекцию верхней челюсти с пластикой, дренирование параорбитальной зоны.

Общая выживаемость больных мукормикозом на фоне применения изавуконазола в течение 12 недель составила 95% (Рисунок 4). Смертность учитывалась от всех причин.

Средняя продолжительность наблюдения пациентов после установления диагноза мукормикоз составила 9 мес.

При сравнении выживаемости больных мукормикозом, получавших изавуконазол и другую антимикотическую терапию, анализ показал лучшую эффективность препарата (Рисунок 5).

Обсуждение

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) являются одной из наиболее частых причин смертности у иммунокомпрометированных пациентов [1, 2]. Ограниченные терапевтические возможности или связанная с лекарственными препаратами токсичность являются факторами, которые могут способствовать неблагоприятному исходу [13, 14]. Триазолы широко используются для лечения ИГИ благодаря их широкому спектру действия и доступности различных лекарственных форм [15]. В то же время возможные лекарственные взаимодействия и гепатотоксичность ограничивают их использование [16, 17]. Изавуконазол – триазол, относительно недавно появившийся в России, обладает широкой терапевтиче-

ской активностью, меньшим числом лекарственных взаимодействий и менее выраженной токсичностью [1]. Изавуконазол одобрен для лечения инвазивного аспергиллеза и инвазивного мукормикоза [18].

Профиль фармакологической активности изавуконазола *in vitro* аналогичен профилю активности вориконазола в отношении дрожжевых и диморфных грибов, но с преимуществом действия против представителей микроспоридий отряда Mucorales (Таблица 1), возбудителей мукормикоза [19].

Изавуконазол может ингибировать цитохром-ланостерол-14 α -деметилазу (CYP51), которая разрушает структуру и функцию мембраны грибковых клеток, блокируя синтез эргостерина [19, 20]. Боковая цепь его молекулы имеет высокое сродство к грибковому белку CYP51, что наделяет его широким противогрибковым спектром и эффективностью в отношении ИГИ, вызванных микромицетами, резистентными к другим триазолам.

Таблица 1. Активность изавуконазола в отношении мукормицетов *in vitro*

Mucorales	Препарат	Диапазон МПК	МПК ₅₀	МПК ₉₀
<i>Rhizopus</i> spp.	Изавуконазол	0,125 – >16	1–2	8 – >16
<i>Rhizopus arrhizus</i>	Изавуконазол	0,125 – >16	1–4	2 – >16
<i>Mucor</i> spp.	Изавуконазол	1 – >16	8 – >16	≥ 16
<i>Mucor circinelloides</i>	Изавуконазол	1 – >16	8	> 16

Изавуконазол доступен как в форме для приема внутрь, так и в форме для внутривенного введения. Под воздействием эстераз плазмы неактивная форма препарата становится активной, связывается с белками и перераспределяется в ткани. Терапевтическая доза изавуконазона сульфата составляет 372 мг, что соответствует 200 мг изавуконазола. Стартовая терапия начинается с введения «нагрузочной» дозы препарата: в первый и второй дни разовую терапевтическую дозу вводят 3 р/сут; с третьего дня вводят одну терапевтическую дозу (200 мг) ежедневно. В настоящее время не существует единого стандарта дозирования изавуконазола у детей [21, 22]. Decembrino N. и соавт. сообщили, что у детей в возрасте 2–17 лет доза 10 мг/кг каждые 8 ч. в течение первых 2 дней, а затем 1 р/сут может обеспечить безопасные и эффективные концентрации в плазме [22].

Благодаря хорошей растворимости в воде биодоступность перорального приема изавуконазола может достигать 98%, а на его всасывание не влияют рН пищи и желудочного сока [23].

Опубликованные данные свидетельствуют о том, что коррекция дозы изавуконазола не требуется при нарушении функции почек и умеренной печеночной недостаточности, однако требуется при выраженном нарушении функции печени [24, 25]. В исследовании SECURE наблюдалась более низкая частота гепатобилиарных нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, по сравнению с вориконазолом (2% против 10%) и меньше нарушений со стороны глаз у пациентов, получавших изавуконазол, по сравнению с вориконазолом [26]. Также наблюдали укорочение интервала QT при приеме изавуконазола, что зависит от дозы. Использование препарата противопоказано пациентам с семейным синдромом короткого интервала QT (SQTS) [27, 28].

Изавуконазол активно метаболизируется через систему цитохромов CYP3A4, поэтому возможны лекарственные взаимодействия с препаратами, имеющими аналогичный путь метаболизма. Противопоказано применение изавуконазола с активными ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол и ритонавир, а также с индукторами CYP3A4, такими как барбитураты длительного действия, препараты зверобоя, карбамазепин и рифампицин. Изавуконазол мало влияет на другие субстраты CYP3A4, поэтому при одновременном использовании с мидазоламом и аторвастатином, а также иммуносупрессивными препаратами, такими как такролимус, сиролимус, циклоспорин, коррекция дозы не требуется, но во избежание нежелательных явлений необходимо определение терапевтических концентраций в крови [29, 30]. Изавуконазол мало влияет на CYP2C9 и CYP2C19, и при совместном применении с варфарином и омепразолом коррекция дозы не требуется. В то же время изавуконазол является ингибитором P-гликопротеина (P-gp), который может повышать уровень дигоксина в сыворотке (субстрат P-gp). Таким образом, дозу дигоксина следует снижать при одновременном применении с изавуконазолом [31].

Период полувыведения изавуконазола более продолжительный, чем у вориконазола и позаконазола (до 184 ч.), что дает возможность применять препарат 1 р/сут [25, 32, 33]. Биодоступность при приеме внутрь превышает 97% и приводит к высокой концентрации препарата в тканях – ЦНС, стекловидном теле, печени, легких, жировой ткани и т.д. [31–34], что особенно важно при локальных формах мукормикоза.

Одним из первых исследований, показавших эффективность препарата при мукормикозе, было исследование VITAL, включавшее 34 международных центра в период с 2008 по 2013 г. В исследование включили 37 пациентов с мукормикозом и проанализировали эффективность лечения по сравнению с группой исторического контроля (пациенты из группы контроля получали лечение амфотерицином В). Пациенты получали изавуконазол в среднем 84 дня, на 42-й день у 4 (11%) пациентов наблюдался частичный ответ, у 16 (43%) было стабильное инвазивное заболевание, а у 13 (43%) наблюдали стабилизацию состояния, 35% пациентов умерли. Общая летальность составила 33% по сравнению с 39% в контрольной группе [35].

Предыдущий анализ данных регистра демонстрирует, что выживаемость пациентов с мукормикозом зависит от клинического варианта, продолжительности влияния факторов риска, проведения ранней диагностики и адекватного лечения согласно клиническим рекомендациям. Так, у пациентов с COVID-ассоциированным мукормикозом общая выживаемость была 88%, тогда как у онкогематологических – 57% [7]. Настоящий анализ показал, что 12-недельная выживаемость пациентов с мукормикозом, получавших изавуконазол, составляла 95%, тогда как выживаемость пациентов, не получавших препарат, – 73%.

В последние годы все больше внимания уделяется терапевтическому лекарственному мониторингу, который позволяет определить концентрацию препаратов в плазме у различных категорий больных (в ОРИТ, получающих множественные инфузии и компоненты крови, находящихся на гемодиализе и гемосорбции). В отличие от вориконазола, терапевтический лекарственный мониторинг изавуконазола рекомендуется редко [36, 37]. Тем не менее такие исследования необходимы для понимания фармакокинетики изавуконазола у определенных групп пациентов, например получающих заместительную почечную терапию или экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) [38–40], у детей разного возраста, у пациентов с ожирением [38].

Выводы

1. Изавуконазол является эффективным препаратом для лечения мукормикоза.
2. Изавуконазол одинаково эффективен при различных клинических вариантах мукормикоза.
3. Выживаемость больных мукормикозом на фоне применения изавуконазола достигает 95%.

Литература

- Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D., Chen S.C.A., Dannaoui E., Hochhegger B., Hoenigl M., 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
- Jenks J.D., Cornely O.A., Chen S.C., Thompson G.R. 3rd, Hoenigl M. Breakthrough invasive fungal infections: who is at risk? *Mycoses.* 2020;63:1021-1032. DOI: 10.1111/myc.13148
- E Corzo-León D., Chora-Hernández L.D., Rodríguez-Zulueta A.P., Walsh T.J. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Med. Mycol.* 2017;56:29-43. DOI: 10.1093/mmy/myx017
- Axell-House D.B., Wurster S., Jiang Y., Kyvernitakis A., Lewis R.E., Tarrand J.J., et al. Breakthrough mucormycosis developing on Mucorales-active antifungals portrays a poor prognosis in patients with hematologic cancer. *J Fungi (Basel).* 2021;7(3):217. DOI: 10.3390/jof7030217
- Khostelidi S.N., Zaytsev V.A., Vartanyan S.A., Nikitin N.A., Evtukh G.N., Gilalov M.N., et al. Mucormycosis in patients with COVID-19 in Russia: the results of a prospective multi-center study. *ZHurnal infektologii.* 2022;14(2):116-127. Russian. (Хостелиди С.Н., Зайцев В.А., Вартанян С.А., Никитин Н.А., Евтух Г.Н., Гилялов М.Н. и соавт. Мукормикоз у больных COVID-19 в России: результаты проспективного многоцентрового исследования. *Журнал инфектологии.* 2022;14(2):116-127.) DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-116-127
- Al-Tawfiq J.A., Alhumaid S., Alshukairi A.N., Temsah M.H., Barry M., Al Mutair A., et al. COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm. *Infection.* 2021;49(5):833-853. DOI: 10.1007/s15010-021-01670-1
- Khostelidi S.N. Severe fungal infections caused by rare pathogens: dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. St. Petersburg, 2023. 314 p. Russian. (Хостелиди С.Н. Тяжелые грибковые инфекции, вызванные редкими возбудителями: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербург, 2023. 314 с.)
- Rudramurthy S.M., Hoenigl M., Meis J.F., Cornely O.A., Muthu V., Gangneux J.P., et al. ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low- and middle-income countries. *Mycoses.* 2021;64:1028-1037. DOI: 10.1111/myc.13335
- Singh N.K., Hage N., Ramamourthy B., Kappagantu K.M. COVID 19 associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis: a proposed classification and treatment strategies. *Infect Disord Drug Targets.* 2022;22(8):1-7. DOI: 10.2174/1871526522666220408110135
- Khostelidi S.N., Shadrivova O.V., Klimko N.N. Certificate of state registration of the database No. 2023621687 Russian Federation. «Mucormycosis in adult patients» («Database based on the results of consultations of staff of the Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology of I.I. Mechnikov NWSMU on the basis of the Kashkin Research Institute of Medical Mycology»): №2023621379: application 05/15/2023: publ. 05/25/2023/; applicant NWSMU named after I.I. Mechnikov MH of RF. Russian. (Хостелиди С.Н., Шадрилова О.В., Клишко Н.Н. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023621687 Российская Федерация. «Мукормикоз у взрослых пациентов» («База данных по результатам консультаций сотрудников кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова на базе НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина»): №2023621379: заявл. 15.05.2023: опублик. 25.05.2023/; заявитель ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ.)
- Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., Steinbach W.J., Baddley J.W., Verweij P.E., et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1367-1376. DOI: 10.1093/cid/ciz1008
- Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)." Version 10, 02/08/2021. Available at: <https://static-0.minzdrav.gov.ru>. Accessed August, 2024. Russian. (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 10, 08.02.2021 г. Доступно по адресу: <https://static-0.minzdrav.gov.ru>. Ссылка активна на август 2024 г.)
- Lamoth F., Calandra T. Pulmonary aspergillosis: diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev.* 2022;31:220114. DOI: 10.1183/16000617.0114-2022
- Lamoth F., Kontoyiannis D.P. Therapeutic challenges of non-*Aspergillus* invasive mold infections in immunosuppressed patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63:e01244-19. DOI: 10.1128/AAC.01244-19
- Lass-Flörl C. Triazole antifungal agents in invasive fungal infections: a comparative review. *Drugs.* 2011;71:2405-2419. DOI: 10.2165/11596540-000000000-00000
- 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
- Veselov A.V. Isavuconazole – a new antifungal drug of the triazole class. *Problems of medical mycology.* 2015;17(4):18-24. Russian. (Веселов А.В. Изавуконазол – новый противогрибковый препарат класса триазолов. *Проблемы медицинской микологии.* 2015;17(4):18-24.)
- Ullmann A.J., Aguado J.M., Arian-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
19. Ellsworth M., Ostrosky-Zeichner L. Isavuconazole: mechanism of action, clinical efficacy, and resistance. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(4):324. DOI: 10.3390/jof6040324
 20. Shirley M., Scott L.J. Isavuconazole: a review in invasive aspergillosis and mucormycosis. *Drugs*. 2016;76:1647-1657. DOI: 10.1007/s40265-016-0652-6
 21. Naeem F., Laningham F., Kuzmic B., Clerkin P., McCarty J. Isavuconazole as salvage therapy for refractory pediatric coccidioidal meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40:e128-e131. DOI: 10.1097/INF.0000000000003017
 22. Decembrino N., Perruccio K., Zecca M., Colombini A., Calore E., Muggeo P., et al. A case series and literature review of isavuconazole use in pediatric patients with hemato-oncologic diseases and hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2020;64:e01783-19. DOI: 10.1128/AAC.01783-19
 23. Ledoux M.P., Denis J., Nivoix Y., Herbrecht R. Isavuconazole: a new broad-spectrum azole. Part 2: pharmacokinetics and clinical activity. *J Mycol Med*. 2018;2:15-22. DOI: 10.1016/j.mycmed.2018.02.002
 24. Lewis J.S. 2nd, Wiederhold N.P., Hakki M., Thompson G.R. 3rd. New Perspectives on antimicrobial agents: isavuconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(9):e0017722. DOI: 10.1128/aac.00177-22
 25. Cornely O.A., Böhme A., Schmitt-Hoffmann A., Ulmann 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(4):2078-2085. DOI: 10.1128/AAC.04569-14
 26. 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, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10020):760-769. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9
 27. 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
 28. Mellinghoff S.C., Bassetti M., Dorfel D., Hagel S., Lehnert N., Plis A., et al. Isavuconazole shortens the QTc interval. *Mycoses*. 2017;61(4):256-260. DOI: 10.1111/myc.12731
 29. Groll A.H., Desai A., Han D., Howieson C., Kato K., Akhtar S., et al. Pharmacokinetic assessment of drug-drug interactions of isavuconazole with the immunosuppressants cyclosporine, mycophenolic acid, prednisolone, sirolimus, and tacrolimus in healthy adults. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017;6(1):76-85. DOI: 10.1002/cpdd.284
 30. Stott K.E., Hope W.W. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:i12-i18. DOI: 10.1093/jac/dkx029
 31. McCarthy M.W., Moriyama B., Petraitiene R., Walsh T.J., Petraitis V. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of isavuconazole. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:1483-1491. DOI: 10.1007/s40262-018-0673-2
 32. 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(4):417-424. DOI: 10.1093/mmy/myz103
 33. Veselov A.V. Clinical pharmacology and practical aspects of the use of isavuconazole. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapiia*. 2023;25(4):379-394 Russian. (Веселов А.В. Клиническая фармакология и практические аспекты применения изавуконазола. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023;25(4):379-394.) DOI: 10.36488/стас.2023.4.379-394
 34. Gómez-López A. Antifungal therapeutic drug monitoring: focus on drugs without a clear recommendation. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(11):1481-1487. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.05.037
 35. Marty F.M., Ostrosky-Zeichner L., Cornely O.A., Mullane K.M., Perfect J.R., Thompson G.R. 3rd, et al., VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:828-837. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00071-2
 36. Furfaro E., Signori A., Di Grazia C., Dominietto 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
 37. Zurl C., Waller M., Schwameis F., Muhr T., Bauer N., Zollner-Schwetz I., et al. Isavuconazole treatment in a mixed patient cohort with invasive fungal infections: outcome, tolerability and clinical implications of isavuconazole plasma concentrations. *J Fungi (Basel)*. 2020;6:90. DOI: 10.3390/jof6020090
 38. 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
 39. Kriegl L., Hatzl S., Zurl C., Reisinger A.C., Schilcher G., Eller P., et al. Isavuconazole plasma concentrations in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(9):2500-2505. DOI: 10.1093/jac/dkac196
 40. Mertens B., Elkayal O., Dreesen E., Wauters J., Meersseman P., Debaveye Y., et al. Isavuconazole exposure in critically ill patients treated with extracorporeal membrane oxygenation: two case reports and a narrative literature review. *Antibiotics*. 2023;12:1085. DOI: 10.3390/antibiotics12071085