



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.28.1.001>
УДК 615.276



Романова И.С.¹, Кожанова И.Н.¹, Левко Ю.А.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова, Минск, Беларусь

Клинико-фармакологическая характеристика производных триазола

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: идея статьи, план написания, редактирование – Романова И.С., систематизация данных литературы, написание текста – Кожанова И.Н.; критический анализ литературы, написание текста – Левко Ю.А.

Подана: 08.01.2025

Принята: 10.02.2025

Контакты: kozhanovairina@mail.ru

Резюме

Представлена клинико-фармакологическая характеристика производных триазола для системного применения, зарегистрированных в Республике Беларусь. Дано сравнение препаратов в соответствии со спектром активности, фармакокинетического профиля и риска развития нежелательных явлений.

Ключевые слова: инвазивные микозы, производные триазола, клинико-фармакологическая характеристика, системное применение

Romanova I.¹, Kozhanova I.¹, Levko Yu.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² The 3rd Klumov City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Clinical and Pharmacological Characteristics of Triazole Derivatives

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: idea of the article, writing plan, editing the article – Romanova I., systematization of literature data, writing text – Kozhanova I., critical literature analysis, writing text – Levko Yu.

Submitted: 08.01.2025

Accepted: 10.02.2025

Contacts: kozhanovairina@mail.ru

Abstract

The clinical and pharmacological characteristics of triazole derivatives for systemic use registered in the Republic of Belarus are presented. The comparison of drugs in accordance with the spectrum of activity, pharmacokinetic profile and risk of adverse events is given.

Keywords: invasive mycoses, triazole derivatives, clinical-pharmacological characteristic, systemic application

До недавнего времени противогрибковые препараты были не столь представительны и многочисленны, как антибактериальные препараты. Но в последние десятилетия микозы стали важной клинической проблемой, особенно у иммунокомпрометированных пациентов, в онкогематологии, у пациентов, получающих интенсивную цитостатическую и иммуносупрессивную терапию, у пациентов, длительно получающих антибактериальную терапию, и эта группа препаратов значительно увеличила свой количественный потенциал. Так же как в отношении антибактериальных, в отношении противогрибковых препаратов в приоритете должен быть рациональный клинический подход, заключающийся в обоснованном назначении с учетом корректной дозы и продолжительности лечения. Уникальность каждого противогрибкового препарата заключается в его индивидуальном спектре активности, профиле токсичности, рисках лекарственного взаимодействия с другими препаратами. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства противогрибковых препаратов – еще одна важная составляющая успешного выбора тактики у конкретного пациента. Следовательно, рациональный выбор противогрибковой терапии основан на понимании уникальности каждого отдельного антимикотика, а не в целом группы препаратов.

Противогрибковые препараты (или антимикотики) – это класс лекарственных препаратов (ЛП), обладающих специфической активностью в отношении микозов. Группа противогрибковых препаратов включает средства, отличающиеся друг от друга по химической структуре, фармакокинетике, спектру активности, способу применения при различных грибковых заболеваниях (внутрь, парентерально, наружно). Эти препараты классифицируются по ряду признаков: происхождение (природные или синтетические); спектр и механизм действия; противогрибковый эффект (фунгицидный или фунгистатический); показания к применению (местные или системные инфекции). В зависимости от времени появления противогрибковых препаратов на фармацевтическом рынке выделяют четыре поколения препаратов. Наиболее часто цитируемая и используемая в клинической практике классификация препаратов – по химическому строению:

- полиеновые антибиотики: нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В, микогаптин;
- производные имидазола (миконазол, кетоконазол, изоконазол, клотримазол, эконазол, тиоконазол, бифоназол, оксиконазол и др.);
- производные триазола (флуконазол, итраконазол, вориконазол, изавуконазол, равуконазол, альбаконазол и др.);
- аллиламины (тербинафин, нафтифин);
- эхинокандины (каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин);
- препараты других групп (гризеофульвин, аморолфин, циклопирокс и др.).

К доступным в настоящее время ЛП для лечения системных (инвазивных) грибковых инфекций относят полиены, триазолы и эхинокандины.

Цель данной работы – представить сравнительную клинико-фармакологическую характеристику ЛП, относящихся к триазолам для системного применения. В настоящее время в клинической практике нашли применение флуконазол, итраконазол, вориконазол, изавуконазол, позаконазол, равуконазол, альбаконазол, опелконазол (используемый для ингаляций). Вориконазол и равуконазол являются дериватами флуконазола, а позаконазол и альбаконазол – производными итраконазола [1].

В Республике Беларусь по состоянию на сентябрь 2024 г. в Государственном реестре лекарственных средств Республики Беларусь (<https://www.rceth.by/>) зарегистрированы следующие препараты (процитированы в порядке начала времени применения в клинической практике – флуконазол начал применяться в 1990 г., итраконазол – в 1992 г., вориконазол – в 2002 г., позаконазол – в 2006 г. и изавуконазол – относительно недавно – в 2021 г.). Формы и дозы представлены в табл. 1.

Далее представлена сравнительная характеристика препаратов, зарегистрированных в Республике Беларусь.

Механизм действия: триазолы, как и в целом азолы, обладают преимущественно фунгистатическим действием, обусловленным ингибированием зависимой от цитохрома P-450 14 α -деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол – основной структурный компонент грибковой мембраны. Вориконазол и позаконазол способны оказывать фунгицидное действие за счет более активного подавления 14 α -деметилазы и влияния на активность хитинсинтетазы. Изавуконазол также проявляет фунгицидное действие.

Спектр активности (табл. 2). Триазолы для системного применения активны в отношении большинства возбудителей поверхностных и инвазивных микозов, в том числе *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*. Обычно к азолам резистентны *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. и зигомицеты (класс *Zygomycetes*).

Флуконазол наиболее активен в отношении большинства возбудителей кандидоза (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitanae* и др.), *C. neoformans* и *C. immitis*, а также дерматомицетов. К нему менее чувствительны *B. dermatitidis*, *H. capsulatum*,

Таблица 1
Противогрибковые лекарственные средства группы триазолов, зарегистрированные в Республике Беларусь

Table 1
Antifungal medicines of the triazole group registered in the Republic of Belarus

Лекарственное средство	Форма для парентерального введения	Форма для приема внутрь
Флуконазол	Раствор для инфузий 2 мг/мл в бутылках 100 мл Раствор для инфузий 2 мг/мл в полимерных контейнерах 100 мл Раствор для инфузий 2 мг/мл в бутылках полиэтиленовых 100 мл	Капсулы 150 мг Капсулы 50 мг Таблетки 100 мг Таблетки 150 мг Таблетки 200 мг Таблетки 50 мг
Итраконазол	–	Капсулы 100 мг
Вориконазол	Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 200 мг во флаконах	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг
Позаконазол	–	Суспензия для приема внутрь 40 мг/мл во флаконах Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг
Изавуконазол	Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 200 мг во флаконах	Капсулы 100 мг

Таблица 2
Спектр активности противогрибковых лекарственных средств группы триазолов
Table 2
Spectrum of activity of antifungal drugs of the triazole group

Возбудитель / лекарственные средства	Флуконазол	Итраконазол	Вориконазол	Позаконазол	Изавуконазол
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0	±	++	++	++
<i>Aspergillus niger</i>	0	±	++	++	++
<i>Aspergillus terreus</i>	0	±	++	++	++
<i>Aspergillus flavus</i>	0	±	++	++	++
<i>Candida albicans</i>	++	+	+	+	+
<i>Candida auris</i>	0	±	±	±	±
<i>Candida dubliniensis</i>	++	+	+	+	+
<i>Candida glabrata</i>	±	±	±	±	±
<i>C. guilliermondii</i>	++	++	++	++	+
<i>Candida krusei</i>	0	0	+	+	+
<i>Candida lusitanae</i>	++	+	+	+	+
<i>Candida parapsilosis</i>	++	+	+	+	+
<i>Candida tropicalis</i>	++	+	+	+	+
<i>Cryptococcus spp.</i>	++	+	+	+	+
Dematiaceous molds	0	++	++	+	+
<i>Fusarium spp.</i>	0	±	±	±	±
Mucormycosis	0	0	0	+	+
<i>Blastomyces</i>	±	++	+	+	+
<i>Coccidioides</i>	++	++	+	+	+
<i>Histoplasma</i>	±	++	+	+	+
<i>Sporothrix</i>	±	++	+	+	+

Примечания: 0 – не рекомендован; ++ – препарат выбора; + – альтернативный препарат; ± – препарат ограниченного использования.

P. brasiliensis и *S. schenckii*. Флуконазол не действует на мицелиальные грибы *Aspergillus spp.*, другие гиалогифомицеты. *C. krusei* и *C. glabrata* обладают первичной устойчивостью к флуконазолу. Отмечается сравнительно высокая частота вторичной резистентности среди *Candida spp.* [2].

Принципиальным отличием вориконазола от его предшественника флуконазола является высокая активность в отношении грибов рода *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.* и *Scedosporium apiospermum*, а также в отношении подавляющего большинства патогенных дрожжей, прежде всего в случае кандидоза, вызванного *C. krusei* (природно устойчива к флуконазолу), флуконазол-устойчивой *C. glabrata* (приобретенная устойчивость) [3]. Вориконазол не активен в отношении зигомицет [4]. На дрожжевые грибы вориконазол, как и другие азолы, действует фунгистатически, но в отношении мицелиальных возбудителей, прежде всего *Aspergillus spp.*, обладает фунгицидной активностью [5, 6].

Итраконазол активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), дрожжевых грибов *Candida spp.* (включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*), плесневых грибов (*Cryptococcus neoformans*,

Aspergillus spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis*); основными типами грибов, развитие которых не подавляется итраконазолом, являются *Zygomycetes* [7].

Позаконазол действует против возбудителей микозов, резистентных к другим антимикотикам, в том числе зигомицетов. Позаконазол обладает фунгицидной активностью в отношении грибов рода *Aspergillus* и фунгистатической в отношении *Candida*. Фунгицидная активность позаконазола отмечена и в отношении большинства других возбудителей микозов; микробиологические данные свидетельствуют о том, что позаконазол активен в отношении *Rhizomucor*, *Mucor*, *Rhizopus*, однако клинические данные в настоящий момент слишком ограничены, чтобы оценить эффективность позаконазола в отношении этих возбудителей [8, 9].

Активность изавуконазола в отношении *Candida* spp. сравнима с таковой вориконазола и позаконазола и может быть расценена как высокая. Изавуконазол обладает высокой фунгицидной активностью в отношении *Aspergillus* spp., включая *A. fumigatus*, *A. flavus* и штаммы, устойчивые к итраконазолу, амфотерицину В и эхинокандинам. Важной с практической точки зрения является активность изавуконазола в отношении возбудителей мукозозов. Клиническая эффективность изавуконазола была продемонстрирована для некоторых видов *Mucorales* – *Rhizopus*, *Lichtheimia*, *Cunninghamella*, *Actinomucor elegans* (за исключением одного вида – *Mucor circinelloides*). Сниженная чувствительность *M. circinelloides* к позаконазолу и изавуконазолу связана с наличием переносчиков плейотропной лекарственной устойчивости (PDR), которые, как известно, вызывают устойчивость к азолам у различных видов грибов [11, 29].

Фармакокинетические свойства. Флуконазол, итраконазол, вориконазол хорошо всасываются при приеме внутрь (биодоступность флуконазола и вориконазола наибольшая – 90%). Биодоступность итраконазола может значительно варьировать в зависимости от уровня кислотности в желудке и приема пищи (биодоступность итраконазола, назначаемого в виде капсул, выше при приеме с пищей), тогда как абсорбция флуконазола не зависит ни от pH в желудке, ни от приема пищи. Биодоступность изавуконазола высокая (98%), прием пищи и pH в просвете желудка не оказывают влияния на биодоступность, что допускает взаимозаменяемость внутривенной и пероральной форм. Изменение pH желудочного содержимого не влияет на абсорбцию позаконазола; всасывание позаконазола значительно увеличивается, если препарат принимать во время или сразу после приема пищи с высоким содержанием жира.

Для флуконазола характерна низкая степень связывания с белками плазмы (11%), вориконазол связывается с белками на 55%, в то время как итраконазол, позаконазол, изавуконазол – на 98–99%. Основным белком, связывающим эти препараты, является альбумин, хотя роль могут играть и другие сывороточные белки [12]. Низкий уровень сывороточного альбумина теоретически может привести к более высоким концентрациям активного лекарственного вещества, однако эта концепция недостаточно изучена в отношении потенциального влияния на дозировку или эффективность противогрибковых препаратов [13].

Для изавуконазола характерна линейная фармакокинетика с пиковыми показателями максимальной концентрации (C_{max}) и AUC (Area Under the Curve – площадь под фармакокинетической кривой), увеличивающимися пропорционально нарастанию

дозы, что делает фармакокинетику этого препарата предсказуемой. Фармакокинетика вориконазола, в отличие от других системных азолов, является нелинейной – при повышении дозы в 2 раза AUC увеличивается в 4 раза. По сравнению с приемом натощак, площадь под фармакокинетической кривой позаконазола при приеме с жирной пищей (примерно 50 г жира) увеличивается в 4 раза.

Основными факторами, влияющими на распределение лекарственных веществ в организме, являются в основном размер молекул, степень связывания с белком и путь выведения. Все триазолы отличаются большим объемом распределения (примерно 50 л у флуконазола и 450 л у изавуконазола), что свидетельствует о высоком проникновении препаратов в ткани и создании высоких концентраций в большинстве органов и биологических жидкостях организма. Некоторые исследования подтверждают клиническую эффективность изавуконазола при терапии инфекций ЦНС, вызванных широким спектром различных грибковых патогенов [30]. Многие противогрибковые препараты имеют большую молекулярную массу, что исключает их способность проникать через гематоэнцефалический барьер и достигать терапевтической концентрации в спинномозговой жидкости. Флуконазол и вориконазол обладают лучшим проникновением через гематоэнцефалический (уровень его в ликворе может достигать не менее 50% от уровня в плазме) и гематоофтальмический барьер (флуконазол).

Итраконазол может накапливаться в коже и ногтевых пластинках, где его концентрации в несколько раз превышают плазменные. Итраконазол практически не проникает в слюну, внутриглазную и спинномозговую жидкость. Итраконазол, будучи высоколипофильным препаратом, распределяется преимущественно в органы и ткани с высоким содержанием жира: печень, почки, большой сальник; способен накапливаться в тканях, которые особо предрасположены к грибковому поражению, таких как кожа (включая эпидермис), ногтевые пластинки, легочная ткань, где его концентрации почти в 7 раз выше, чем в плазме. В воспалительных экссудатах уровни итраконазола в 3,5 раза превышают плазменные. В то же время в «водные» среды – слюну, внутриглазную жидкость и СМЖ – итраконазол практически не проникает. Концентрация итраконазола в моче низкая. Высокие показатели объема распределения изавуконазола (155–292 л – после приема внутрь и 304–494 л – после в/в введения) означают его способность создавать высокие тканевые концентрации при относительно низких показателях системного клиренса (1,9–2,8 л/ч – после приема внутрь и 2,8–5,0 л/ч – после в/в введения).

Триазолы отличаются длительностью периода полувыведения: T_{1/2} итраконазола и флуконазола – около 30 часов (20–50 часов), вориконазола – 6–10 часов, позаконазола – 35 часов (от 20 до 66 часов). При почечной недостаточности период полувыведения вориконазола, итраконазола, позаконазола, изавуконазола не изменяется, флуконазола – может возрасти до 3–4 сут. При гемодиализе итраконазол, изавуконазол, позаконазол не удаляются из организма, а концентрация флуконазола в плазме уменьшается в 2 раза. Изавуконазол обладает длительным периодом полувыведения, который при приеме внутрь равен 110 часов, а при в/в введении достигает 115 часов.

Флуконазол лишь частично метаболизируется в печени; отличается от других антифунгальных средств тем, что выводится через почки (преимущественно в неизменном виде: 80–90%). Итраконазол, вориконазол, позаконазол метаболизируются



в печени, экскретируются преимущественно ЖКТ. Итраконазол частично выделяется с секретом сальных и потовых желез кожи. Позаконазол медленно выводится из организма преимущественно через кишечник (77% дозы), при этом основная часть (66%) приходится на исходное вещество; почечный клиренс составляет незначительную часть элиминации. Изавуконазол метаболизируется печенью, выводится почками и с калом, при этом экскреция почками изавуконазола в неизменном виде составляет менее 1% от введенной дозы. Важно отметить, что, поскольку многие из триазолов создают адекватные концентрации в тканях, отсутствие обнаруживаемых концентраций в моче не обязательно исключает их использование, когда в заболевание вовлекается почечная паренхима.

Особенности применения у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью. Флуконазол (парентеральное или пероральное применение): у пациентов с почечной недостаточностью при однократном приеме изменения дозы не требуется. Пациентам с нарушением функции почек при необходимости многократного применения препарата в первый прием следует назначить полную дозу в зависимости от показаний, после этого суточную дозу при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин снижают на 50%. Флуконазол следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени, поскольку информации о применении флуконазола у этой категории пациентов недостаточно [14]. Итраконазол: данные о применении перорального итраконазола для лечения пациентов с нарушениями функции печени и почек ограничены. Следует с осторожностью назначать итраконазол у данной категории пациентов. Почечная недостаточность не оказывает влияния на фармакокинетику вориконазола при пероральном приеме. При внутривенном введении вориконазола пациентам с умеренной и тяжелой степенью нарушения почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) наблюдается кумуляция вспомогательного компонента препарата натриевой соли сульфобутилового эфира β -циклодекстрина [15]. Пациентам с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлда – Пью) не следует назначать стандартную нагрузочную дозу вориконазола, а поддерживающую дозу снижать в 2 раза. Позаконазол: коррекция дозы у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью не требуется; коррекция дозы у пациентов с легкой до тяжелой степени печеночной недостаточности не рекомендуется, но рекомендуется соблюдать осторожность в связи с возможностью более высокого содержания вещества в плазме. Изавуконазол: у пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы препарата не требуется, включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (отсутствие в составе парентеральной формы циклодекстрина дает возможность его применять у пациентов с нарушенной функцией почек без коррекции дозы). У пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени коррекция дозы изавуконазола также не требуется [11].

Лекарственное взаимодействие (табл. 3). Триазолы в основном метаболизируются в печени с участием ферментов системы цитохрома Р450, в частности СYP2C19, СYP2C9 и СYP3A4: флуконазол (СYP3A4 – 10%); итраконазол (СYP3A4), вориконазол (СYP2C19/2C9/3A4), позаконазол (глюкуронидация в ЖКТ), изавуконазол (СYP3A4). Любые лекарственные средства, которые индуцируют или, наоборот, снижают активность ферментных систем печени, потенциально оказывают влияние в целом на фармакокинетику противогрибковых препаратов [17].

В сравнении с другими азолами, изавуконазол имеет меньше эффектов в отношении ферментов CYP450, что позволяет продолжить терапию основного заболевания и назначать его без коррекции дозы при совместном применении с иммуносупрессантами (циклоспорин, сиролимус, такролимус). В то же время следует отметить, что при совместном назначении с циклоспорином, такролимусом и сиролимусом может потребоваться мониторинг их уровней в плазме и при необходимости коррекция дозы. Коррекция дозы изавуконазола не требуется при совместном применении с алкалоидами барвинка (винкристин, винбластин), при этом концентрация самих алкалоидов может увеличиваться [9, 10]. В последние годы появились свидетельства возможного применения изавуконазола с ингибитором тирозинкиназы ибрутинибом [31, 32].

Другой механизм лекарственного взаимодействия связан с ролью Р-гликопротеина (Р-гр. – транспортный белок играет важную роль в фармакокинетике ЛП, являющихся его субстратами). Ингибиторами Р-гр. являются изавуконазол, позаконазол, итраконазол.

Таблица 3
Взаимодействие триазолов с лекарственными препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450 [25]
Table 3
Interaction of triazoles with drugs metabolized by the cytochrome P450 system

Метаболизм	Флуконазол	Итраконазол	Позаконазол	Вориконазол	Изавуконазол
Ингибитор					
2C19	+	–	–	+++	–
2C9	++	+	–	++	–
3A4	++	+++	+++	++	+ / ++
Субстрат					
2C19	+	–	–	+++	–
2C9	++	+	–	+	–
3A4	++	+++	+++	+	+ / ++

Примечания: + – минимальная активность; ++ – умеренная активность; +++ – сильная активность.

Таблица 4
Количественное влияние триазоловых противогрибковых препаратов на воздействие иммуносупрессантов [26]
Table 4
Quantitative effects of triazole antifungals on exposure of immunosuppressants

	Итраконазол	Позаконазол	Вориконазол	Изавуконазол
Циклоспорин	↑2 C _{сыв} ↑3 C _{кр}	↑< 2 AUC _{0-τ}	↑2 AUC _{0-τ} ↑< 2 C _{max}	↑< 2 AUC _{0-∞}
Такролимус	↑2 AUC _{0-∞}	↑5 AUC _{0-τ} ↑< 2 C _{max} ↑4 AUC	↑3 AUC _{0-τ} ↑2 C _{max}	↑2 AUC _{0-∞}
Сиролимус	↑	↑9 AUC, ↑7 C _{max}	↑11 AUC, ↑7 C _{max}	↑2 AUC _{0-∞}

Примечания: AUC – площадь под кривой «концентрация – время»; AUC_{0-∞} – AUC экстраполировано до бесконечности; AUC_τ – AUC в течение интервала дозирования; C – концентрация.



Нежелательные эффекты. К общим класс-специфическим эффектам относятся наиболее частые – сыпь, головная боль и гастроинтестинальные нарушения. Общим свойством является риск гепатотоксичности (чаще повышение печеночных ферментов, реже печеночная недостаточность). Наибольший риск – вориконазол (31%), в меньшей степени – итраконазол, позаконазол (10–20%), для изавуконазола повышение биохимических показателей печени составляет около 7,9%, во время терапии рекомендован периодический мониторинг АЛТ, АСТ и билирубина. Повышение печеночных ферментов без клиники органной недостаточности редко требует отмены препаратов. Удлинение интервала QT могут вызывать все триазолы, кроме изавуконазола, что проявляется риском аритмий, особенно в случае лекарственных взаимодействий. Специфический побочный эффект для вориконазола – фотодерматит.

Показания к применению. Противогрибковые препараты триазолы, относящиеся к одной группе классификации, тем не менее обладают достаточно различающимися показаниями.

Ключевые показания для флуконазола включают [18, 19]:

- кожно-слизистый кандидоз: терапия первой линии согласно рекомендациям Infectious Diseases Society of America (IDSA);
 - средство выбора для лечения вульвовагинального кандидоза у небеременных женщин;
 - инвазивный кандидоз (уступает по исходам эхинокандинам как средство первой линии терапии инвазивного кандидоза, опция первого ряда для деэскалации противогрибковой терапии инвазивного кандидоза при выделении чувствительных к флуконазолу кандид);
 - криптококкоз (терапия первой линии для легких и среднетяжелых форм криптококкоза легких, консолидация и вторичная профилактика рецидивов криптококкового менингита);
 - профилактика кандидоза у пациентов с нейтропенией.
- Итраконазол показан в следующих ситуациях [20]:
- кожно-слизистый кандидоз – орофарингеальный, пищевода, вагинальный (не является средством первой линии (вариабельная абсорбция из ЖКТ, менее прогнозируемые концентрации, больше лекарственных взаимодействий по сравнению с флуконазолом), может быть терапевтической опцией у пациентов, не отвечающих на лечение флуконазолом);
 - эндемичные микозы – бластомикоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз (как стартовая терапия только в случае нетяжелого течения – иначе предпочтительнее амфотерицин В);
 - онихомикозы;
 - споротрихоз;
 - криптококкоз (плохая пенетрация в цереброспинальную жидкость);
 - профилактика инвазивных грибковых инфекций у гематологических пациентов и после аутологичной трансплантации костного мозга (переносимость хуже, чем у флуконазола);
 - аспергиллез (хронический легочной аспергиллез и аллергический бронхопульмональный аспергиллез (используется часто), только как терапия спасения при инвазивном аспергиллезе в случае невозможности использовать амфотерицин В или вориконазол).

Вориконазол может применяться в следующих клинических состояниях [18]:

- инвазивный аспергиллез любой локализации, включая абсцессы мозга, – терапия первой линии (в РКИ вориконазол обладал преимуществом перед амфотерицином В для лечения инвазивного легочного аспергиллеза);
- кандидоз пищевода и инвазивный кандидоз (при лечении кандидемии в РКИ продемонстрировал сопоставимую эффективность со схемой амфотерицин В + последующий переход на флуконазол; не является средством первой линии инвазивного кандидоза, так как имеет ограниченные преимущества перед флуконазолом; показан в случае кандидоза, вызванного *Candida krusei* (природно устойчива к флуконазолу), флуконазол-устойчивой *Candida glabrata* (приобретенная устойчивость), непереносимости флуконазола, необходимости в дополнительном закрытии спектра плесневых грибов);
- сцедоспориоз и фузариоз.

Клиническое использование позаконазола включает [21, 22]:

- орофарингеальный кандидоз (в качестве альтернативной терапии при непереносимости других азолов; в случае инфекции, вызванной резистентными вариантами кандид);
- профилактика инвазивной грибковой инфекции (в исследованиях демонстрировал сопоставимую или большую эффективность с флуконазолом или итраконазолом (в том числе у реципиентов стволовых клеток с реакцией «трансплантат против хозяина» и пациентов с нейтропенией).

Изавуконазол показан при следующих состояниях [20]:

- инвазивный аспергиллез (в крупном РКИ показал сопоставимые исходы в сравнении с терапией вориконазолом) [23];
- инвазивный мукормикоз (в открытом сравнительном исследовании показал сопоставимую эффективность в сравнении с терапией амфотерицином В и позаконазолом по данным предыдущих исследований) [24].

Авторами публикации приведены данные, основанные на информации из клинических руководств и результатов клинических исследований, позволяющие сформировать общие принципы использования препаратов данной группы. Показания к применению, как и противопоказания, перед применением конкретного препарата необходимо уточнять в общей характеристике (инструкции по применению для специалиста), согласованной Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Таким образом, триазолы представляют собой разнородную группу противогрибковых препаратов, обладающих как общими класс-специфическими свойствами (метаболизм в печени с участием ферментов системы цитохрома Р450 и лекарственные взаимодействия, нежелательные эффекты), так и специфическими (активность в отношении разных возбудителей грибковых инфекций). Например, преимущественная активность флуконазола в отношении грибов рода *Candida* (но устойчивость *C. krusei* и *C. auris*), действие на грибы рода *Aspergillus* изавуконазола, позаконазола, вориконазола, использование изавуконазола и позаконазола при мукормикозе или смешанных инфекциях. Следует отметить, что клинические проявления инвазивных микозов неспецифичны и требуют повышенной микологической настороженности врачей для своевременной диагностики и адекватной терапии. Выбор оптимальной противогрибковой терапии должен быть основан на этиологии возбудителя (или обоснованных предположениях об этиологии в случае эмпирической

или превентивной терапии), его чувствительности к противогрибковым препаратам, характеристиках пациента (функция печени, почек), а также с учетом возможных лекарственных взаимодействий с препаратами для терапии основного заболевания пациента.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Richardson M.D. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(1):5–11.
- General characteristics of the drug fluconazole. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/20_12_1127_s.pdf
- Pearson M.M., Rogers D., Cleary J.D., et al. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Ann Pharmacother.* 2003;37:420–32.
- Johnson E.M., Szekely A., Warnock D.W. In vitro activity of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against filamentous fungi. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42:741–5.
- Espinel-Ingroff A. In vitro activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *J Clin Microbiol.* 1998;36:198–202.
- General characteristics of the drug voriconazole. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/23_05_2626_s.pdf
- Instructions (information on medical use) of the drug itraconazole. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/18_01_1506_s.pdf
- Nagappan V., Deresinski S. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin. Infect. Dis.* 2007;45:1610–17.
- General characteristics of the drug posaconazole. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/11041_21_s.pdf
- General characteristics of the drug Cresemba. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10912_21_s.pdf
- Veselov A.V. Isavuconazole – the new triazole antifungal preparation. *Problems in medical mycology.* 2015;17(4):18–24. (In Russian)
- Hajdu R., Thompson R., Sundelof J.G., et al. Preliminary animal pharmacokinetics of the parenteral antifungal agent MK-0991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:2339–44.
- Zhanel G., Saunders D., Hoban D., Karlowsky J. Influence of human serum on antifungal pharmacodynamics with *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2018–22.
- Instructions (information for specialists) on the medical use of the drug fluconazole (solution for infusion). Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/20_04_1318_s.pdf
- General characteristics of the medicinal product (information for specialists). *Voriconazole powder, lyophilized*. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/21_01_2375_s.pdf
- Schmitt-Hoffmann A., Roos B., Maeres J., 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):286–93.
- Elizabeth S. Dadds Ashley. Pharmacology of Systemic Antifungal Agents. *Clinical Infectious Diseases.* 2006; 43:28–39.
- Peter G. Pappas, Carol A. Kauffman, David Andes, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2009;48(5):503–535.
- Andes D., Safdar N., Baddley J., et al. Mycoses Study Group. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis.* 2012; Apr;54(8):1110–22. doi: 10.1093/cid/cis021
- Nett J., Andes D. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30:51–83.
- Cornely O., Maertens J., Winston D., et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007; Jan 25;356(4):348–59. doi: 10.1056/NEJMoa061094
- Skies D., Vazquez J., Anstead G. et al. Posaconazole for the treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2007;Feb 15;44(4):607–14. doi: 10.1086/511039
- Maertens J.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.
- Marty Francisco M., et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single- arm open-label trial and case-control analysis. *The Lancet Infectious Diseases.* 2016;16(7):828–837.
- Wilson D.T., et al. Role of isavuconazole in the treatment of invasive fungal infections. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2016;12:1197–1206. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S90335>
- Groll A.H., et al. Drug-drug interactions between triazole antifungal agents used to treat invasive aspergillosis and immunosuppressants metabolized by cytochrome P450 3A4. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017;6(1):76–85. doi: 10.1111/tid.12751
- Van Matre ET et al. 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. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0311-3>
- Fernández-Ruiz M., et al. 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;107:762–773. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000004312>
- Lewis J.S., et al. Perspectives on Antimicrobial Agents: Isavuconazole. *Antimicrob Agents. Chemother.* 66:e00177–22. <https://doi.org/10.1128/aac.00177-22>
- Schwartz S et al. Isavuconazole for the treatment of patients with invasive fungal diseases involving the central nervous system. *Medical Mycology.* 2020, 58, 417–424 doi:10.1093/mmy/myz103
- Kaelyn C. Cummins, Matthew P. Cheng, David W. Kubiak, et al. Isavuconazole for the treatment of invasive fungal disease in patients receiving ibritinib. *Leukemia & Lymphoma.* 2019;60(2):527–530.
- Roschewski M., Melani C., Lakhota R., et al. Phase 1 Study of Escalating Doses of Ibrutinib and Temozolomide, Etoposide, Liposomal Doxorubicin, Dexamethasone, Rituximab (TEDDI-R) with Isavuconazole for Relapsed and Refractory Primary CNS Lymphoma. *Blood.* 2020;136 (Suppl. 1):12–13.