

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-126-137>

# Инвазивный аспергиллез у пациентов с острым миелоидным лейкозом: сложности выбора первой линии терапии в реальной клинической практике и фармакоэкономический анализ целесообразности применения новых антимикотиков

Ю.С. Осипов<sup>1</sup>, А.А. Антонов<sup>2</sup>, В.В. Иванов<sup>1</sup>, Г.Н. Салогуб<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

<sup>2</sup>R-Health Consult; Россия, 119034 Москва, ул. Тимура Фрунзе, 11, корп. 2

**Контакты:** Юрий Сергеевич Осипов [yosipov88@yandex.ru](mailto:yosipov88@yandex.ru),  
Артем Алексеевич Антонов [antonov@r-healthconsult.com](mailto:antonov@r-healthconsult.com)

В статье рассмотрены эпидемиология и сложности диагностики инвазивного аспергиллеза у пациентов с острым миелоидным лейкозом, роль фармакокинетических и фармакогенетических исследований в выборе оптимального режима терапии. Предпринята попытка фармакоэкономического анализа для создания оптимальной стратегии лечения данного осложнения.

**Ключевые слова:** инвазивный аспергиллез, изавуконазол, фармакоэкономический анализ

**Для цитирования:** Осипов Ю.С., Антонов А.А., Иванов В.В., Салогуб Г.Н. Инвазивный аспергиллез у пациентов с острым миелоидным лейкозом: сложности выбора первой линии терапии в реальной клинической практике и фармакоэкономический анализ целесообразности применения новых антимикотиков. Онкогематология 2025;20(2):126–37.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-126-137>

## Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: difficulties in choosing first-line therapy in real clinical practice and pharmacoeconomic analysis of the feasibility of using new antifungal drugs

Yu.S. Osipov<sup>1</sup>, A.A. Antonov<sup>2</sup>, V.V. Ivanov<sup>1</sup>, G.N. Salogub<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

<sup>2</sup>R-Health Consult; Build. 2, 11 Timura Frunze St., Moscow 119034, Russia

**Contacts:** Yuriy Sergeevich Osipov [yosipov88@yandex.ru](mailto:yosipov88@yandex.ru),  
Artem Alekseevich Antonov [antonov@r-healthconsult.com](mailto:antonov@r-healthconsult.com)

The article discusses the epidemiology and difficulties of diagnosing invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia, the role of pharmacokinetic and pharmacogenetic studies in choosing the optimal treatment regimen, and an attempt at pharmacoeconomic analysis to create an optimal treatment strategy for this complication.

**Keywords:** invasive aspergillosis, invasive mycosis, pharmacoeconomic analysis

**For citation:** Osipov Yu.S., Antonov A.A., Ivanov V.V., Salogub G.N. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: difficulties in choosing first-line therapy in real clinical practice and pharmacoeconomic analysis of the feasibility of using new antifungal drugs. Oncohematology 2025;20(2):126–37. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-126-137>

## Введение

Одной из причин неудач терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) является развитие инфекционных осложнений бактериальной или микотической этиологии, которые, как правило, возникают в периоде метапластической или постцитостатической нейтропении IV степени (агранулоцитоз). Данные о частоте развития инвазивных грибковых инфекций (ИГИ) у пациентов с ОМЛ вариабельны и могут различаться между центрами в зависимости от условий стационара, наличия доступа к первичной антимикотической профилактике, варианта индукционного режима, достижения или недостижения ремиссии заболевания. До 93,1 % всех случаев ИГИ у пациентов данной категории ассоциированы с плесневыми грибами, ведущее место среди них занимают инвазивный аспергиллез (ИА) и инвазивный мукормикоз (ИМ) [1].

В проспективном исследовании RIFI (NCT01519648) охарактеризована эпидемиология ИА в условиях реальной клинической практики в России: частота ИА у взрослых пациентов с впервые выявленным ОМЛ составила 12,2 %, при рефрактерных/рецидивных формах — 23,9 % [2].

Не утратила актуальности проблема ИГИ и при применении нехимиотерапевтических стратегий лечения ОМЛ: частота развития инвазивных микозов при терапии впервые выявленного ОМЛ в отсутствие первичной антифунгальной профилактики может составлять до 17 % при проведении индукционного режима «5-азациитидин + венетоклакс» (из них 5,6 % случаев классифицированы как доказанный и вероятный ИА), до 18 % (классифицированы как вероятный ИА) — при проведении монотерапии гипометилирующими препаратами (5-азациитидин) [3, 4].

На протяжении многих лет 1-й линией терапии ИА с максимальным уровнем доказательности являлся вориконазол, однако ограничение применения препарата у пациентов с тяжелым поражением печени или почек, неблагоприятное влияние на интервал QT, широкий спектр межлекарственных взаимодействий, нелинейная фармакокинетика препарата диктовали потребность в создании новых антифунгальных препаратов, одним из которых явился триазольный антимикотик следующего поколения — изавуконазол.

В рандомизированном клиническом исследовании III фазы SECURE показано, что изавуконазол имеет сходную эффективность по сравнению с вориконазолом при терапии ИА по смертности от всех причин на 42-й и 84-й дни после начала терапии. Частота клинического, микологического и радиологического ответов на терапию была сопоставима в обеих группах сравнения. В то же время в группе изавуконазола статистически значимо реже наблюдались нежелательные явления со стороны гепатобилиарной системы (23 (9 %) случаев против 42 (16 %);  $p = 0,016$ ), зрительные расстройства (39 (15 %) случаев против 69 (27 %);  $p = 0,002$ ), нежелательные явления со стороны кожи или подкожной

клетчатки (86 (33 %) случаев против 110 (42 %);  $p = 0,037$ ) [5]. Результаты данного исследования нашли отражение в рекомендациях Европейской конференции по инфекциям при лейкозах (The European Conference on Infections in Leukemia) и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (The European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases): с максимальным уровнем доказательности рекомендовано применение в 1-й линии терапии ИА как изавуконазола, так и вориконазола [6, 7].

Второй по частоте ИГИ, ассоциированной с плесневыми грибами, является ИМ. М. Fadhel и соавт. указывают на ориентировочную частоту развития ИМ около 2 % [8]. Применительно к российской практике в работе Н.Н. Климко и соавт. отмечено значительное увеличение числа случаев ИМ (1 случай в 1–2 года в начале 2000-х годов; с начала 2010-х годов — более 10 случаев в год), при этом в 64 % случаев фоновым заболеванием для ИМ являлся острый лейкоз [9].

В проспективном исследовании с 1 группой VITAL оценена эффективность изавуконазола в терапии ИМ с последующим сопоставлением значений эффективности с аналогичными пациентами, получавшими липидные формы амфотерицина В (АмВ) [10]. На 42-й день у 11 % пациентов достигнут частичный ответ, у 43 % наблюдалась стабилизация процесса, в 8 % случаев ответ не оценен, у 3 % зарегистрировано прогрессирование ИМ, 35 % умерли. Данные показатели сопоставимы с исходами у пациентов, получавших липидные формы АмВ. Исследователи сделали вывод о сопоставимой эффективности изавуконазола и липидных форм АмВ при терапии ИМ. При отсутствии рандомизированных исследований изавуконазол зарегистрирован в качестве терапевтической опции у пациентов, для которых неприемлемо применение АмВ.

Цель работы — проведение фармакоэкономического анализа целесообразности применения изавуконазола в 1-й линии терапии ИА.

## Сложности диагностики и выбора 1-й линии терапии инвазивных микозов в реальной клинической практике

Исследование бронхоальвеолярного лаважа или мокроты на предмет обнаружения галактотанна (ГМ), а также проведение прямой микроскопии и культурального исследования (посев) являются наиболее доступными в рутинной клинической практике методами диагностики. Данные о чувствительности и специфичности каждого из указанных тестов различаются в зависимости от исследовательского центра, но в целом культуральные методы характеризуются меньшей чувствительностью по сравнению с ГМ. В исследовании S. Malhotra и соавт. частота обнаружения ГМ в бронхоальвеолярном лаваже при ИА составила 56,36 %, при этом процент случаев, при которых регистрировался положительный результат микро-

скопии или была получена культура при посеве, составил всего 18,18 % [11]. Французская исследовательская группа Н. Guegan и соавт. продемонстрировала выявление ГМ в бронхоальвеолярном лаваже в 87 % случаев, при этом чувствительность культуральных исследований составила 47 % [12].

О.В. Шадривова и соавт. выявили частоту детекции ГМ в бронхоальвеолярном лаваже при ИА около 90 %, однако частота выявления культуры не превышала 14 %, положительный результат микроскопии получен в 25 % случаев [13]. В случае ИМ частота выявления возбудителя при прямой микроскопии составила 79 %, в 43 % получен рост культуры. При анализе видовой идентификации *Aspergillus* частота *A. fumigatus* составила 38 %, *A. niger* — 12 %, *A. flavus* — 25 %, *Aspergillus spp.* — 25 %. Аналогичные результаты о преобладании *Aspergillus non-fumigatus* показаны В.В. Маркеловым и соавт. при ретроспективном анализе данных за 5-летний период (2016–2021 гг.): *A. niger* и *A. flavus* выявлены у 20 больных, *A. fumigatus* — у 13 [14]. Полученные данные могут иметь принципиальное значение при выборе 1-й линии терапии ИГИ.

Y. Wang и соавт. также показали значимый вклад *Aspergillus non-fumigatus* в этиологию ИА: среди 156 изолятов доминирующими являлись *A. fumigatus* (56,41 %), *Aspergillus flavus* (20,51 %) и *Aspergillus niger* (15,38 %) [15]. Большинство видов *Aspergillus* показали низкие минимальные ингибирующие концентрации ( $\leq 0,5$  мкг/мл) для азолов и эхинокандинов и более высокие значения (1,66–2,91 мкг/мл) для АмВ.

Несмотря на унифицированные критерии диагноза ИА, в последнее время появляются данные о недостаточной чувствительности морфологических (цитологических/гистологических) методик для дифференциальной диагностики ИА и ИМ, что может приводить к ошибочной диагностике. В исследовании Н.Н. Сон и соавт. ретроспективно оценены результаты гистоморфологических исследований биопсийного материала пациентов, у которых ранее морфологически были верифицированы диагнозы ИА ( $n = 51$  (45 %)) и ИМ ( $n = 65$  (55 %)). При выполнении культурального и/или иммуногистохимического исследования у 10 % ( $n = 5$ ) пациентов с ранее морфологически верифицированным ИА диагноз был пересмотрен в пользу ИМ, что позволило предположить, что до 10 % первичного морфологического диагноза «аспергиллез» могут являться случаями мукормикоза [16]. На ограниченную чувствительность гистоморфологических методов дифференциальной диагностики ИА и ИМ также указывают А.Р. Сангои и соавт., демонстрируя правильность результатов около 79 %, а также J. Guarner, М.Е. Brandt [17, 18].

Несмотря на возможное выявление типичных рентгенологических и клинических признаков ИМ, в частности большой частоты встречаемости локализованного болевого синдрома (53 % против 5 %;  $p = 0,0001$ ), кровохарканья (32 % против 6 %;  $p = 0,001$ ),

плеврального выпота (53 % против 7 %;  $p = 0,003$ ), деструктивных изменений (38 % против 8 %;  $p = 0,0001$ ), рентгенологического симптома «обратного гало» (17 % против 3 %) при ИМ по сравнению с ИА, высока вероятность атипичного рентгенологического паттерна как при ИА, так и при ИМ, что затрудняет их дифференциальную диагностику с использованием данных критериев [19, 20]. R.E. Lewis и соавт. также указывают на неспецифичность визуализации с помощью компьютерной томографии при диагностике ИГИ легочной локализации [21].

Сложности наблюдаются и при диагностике коинфекции *Aspergillus* и *Mucorales*: использование таких биомаркеров, как ГМ и 1,3-бета-D-глюкан, наиболее широко применяемых в клинической практике, информативно для выявления ИА, но не мукормикоза [22]. Данная группа пациентов также заслуживает отдельного внимания, так как характеризуется худшим прогнозом: по данным регистра больных ИА Санкт-Петербурга (1998–2017 гг.), частота сочетания ИА и ИМ составила 5,7 % (основными факторами развития сочетанной инфекции явились аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, длительный агранулоцитоз, лимфопения и терапия глюкокортикоидными). Двенадцатинедельная выживаемость больных смешанной инфекцией составила 38 %, что оказалось статистически значимо ниже, чем при ИА ( $p = 0,005$ ) [23].

По совокупности сказанного представляется возможным допустить, что существует вероятность недиагностированных (или ложнодиагностированных как ИА) случаев ИМ, если диагноз вероятного ИА верифицирован в отсутствие культурального подтверждения.

Понимание вероятности коинфекции и ошибочной диагностики ИА/ИМ имеет принципиальное клиническое значение: отсутствие своевременной диагностики ИМ определяет отсроченное начало эффективного лечения, что может быть связано с неблагоприятным прогнозом. В исследовании G. Chamilos и соавт. показано двукратное увеличение смертности при отсроченном начале терапии, активной в отношении *Mucorales* (летальность через 12 нед составила 48,6 % при раннем начале терапии АмВ и 82,9 % при отсрочке терапии  $\geq 6$  дней) [24].

Вместе с тем терапия липидными формами АмВ не является 1-й линией терапии ИА. Н. Fakhim и соавт. при анализе чувствительности 26 909 изолятов *Aspergillus* продемонстрировали резистентность к АмВ у 36,8 % изолятов *Aspergillus terreus*, 14,9 % — *Aspergillus flavus*, 5,2 % — *Aspergillus niger* и 2,01 % — *Aspergillus fumigatus* [25]. Аналогичные данные показаны М.А. Де Франческо: частота резистентности к АмВ *Aspergillus niger* в странах Азии составила примерно 20,9 %; *Aspergillus terreus* — 25,1, 40,4 и 40,1 % в странах Америки, Азии и Европы соответственно; *Aspergillus flavus* — 84, 49,4 и 20 % во Франции, Испании и Италии соответственно [26].

Таким образом, при выборе 1-й линии терапии ИА необходимо учитывать вероятность ошибочной диагностики ИА вследствие объективных сложностей дифференциальной диагностики ИА и ИМ (как указывалось ранее, возможная частота недиагностированного ИМ или ложнодиагностированного как ИА, составляет до 10 %), существования коинфекции, а также разных паттернов чувствительности возбудителей ИА к азольным антимикотикам и препаратам АмВ. В частности, результаты ранее проведенных российских исследований, в которых показана ведущая роль *Aspergillus non-fumigatus* как основных возбудителей ИА, не позволяют рассматривать терапию АмВ как 1-ю линию терапии ИА даже в случае подозрения на возможную коинфекцию ИА и ИМ с учетом высокой частоты резистентности данных возбудителей к полиеновым антимикотикам. Возможным исключением являются случаи ИА, ассоциированные с криптоическими видами *Aspergillus*, однако их частота относительно невелика.

В данных условиях перспективным представляется назначение в 1-й линии терапии препарата, потенциально активного как в отношении большинства видов *Aspergillus*, так и *Mucorales* (в том числе в случае возможной коинфекции), — изавуконазола. Возможность применения данного подхода ранее была отражена в обзоре Г.А. Клясовой [27].

Возможным решением озвученных проблем является переход к таргетной терапии инвазивных микозов, что, однако, возможно только при широком применении молекулярно-генетических методов как для дифференциальной диагностики ИА и ИМ, так и для видовой верификации возбудителя, однако воспроизведение данного подхода в рамках рутинной практики в настоящее время недоступно в большинстве клиник [28].

### **Фармакокинетические и фармакогенетические аспекты выбора терапии инвазивного аспергиллеза**

Ключевым моментом в терапии ИА при использовании азольных антимикотиков является достижение таргетных концентраций препарата в сыворотке. В настоящее время не вызывает сомнения высокая вариабельность концентраций вориконазола. Недостижение целевой концентрации может быть связано с рисками неудачи терапии; напротив, превышение пороговых значений может быть ассоциировано с риском развития нежелательных явлений.

В метаанализе Х. Li и соавт. показано, что только около половины пациентов достигают необходимой концентрации вориконазола; это диктует необходимость терапевтического лекарственного мониторинга [29].

Из немодифицируемых факторов риска неудачи терапии вориконазолом следует отметить полиморфизм гена *CYP2C19*, участвующего в метаболизме препарата. Известно более 35 аллелей гена *CYP2C19*, при этом аллель *CYP2C19\*17* связан с повышенной активностью фермента и характеризует быстрых (\*1/\*17) и сверх-

быстрых (\*17/\*17) метаболизаторов, что лежит в основе рекомендаций выбора терапии ИГИ: в случае выявления пациентов с фенотипом быстрых/сверхбыстрых метаболизаторов рекомендуется избегать назначения вориконазола и рассматривать возможность использования альтернативных препаратов (изавуконазол, позаконазол, липосомальный АмВ) [30]. Несмотря на то что данный подход невоспроизводим в условиях реальной клинической практики в России, его актуальность не вызывает сомнений: в исследовании К.Б. Мирзаева показана встречаемость аллельного варианта *CYP2C19\*17* с частотой 15,4–33,3 % у пациентов Центральной, Восточной, Северной Сибири и Московской области, что согласуется с общепопуляционной частотой встречаемости данного аллеля [31–33]. Таким образом, можно ожидать, что до трети пациентов с ИА могут иметь генетически детерминированные причины недостижения целевых концентраций вориконазола вследствие особенностей метаболизма.

В противоположность непредсказуемой фармакокинетики вориконазола в исследовании SECURE, напротив, показано, что концентрация изавуконазола вне терапевтического диапазона (1000–7000 нг/мл) регистрируется не более чем у 3 % больных, при этом у 85 % пациентов в процессе терапии не регистрировалось более чем двукратное изменение концентрации препарата, что отражает его линейную фармакокинетику, постоянство и предсказуемость концентраций [34].

Озвученные параметры применимы и для выбора лечения при неудаче терапии ИА с использованием вориконазола: наряду с исключением коинфекции/альтернативной этиологии ИГИ ключевым моментом в принятии решения о модификации антифунгальной терапии являются данные о концентрации вориконазола, что не всегда воспроизводимо в условиях реальной клинической практики в России и может повлечь за собой выбор неверной тактики (например, попытка увеличения дозы вориконазола или комбинация с эхинокандинами в случае прогрессирования ИГИ на фоне нецелевых концентраций препарата или смена класса препарата на АмВ при нецелевой концентрации вориконазола в случае инфекции *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* с высокой частотой резистентности к данному классу препаратов) [35]. При применении изавуконазола фактом нецелевой концентрации представляется возможным пренебречь и прогрессирование ИГИ в процессе терапии с высокой степенью вероятности будет являться показанием к смене класса антифунгального препарата.

### **Фармакоэкономический анализ выбора 1-й линии терапии инвазивного аспергиллеза Популяция пациентов**

В качестве целевой популяции выбраны пациенты старше 18 лет с впервые выявленным ОМЛ, госпитализированные для проведения индукционного режима терапии, у которых в процессе лечения был

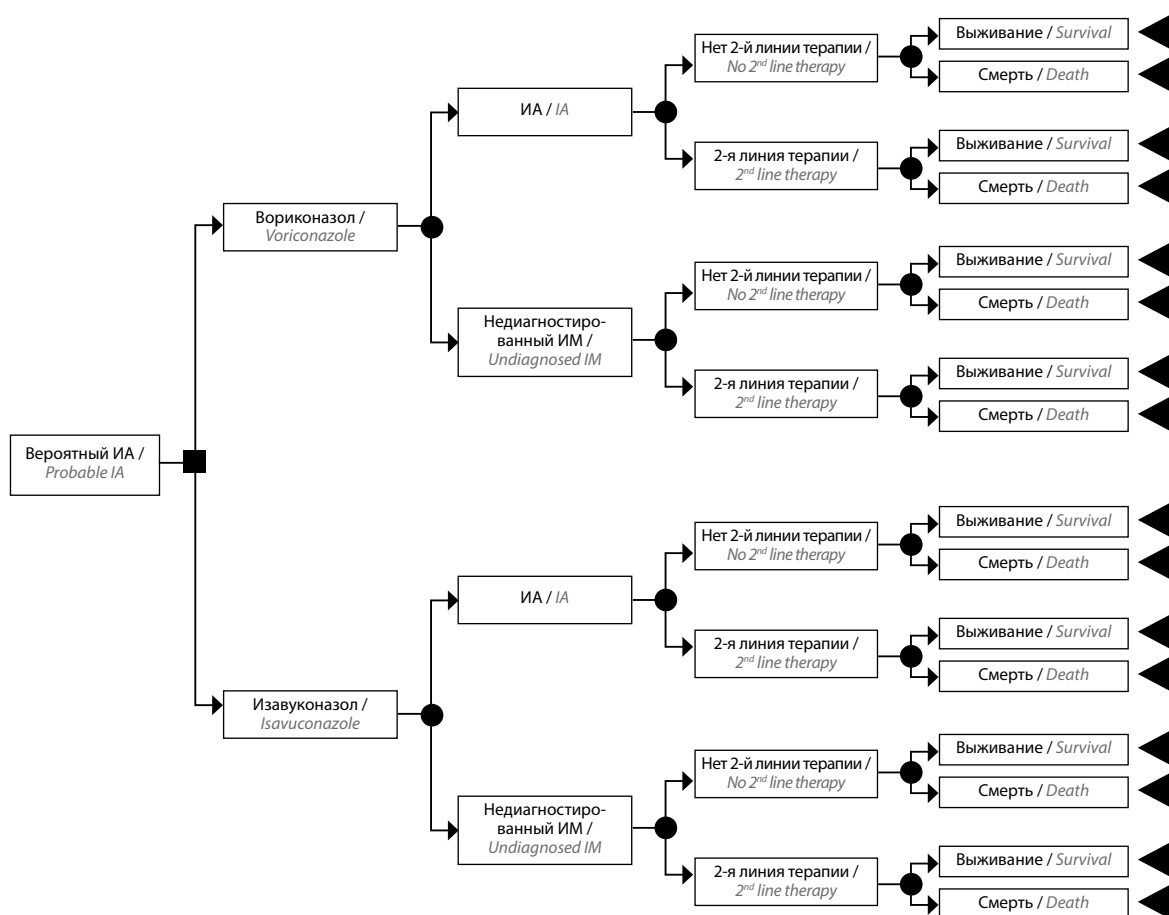
верифицирован диагноз вероятного ИА на основании факторов риска, радиологических критериев и/или выявления серологических маркеров (ГМ или 1,3-бета-D-глюкан) с отсутствием видовой идентификации возбудителя (отрицательные результаты микроскопии или посева) [36]. Средняя масса тела пациента составила 71,4 кг [5]. Расчеты проведены как в среднем на 1 пациента, так и на всю целевую популяцию в России за 1 год.

### Структура модели, допущения и параметры

Модель построена на основании древа решений (рис. 1). Такая структура представляется оправданной, так как наилучшим образом отражает относительно короткое течение болезни: моделирование ведется с момента начала противогрибковой терапии до конечного результата (смерть пациента или достижение полного ответа инвазивного микоза). Данная структура модели ранее использовалась в экономическом моделировании терапии инфекций, вызванных плесневыми грибами [37, 38].

В модели сравниваются 2 сценария 1-й линии терапии вероятного инвазивного аспергиллеза: вориконазол (ВОРИ) или изавуконазол (ИЗА). Результаты моделирования представлены как разница затрат на лекарственную терапию между 2 сценариями. Кроме того, проведен расчет выживаемости пациентов в каждом из сценариев. Для представления стохастической неопределенности проведен детерминистический анализ чувствительности для разницы затрат на лекарственную терапию пациентов, в ходе которого каждый из параметров модели варьировал в пределах  $\pm 20\%$  от базового значения. Кроме того, выполнен анализ сценария, где исследована длительность применения АмВ (липосомального).

Путь пациента в модели выглядит следующим образом. Сделано допущение, что первичная антимикотическая профилактика препаратами, активными в отношении плесневых возбудителей ИГИ, не проводилась (с учетом ограниченных ресурсов здравоохранения и невозможности проведения терапев-



**Рис. 1.** Структура модели древа решений. Первый уровень — разделение между сценариями вориконазола и изавуконазола; второй — истинный возбудитель инвазивной грибковой инфекции (истинный инвазивный аспергиллез (ИА) или недиагностированный/ошибочно идентифицированный как ИА инвазивный мукормикоз (ИМ)); третий — принятие решения о переводе на 2-ю линию терапии; четвертый — выживаемость пациентов  
Fig. 1. Structure of the decision tree model. The first level is the division between voriconazole and isavuconazole scenarios; the second is the true causative agent of the invasive fungal infection (true invasive aspergillosis (IA) or undiagnosed/misidentified as IA invasive mucormycosis (IM)); the third is the decision to switch to the 2<sup>nd</sup> line therapy; the fourth is patient survival

тического лекарственного мониторинга позаконазола, который мог бы быть назначен для профилактики ИГИ с максимальным уровнем доказательности IA) [39]. После верификации диагноза вероятного ИА начинается 1-я линия терапии по сценариям ВОРИ или ИЗА. Допущено, что у 10 % целевой популяции ошибочно верифицирован диагноз ИА, а истинным возбудителем являются грибы рода *Mucorales* либо присутствует неверифицированная коинфекция *Mucorales* [16].

Оценка эффективности с использованием мульти-спиральной компьютерной томографии выполняется на 14-е сутки после начала терапии: в случае клинического и радиологического ответов на терапию продолжает применяться препарат 1-й линии, при прогрессировании инвазивного микоза или непереносимости препарата 1-й линии происходит переключение на терапию 2-й линии.

В зависимости от профиля пациента и клинической картины течения заболевания опциями 2-й линии терапии при подозрении на течение ИА, рефрактерного к азолам, могут стать (частота назначения препаратов 2-й линии, основана на опросе клинических экспертов [40]):

- 66 % целевой популяции — АмВ (липосомальный) с последующим переводом на позаконазол;
- 15 % целевой популяции — АмВ (липосомальный) до излечения грибковой инфекции или смерти пациента;
- 19 % целевой популяции — вориконазол в комбинации с каспофунгином до достижения ответа или смерти пациента в случае истинного ИА; вориконазол в комбинации с каспофунгином в течение 5 дней с последующим переключением на АмВ (липосомальный) в случае, если истинный возбудитель — *Mucorales* (при истинном ИМ предполагается отсутствие положительной динамики

на фоне модификации терапии, что приведет к раннему переходу на 3-ю линию терапии).

Значения вероятности переключения пациентов на 2-ю линию терапии, использованные при моделировании, представлены в табл. 1. В случае исходно недиагностированного/ошибочно идентифицированного как ИА ИМ в сценарии ВОРИ на 14-й день обязательно происходит переход на 2-ю линию терапии. Принято консервативное допущение, что в сценарии ВОРИ в отсутствие возможности терапевтического лекарственного мониторинга 20 % пациентов не достигнут целевой концентрации препарата, что повлечет необходимость перевода пациента на 2-ю линию терапии ввиду ошибочного представления о рефрактерном к вориконазолу ИА; еще 27,13 % будут переключены на 2-ю линию терапии вследствие истинно рефрактерного к азолам течения ИА [5]. Таким образом, прогнозируемая частота переключения на 2-ю линию терапии при ИА при терапии вориконазолом составит 41,7 % против 27,13 % в группе изавуконазола.

#### Летальность

Показатели летальности от всех причин на 84-й день получены из результатов клинических исследований [5, 10, 24]. При моделировании выживаемости пациентов сделаны следующие допущения:

- все пациенты получают полную нагрузочную дозу препарата 1-й линии терапии;
- смертность с 1-го по 84-й день терапии описывается линейными функциями;
- если пациент выжил на 84-й день, то он выживал до окончания противогрибковой терапии;
- у пациентов с ИА в сценарии ВОРИ такая же выживаемость, как и у пациентов с ИА в сценарии ИЗА (в исследовании SECURE разница в выживаемости на 84-й день между 2 препаратами статистически незначима [5]);

Таблица 1. Вероятность переключения пациентов на 2-ю линию терапии

Table 1. Probability of switching to 2<sup>nd</sup> line therapy

| Параметр<br>Parameter                                                                                                                                  | Значение<br>Value | Источник<br>Reference   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Сценарий ВОРИ: пациенты с ИА<br>VORI scenario: patients with IA                                                                                        | 41,7 %            | [5, 29]                 |
| Сценарий ИЗА: пациенты с ИА<br>ISA scenario: patients with IA                                                                                          | 27,13 %           | [5]                     |
| Сценарий ВОРИ: пациенты с недиагностированным/ошибочно идентифицированным как ИА ИМ<br>VORI scenario: patients with undiagnosed/misidentified as IA IM | 100 %             | Допущение<br>Assumption |
| Сценарий ИЗА: пациенты с недиагностированным/ошибочно идентифицированным как ИА ИМ<br>ISA scenario: patients with undiagnosed/misidentified as IA IM   | 14,29 %           | [10]                    |

**Примечание.** Здесь и в табл. 2, 4: ВОРИ — вориконазол; ИЗА — изавуконазол; ИА — инвазивный аспергиллез; ИМ — инвазивный мукормикоз.

**Note.** Here and in tables 2, 4: VORI — voriconazole; ISA — isavuconazole; IA — invasive aspergillosis; IM — invasive mucormycosis.

Таблица 2. Смертность пациентов от всех причин на 84-й день  
Table 2. All-cause mortality at day 84

| Параметр<br>Parameter                                                                                                                                                                                                                          | Значение<br>Value | Источник<br>Reference |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Сценарии ВОРИ и ИЗА: пациенты с ИА<br>VORI and ISA scenarios: patients with IA                                                                                                                                                                 | 29,07 %           | [5]                   |
| Сценарий ВОРИ: недиагностированный/ошибочно идентифицированный как ИА ИМ (вне зависимости от переключения на 2-ю линию терапии)<br>VORI scenario: undiagnosed/misidentified as IA IM (regardless of switching to 2 <sup>nd</sup> line therapy) | 82,86 %           | [24]                  |
| Сценарий ИЗА: недиагностированный/ошибочно идентифицированный как ИА ИМ<br>ISA scenario: undiagnosed/misidentified as IA IM                                                                                                                    | 42,86 %           | [10]                  |

• у пациентов в сценарии ИЗА в случае недиагностированного/ошибочно идентифицированного как ИА ИМ одинаковая выживаемость как с переключением на 2-ю линию терапии, так и без него.  
Значения выживаемости пациентов на 84-й день терапии, использованные при моделировании, представлены в табл. 2.

Анализ затрат

В данном клинико-экономическом исследовании учтены затраты только на приобретение противогрибковых лекарственных средств. Режимы дозирования соответствовали режимам, указанным в инструкциях по медицинскому применению соответствующих препаратов. Произведен учет затрат на лекарственные препараты до излечения грибковой инфекции или смерти пациента. Использованы средневзвешенные цены лекарственных препаратов за 2024 г. по данным компании Headway (табл. 3).

Терапия вориконазолом или изавуконазолом в модели всегда начиналась с внутривенных форм с последующим переходом на пероральные формы.

Длительность 1-й линии терапии ИА без переключения на 2-ю в обоих сценариях составила 47,1 дня [37]. Длительность 1-й линии терапии недиагностированного/ошибочно идентифицированного как ИА ИМ без переключения на 2-ю линию в сценарии ИЗА составила 149 дней [41].

В случае рефрактерного течения инвазивного микоза (ИА, ошибочно идентифицированный как ИА ИМ) рассмотрены следующие сценарии.

1. Длительность 2-й линии терапии ИА (профиль пациента: ИА, резистентный к вориконазолу или изавуконазолу/клиническое подозрение на коинфекцию/недиагностированный мукормикоз в отсутствие истинной инфекции *Mucorales*) в обоих сценариях составила:

Таблица 3. Средневзвешенная стоимость лекарственных препаратов за 1 мг действующего вещества, руб.  
Table 3. Average weighted cost of drugs per 1 mg of active substance, RUB

| Лекарственный препарат<br>Medicinal product                                                  | Стоимость<br>Price |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Каспофунгин, внутривенная форма<br>Caspofungin, intravenous                                  | 142,22             |
| Вориконазол, пероральная форма<br>Voriconazole, oral                                         | 3,36               |
| Вориконазол, внутривенная форма<br>Voriconazole, intravenous                                 | 11,11              |
| Амфотерицин В (липосомальный), внутривенная форма<br>Amphotericin B (liposomal), intravenous | 308,95             |
| Позаконазол, пероральная форма<br>Posaconazole, oral                                         | 5,89               |
| Изавуконазол, пероральная форма<br>Isavuconazole, oral                                       | 44,03              |
| Изавуконазол, внутривенная форма<br>Isavuconazole, intravenous                               | 180,01             |

- АмВ (липосомальный) 5 мг/кг/сут — 21 день; позаконазол — 49 дней (суммарная длительность терапии — 70 дней);
- АмВ (липосомальный) в варианте монотерапии — 42 дня;
- вориконазол в комбинации с каспофунгином — 70 дней.

Для всех 3 опций согласно рекомендациям длительность терапии в случае прогрессирования ИА на фоне 1-й линии терапии азолами не определена, в текущей модели определена с допущениями, в том числе с учетом вероятности клинического предположения об инфекции, ассоциированной с *Mucorales* (предполагается истинное отсутствие последней), в случае перевода пациента на терапию с использованием АмВ [35].

2. Длительность 2-й линии терапии недиагностированного/ошибочно идентифицированного как ИА ИМ в обоих сценариях составила:

- АмВ (липосомальный) 5 мг/кг/сут — 28 дней; позаконазол — 107,8 дня (суммарная длительность терапии — 149 дней);
- АмВ (липосомальный) на весь курс 2-й линии терапии 5 мг/кг/сут — 50 дней (отсутствие возможности деэскалации терапии на позаконазол, отсутствие возможности терапевтического лекарственного мониторинга, наличие факторов риска недостижения целевой концентрации препарата);
- вориконазол в комбинации с каспофунгином с последующим быстрым (в течение 5 дней) переходом на терапию липосомальным АмВ 5 мг/кг/сут — 50 дней.

Длительность терапии определена на основании рекомендаций: не менее 21 дня стартовой терапии липидными формами АмВ с последующей возможностью деэскалации; 6–8 нед терапии ИМ [42, 43]. Указанные сроки и дозы препаратов являются допущением, так как длительность терапии и режим дозирования (вариабельность дозировок 5–10 мг/кг) не определены, в том числе в российских рекомендациях [44]. Ряд

авторов, оценивая фармакоэкономические аспекты применения изавуконазола в терапии ИМ по сравнению с липидными формами АмВ, допускают длительность терапии как изавуконазолом, так и липосомальным АмВ 149 дней [41]. Дополнительно проанализирован вариант модели, в котором длительность терапии недиагностированного/ошибочно идентифицированного как ИА ИМ липосомальным АмВ составила 149 дней как в сценарии ВОРИ, так и в сценарии ИЗА.

## Результаты

Расчетный размер целевой популяции в России составил 235 человек в год. Выживаемость пациентов на 84-й день составила 65,6 % ( $n = 154$ ) в сценарии ВОРИ и 69,6 % ( $n = 163$ ) в сценарии ИЗА; добавленная выживаемость в сценарии ИЗА составила 5,8 % ( $n = 9$ ) по сравнению со сценарием ВОРИ.

Стоимость терапии истинного ИА была выше при применении изавуконазола в 1-й линии терапии и составила в сценарии ВОРИ в среднем 997 813 руб.; в сценарии ИЗА — 1 105 071 руб.; разница — 107 257 руб. (10 %). Однако, если у пациента исходно имел место недиагностированный/ошибочно идентифицированный как ИА ИМ, то стоимость лекарственной терапии такого случая в сценарии ВОРИ составила 2 575 197 руб., в сценарии ИЗА — 1 478 073 руб.; разница — 1 097 124 руб. (42,6 %). В целом затраты на лекарственную терапию 1 пациента в сценарии ВОРИ составили 1 155 552 руб. (271 554 639 руб. на всю целевую популяцию); в сценарии ИЗА — 1 142 371 руб. (268 457 170 руб. на всю целевую популяцию). Таким образом, экономия при использовании изавуконазола по сравнению с вориконазолом в 1-й линии терапии вероятного ИА (с учетом вероятности недиагностированного/ошибочно идентифицированного как ИА ИМ около 10 %) на 1 пациента в среднем составила 13 181 руб. (1,1 %), или 3 097 468 руб. на всю целевую популяцию в России в год. Полные результаты анализа основной модели представлены в табл. 4.

Таблица 4. Результаты анализа основной модели

Table 4. Results of the main model analysis

| Сценарий<br>Scenario    | Выживаемость на 84-й день, %<br>Survival at day 84, % | Число выживших<br>Number of survivors | Стоимость лекарственной терапии на 1 пациента, руб.<br>Cost of drug therapy per patient, RUB | Стоимость лекарственной терапии на всю популяцию, руб.<br>Cost of drug therapy for total population, RUB | Стоимость терапии 1 пациента с истинным ИА, руб.<br>Cost of therapy for 1 patient with true IA, RUB | Стоимость терапии 1 пациента с недиагностированным ИМ, руб.<br>Cost of therapy for 1 patient with undiagnosed IM, RUB |
|-------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ВОРИ<br>VORI            | 65,6                                                  | 154                                   | 1 155 552                                                                                    | 271 554 639                                                                                              | 997 813                                                                                             | 2 575 197                                                                                                             |
| ИЗА<br>ISA              | 69,6                                                  | 163                                   | 1 142 371                                                                                    | 268 457 170                                                                                              | 1 105 071                                                                                           | 1 478 073                                                                                                             |
| Разница*<br>Difference* | 4,0                                                   | 9 (5,8 %)                             | –13 181 (–1,1 %)                                                                             | –3 097 468 (–1,1 %)                                                                                      | 107 257 (10,7 %)                                                                                    | –1 097 124 (–42,6 %)                                                                                                  |

\*Разница рассчитана как сценарий ИЗА – сценарий ВОРИ.

\*The difference is calculated as scenario ISA – scenario VORI.



Рис. 2. Диаграмма «торнадо» детерминистического анализа чувствительности. ВОРИ — вориконазол; ИЗА — изавуконазол; ИА — инвазивный аспергиллез; АмВ — амфотерицин В

Fig. 2. Tornado diagram of deterministic sensitivity analysis. VORI — voriconazole; ISA — isavuconazole; IA — invasive aspergillosis; AmB — amphotericin B

Результаты анализа чувствительности изображены на диаграмме «торнадо» (рис. 2). Представлены 10 параметров модели, изменения в которых на  $\pm 20\%$  от базовых значений наибольшим образом влияют на результат. Наибольшее влияние на разницу затрат оказывают параметры, отвечающие в том числе за расчет стоимости терапии АмВ в обоих сценариях: средняя масса тела пациента, длительность 2-й линии терапии истинного ИА АмВ (оба сценария); доля пациентов с истинным ИА, получающих 2-ю линию терапии (оба сценария); закупочная стоимость АмВ. Другим важным компонентом модели стала стоимость терапии изавуконазолом: значения закупочной стоимости препарата, а также длительности терапии.

При исследовании дополнительного варианта модели, в котором длительность монотерапии липосомальным АмВ недиагностированного/ошибочно идентифицированного как ИА ИМ составила 149 дней в обоих моделируемых сценариях, выявлено, что затраты на лекарственную терапию 1 пациента в сценарии ВОРИ составят 1 240 944 руб. (291 621 754 руб. на всю целевую популяцию); в сценарии ИЗА — 1 174 339 руб. (275 969 738 руб. на всю целевую популяцию). Таким образом, экономия средств при использовании сценария ИЗА по сравнению с ВОРИ в 1-й линии терапии на 1 пациента гипотетически составит 66 604 руб. (5,4 %) и 15 652 016 руб. на всю целевую популяцию в год. Стоимость терапии истинного ИА при этом неизменна в сравнении с предыдущей моделью, а стоимость лекарственной терапии недиагностированного/ошибочно идентифицированного как ИА ИМ в сценарии ВОРИ составит 3 429 116 руб., в сценарии ИЗА — 1 797 757 руб.; разница — 1 631 360 руб. (47,6 %).

Таким образом, основным компонентом стоимости в обоих сценариях терапии 1-й линии является стои-

мость терапии липосомальным АмВ, назначаемым во 2-й и последующих линиях терапии.

Даже при том, что в случае истинного ИА стоимость терапии изавуконазолом выше, чем вориконазолом, в целом экономия достигается за счет меньшей частоты применения липосомального АмВ при назначении изавуконазола в 1-й линии терапии. Так, в случае истинного ИА в сценарии ВОРИ у большего числа пациентов потребуется перевод на 2-ю линию терапии, включающую в том числе липосомальный АмВ, из-за недостижения целевой концентрации вориконазола. При недиагностированном/ошибочно идентифицированном как ИА ИМ в сценарии ВОРИ, в отличие от ИЗА, все пациенты будут переведены на 2-ю линию терапии, которая включает липосомальный АмВ, что также приведет к итоговому увеличению стоимости лечения.

### Обсуждение

В данном исследовании учтены только затраты на лекарственную терапию. При этом по данным регистрационных исследований изавуконазол имеет более благоприятный профиль безопасности, что также потенциально может снижать медицинские расходы, связанные с мониторингом и лечением нежелательных явлений, развивающихся в процессе терапии, в сценарии ИЗА по сравнению с ВОРИ.

Кроме того, принято консервативное допущение, что в отсутствие терапевтического лекарственного мониторинга вориконазола только у 20 % пациентов потребуются назначение препаратов 2-й линии терапии вследствие недостижения целевой концентрации, при этом в зарубежной литературе данные значения достигают около половины всех больных. Еще одним важным допущением модели является то, что в случае

истинного ИА терапия АмВ окажется одинаково эффективной как в группе пациентов с ИА, рефрактерным к азолам, так и в группе пациентов, у которых причиной неэффективности терапии явилось недостижение целевой концентрации вориконазола. При этом существует вероятность, что в обеих группах окажутся пациенты с возбудителями ИА, характеризующимися сниженной чувствительностью к АмВ (*Aspergillus terreus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*), что может потребовать эскалации дозы АмВ, комбинированной терапии и приведет к дальнейшему увеличению стоимости лечения.

При построении данной модели использованы зарубежные данные о выживаемости пациентов, а также назначении им 2-й линии терапии. Ограничением модели является отсутствие опубликованных данных о терапии резистентных форм ИА в реальной клинической практике в России. Мы воспользовались допущениями о длительности терапии на основании мнения клинических экспертов и зарубежной литературы. Для минимизации неопределенности в результатах моделирования, вызванных отсутствием такого рода данных, длительность терапии теми или иными лекарствен-

ными препаратами была принята одинаковой в обоих сценариях. Таким образом, результаты моделирования необходимо интерпретировать с осторожностью.

### Заключение

Для оптимизации терапии ИГИ у популяции пациентов высокого риска, экономии средств здравоохранения требуется проведение полноценной диагностики данных инфекций, направленной на идентификацию возбудителя, с использованием комплекса гистоморфологических, серологических, микологических, молекулярно-генетических методов, что позволит детально охарактеризовать каждого возбудителя и индивидуализировать терапию. До достижения широкой доступности данных методов в рутинной клинической практике оптимальной стратегией при терапии ИА у пациентов группы высокого риска представляется использование изавуконазола в 1-й линии терапии, что обеспечивает лучшую выживаемость по сравнению с вориконазолом (+5,8 % на 84-й день), более благоприятный профиль безопасности, а также требует меньших затрат на лекарственную терапию.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nganthavee V., Phutthasakda W., Atipas K. et al. High incidence of invasive fungal infection during acute myeloid leukemia treatment in a resource-limited country: clinical risk factors and treatment outcomes [published correction appears in Support Care Cancer 2019;27(9):3623]. Support Care Cancer 2019;27(9):3613–22. DOI: 10.1007/s00520-019-04720-5
- Клясова Г.А., Охмат В.А., Васильева В.А. и др. Инвазивные микозы у больных острыми лейкозами и у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования в России (RIFI). Гематология и трансфузиология 2016;61(1–S1):19. Klyasova G.A., Okhmat V.A., Vasilyeva V.A. et al. Invasive mycoses in patients with acute leukemia and in recipients of hematopoietic stem cells. Results of a multicenter prospective observational study in Russia (RIFI). Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2016;61(1–S1):19. (In Russ.).
- Zhang A., Johnson T., Abbott D. et al. Incidence of invasive fungal infections in patients with previously untreated acute myeloid leukemia receiving venetoclax and azacitidine. Open Forum Infect Dis 2022;9(10):ofac486. DOI: 10.1093/ofid/ofac486
- Wang S.T., Chou C.H., Chen T.T. et al. High rate of invasive fungal infections during early cycles of azacitidine for patients with acute myeloid leukemia. Front Cell Infect Microbiol 2022;12:1012334. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1012334
- Maertens J.A., Raad II, Marr K.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):760–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9
- Tissot F., Agrawal S., Pagano L. 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):433–44. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900
- Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikian-Akdagli S. et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect 2018;24(Suppl 1):e1–38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002
- Fadhel M., Patel S.V., Liu E. et al. Disseminated pulmonary with isolated muscular mucormycosis in an acute myeloid leukemia patient: a case report and literature review. Am J Case Rep 2019;20:1210–5. DOI: 10.12659/AJCR.916864
- Климко Н.Н., Хостелиди С.Н., Шадривова О.В. и др. Инвазивный мукормикоз у онкогематологических больных (результаты проспективного исследования). Онкогематология 2017;12(2):14–22. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-14-22 Klimko N.N., Khostelidi S.N., Shadrivova O.V. et al. Mucormycosis in oncohematology patients (results of the prospective study). Onkogematologiya = Oncohematology 2017;12(2):14–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-14-22
- Marty F.M., Ostrosky-Zeichner L., Cornely O.A. et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. Lancet Infect Dis 2016;16(7):828–37. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00071-2
- Malhotra S., Kumari R., Chauhan A.K. et al. Diagnostic value of galactomannan antigen test in serum and bronchoalveolar lavage fluid sample from suspected patients of invasive pulmonary aspergillosis. Indian J Pathol Microbiol 2021;64(4):732–4. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM\_985\_20
- Guegan H., Robert-Gangneux F., Camus C. et al. Improving the diagnosis of invasive aspergillosis by the detection of *Aspergillus* in broncho-alveolar lavage fluid: comparison of non-culture-based assays. J Infect 2018;76(2):196–205. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.11.011
- Шадривова О.В., Хостелиди С.Н., Шагдильева Е.В. и др. Мукормикоз и инвазивный аспергиллез у пациентов с онкогематологической патологией в России (результаты многоцентрового исследования). Проблемы медицинской микологии 2024;26(2):26–37. DOI: 10.24412/1999-6780-2024-2-26-37 Shadrivova O.V., Khostelidi S.N., Shagdileva E.V. et al. Mucormycosis and invasive aspergillosis in patients with oncohematological pathology in Russia (results of a multicenter study). Problemy meditsinskoy mikologii = Problems in Medical Mycology 2024;26(2):26–37. (In Russ.). DOI: 10.24412/1999-6780-2024-2-26-37

14. Маркелов В.В., Рогачева Ю.А., Попова М.О. и др. Инвазивный аспергиллез, обусловленный *Aspergillus non-fumigatus*, у взрослых пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Журнал инфектологии 2022;14(5):5–13. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-5-5-13
- Markelov V.V., Rogacheva Yu.A., Popova M.O. et al. Invasive aspergillosis caused by *Aspergillus non-fumigatus* after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Zhurnal infectologii = Journal Infectology 2022;14(5):5–13. (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-5-5-13
15. Wang Y., Zhang L., Zhou L. et al. Epidemiology, drug susceptibility, and clinical risk factors in patients with invasive aspergillosis. Front Public Health 2022;10:835092. DOI: 10.3389/fpubh.2022.835092
16. Son H.J., Song J.S., Choi S. et al. A comparison of histomorphologic diagnosis with culture and immunohistochemistry-based diagnosis of invasive aspergillosis and mucormycosis. Infect Dis (London) 2020;52(4):279–83. DOI: 10.1080/23744235.2020.1716063
17. Sangoi A.R., Rogers W.M., Longacre T.A. et al. Challenges and pitfalls of morphologic identification of fungal infections in histologic and cytologic specimens: a ten-year retrospective review at a single institution. Am J Clin Pathol 2009;131(3):364–75. DOI: 10.1309/AJCP99OOOZSNISCZ
18. Guarner J., Brandt M.E. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21<sup>st</sup> century. Clin Microbiol Rev 2011;24(2):247–80. DOI: 10.1128/CMR.00053-10
19. Klimko N., Khostelidi S., Shadrivova O. et al. Contrasts between mucormycosis and aspergillosis in oncohematological patients. Med Mycol 2019;57(Supplement\_2):S138–44. DOI: 10.1093/mmy/myy116
20. Alexander B.D., Lamoth F., Heussel C.P. et al. Guidance on imaging for invasive pulmonary aspergillosis and mucormycosis: from the imaging working group for the revision and update of the consensus definitions of fungal disease from the EORTC/MSGERC. Clin Infect Dis 2021;72(Suppl 2):S79–88. DOI: 10.1093/cid/ciaa1855
21. Lewis R.E., Stanzani M., Morana G., Sassi C. Radiology-based diagnosis of fungal pulmonary infections in high-risk hematology patients: are we making progress? Curr Opin Infect Dis 2023;36(4):250–6. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000937
22. Murray J., Lu Z.A., Miller K. et al. Dual disseminated aspergillosis and mucormycosis diagnosed at autopsy: a report of two cases of coinfection and a review of the literature. J Fungi (Basel) 2023;9(3):357. DOI: 10.3390/jof9030357
23. Шадринова О.В., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В. и др. Сочетание инвазивного аспергиллеза и мукормикоза у онкогематологических больных. Онкогематология 2017;12(4):8–17. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-4-8-17
- Shadrivova O.V., Khostelidi S.N., Borzova Yu.V. et al. Combination of invasive aspergillosis and mucormycosis in oncohematological patients. Onkogematologiya = Oncohematology 2017;12(4):8–17. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-4-8-17
24. Chamilos G., Lewis R.E., Kontoyiannis D.P. et al. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. Clin Infect Dis 2008;47(4):503–9. DOI: 10.1086/590004
25. Fakhim H., Badali H., Dannaoui E. et al. Trends in the prevalence of amphotericin B-resistance (AmBR) among clinical isolates of *Aspergillus* species. J Mycol Med 2022;32(4):101310. DOI: 10.1016/j.mycmed.2022.101310
26. De Francesco M.A. Drug-resistant *Aspergillus* spp.: a literature review of its resistance mechanisms and its prevalence in Europe. Pathogens 2023;12(11):1305. DOI: 10.3390/pathogens12111305
27. Клясова Г.А. Новые возможности терапии инвазивного аспергиллеза. Онкогематология 2021;16(4):31–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-31-39
- Klyasova G.A. Novel treatment possibilities of invasive aspergillosis. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(4):31–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-31-39
28. Imbert S., Portejoie L., Pfister E. et al. A multiplex PCR and DNA-sequencing workflow on serum for the diagnosis and species identification for invasive aspergillosis and mucormycosis. J Clin Microbiol 2023;61(1):e0140922. DOI: 10.1128/jcm.01409-22
29. Li X., Hu Q., Xu T. Associated factors with voriconazole plasma concentration: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2024;15:1368274. DOI: 10.3389/fphar.2024.1368274
30. Danion F., Jullien V., Rouzaud C. et al. Is it time for systematic voriconazole pharmacogenomic investigation for central nervous system aspergillosis? Antimicrob Agents Chemother 2018;62(9):e00705–18. DOI: 10.1128/AAC.00705-18
31. Mirzaev K.B., Zelenskaya E.M., Barbarash O.L. et al. CYP2C19 polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome. Pharmacogenomics Pers Med 2017;10:107–14. DOI: 10.2147/PGPM.S126305
32. Moriyama B., Obeng A.O., Barbarino J. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy. Clin Pharmacol Ther 2017;102(1):45–51. DOI: 10.1002/cpt.953
33. Blanco-Dorado S., Maroñas O., Latorre-Pellicer A. Impact of CYP2C19 genotype and drug interactions on voriconazole plasma concentrations: a Spain pharmacogenetic-pharmacokinetic prospective multicenter study. Pharmacotherapy 2020;40(1):17–25. DOI: 10.1002/phar.2351
34. Kaindl T., Andes D., Engelhardt M. et al. Variability and exposure-response relationships of isavuconazole plasma concentrations in the Phase 3 SECURE trial of patients with invasive mould diseases. J Antimicrob Chemother 2019;74(3):761–7. DOI: 10.1093/jac/dky463
35. Vergidis P., Sendi P., Alkhateeb H.B., Nguyen M.H. How do I manage refractory invasive pulmonary aspergillosis. Clin Microbiol Infect 2024;30(6):755–61. DOI: 10.1016/j.cmi.2024.01.015
36. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A. 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):1367–76. DOI: 10.1093/cid/ciz1008
37. Floros L., Pagliuca A., Taie A.A. et al. The cost-effectiveness of isavuconazole compared to the standard of care in the treatment of patients with invasive fungal infection prior to differential pathogen diagnosis in the United Kingdom. J Med Econ 2020;23(1):86–97. DOI: 10.1080/13696998.2019.1638789
38. Floros L., Kuessner D., Posthumus J. et al. Cost-effectiveness analysis of isavuconazole versus voriconazole for the treatment of patients with possible invasive aspergillosis in Sweden. BMC Infect Dis 2019;19(1):134. DOI: 10.1186/s12879-019-3683-2
39. Maertens J.A., Girmenia C., Brüggemann R.J. et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. J Antimicrob Chemother 2018;73(12):3221–30. DOI: 10.1093/jac/dky286
40. Vallejo C., Jarque I., Fortun J. et al. IFISTATEGY: Spanish national survey of invasive fungal infection in hemato-oncologic patients. J Fungi 2023;9(6):628. DOI: 10.3390/jof9060628
41. Naser A., Bilbisi M., Mousa R. EE487 cost-effectiveness analysis of isavuconazole versus liposomal amphotericin for the treatment of invasive mucormycosis in Jordan. Value in Health 2023;26(12):S145.
42. Alqarihi A., Kontoyiannis D.P., Ibrahim A.S. Mucormycosis in 2023: an update on pathogenesis and management. Front Cell Infect Microbiol 2023;13:1254919. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1254919
43. Petrikos G.L. Lipid formulations of amphotericin B as first line treatment of zygomycosis. Clin Microbiol Infect 2009;15 Suppl 5: 87–92. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02987.x
44. Попова М.О., Рогачева Ю.А. Мукормикоз: современные возможности диагностики и лечения, существующие проблемы и новые тенденции в терапии. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2021;23(3):226–38. DOI: 10.36488/cmasc.2021.3.226-238
- Popova M.O., Rogacheva Yu.A. Mucormycosis: modern diagnostics and treatment, existing problems and new trends in antifungal therapy. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2021;23(3):226–38. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmasc.2021.3.226-238

#### Вклад авторов

Ю.С. Осипов, А.А. Антонов: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста, окончательное одобрение статьи;

В.В. Иванов, Г.Н. Салогуб: разработка концепции исследования, окончательное одобрение статьи.

#### Authors' contributions

Yu.S. Osipov, A.A. Antonov: concept and design development, review of publications on the article topic, data analysis, article writing, final article approval;

V.V. Ivanov, G.N. Salogub: concept development, final article approval.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.С. Осипов / Yu.S. Osipov: <https://orcid.org/0000-0002-9709-380X>

А.А. Антонов / A.A. Antonov: <https://orcid.org/0000-0003-2084-4545>

В.В. Иванов / V.V. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-1536-9313>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.