

А.М. Бондаренко

КРИПТОКОКОВИЙ МЕНІНГІТ - ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ (частина I)*

Центр діагностики і лікування інфекційних хвороб, м. Кривий Ріг

Проведений ретельний аналіз етіотропної терапії криптококового менінгіту. Показана необхідність повного перегляду старого вітчизняного клінічного протоколу з лікування криптококового менінгіту та внесення до нього істотних коректив відповідно до даних сучасних і перспективних досліджень. Етіотропна терапія криптококового менінгіту вимагає сьогодні забезпечення максимальної ефективності та безпеки. Показано, що вирішення цього завдання можливо досягти при: динамічному визначенні рівня антимікотичу в лікворі та сироватці крові хворого; динамічному визначенні чутливості криптококів до антимікотиків; ретельному доборі антимікотиків, їхніх комбінацій, доз і режимів введення; врахуванні можливих лікарських взаємодій при комбінуванні антимікотиків, а також їх взаємодії з іншими, особливо антиретровірусними, препаратами.

Ключові слова: криптококовий менінгіт, лікування.

Швидкі темпи еволюції мікросвіту збудників інфекційних хвороб цілком з'ясовні і зрозумілі. У першу чергу, це пов'язане із украй високими можливостями мікроорганізмів до відтворення, їх високою генетичною мінливістю, у тому числі вже багато років стимульованою людиною у вигляді широкого використання антимікробних препаратів, а також генно-інженерними технологіями, які привели до створення нових біологічних об'єктів мікросвіту у вигляді ген-модифікованих організмів. Особливо активний цей процес відносно створення нових конструкцій вірусів, ген-модифікованих бактерій і грибів, що природно і закономірно різко прискорює темпи природної еволюції мікросвіту фактично при його штучній стимуляції людиною. З врахуванням того, що сьогодні процес цієї штучної еволюції фактично безконтрольний, а мікроорганізми мають необмежені можливості передачі генетичної інформації як усередині виду, так і між різними видами мікроорганізмів, особливо при генному переносі конструкціями вірусних «векторів», цілком

зрозумілі та з'ясовні механізми формування нових і прогресивна еволюція вже існуючих у мікроорганізмів факторів резистентності, патогенності, а також різкий ріст вірулентності багатьох збудників інфекцій.

Якщо високий темп еволюції мікросвіту можливо пояснити, то людина не має таких високих репродуктивних можливостей і може давати потомство тільки в межах 20-30 років. За кілька десятків років людство може дати всього лише 2-4 покоління потомства, але цього недостатньо для внутрішньовидових еволюційних змін на генетичному рівні. У той же час слід особливо вказати, що еволюція клініки інфекційних хвороб не може бути пояснена тільки еволюцією збудників інфекцій; еволюційні зміни з боку людини також повинні бути обов'язковою умовою такого процесу. На перший погляд, це звучить химерно – еволюційні процеси у людини протягом усього лише декількох десятиліть?! Але це протиріччя все ж таки можна перебороти. По-перше, ми не реєструємо видимих фенотипових змін. Але це абсолютно не значить, що відсутні «невидимі» глибинні зміни. У даному зв'язку слід також особливо вказати на те, що 40 % нашого людського генома не є «людським», а є привнесеним у процесі розвитку людини як біологічного виду ззовні при закономірній «природній» вірусній інвазії в процесі багатьох сотень тисяч і мільйонів років. Але яке це має відношення до нашої проблеми еволюції на непорівняному з величезним попереднім періодом тимчасовому відрізку всього лише в кілька десятків років? Знову фантастика? Ні, і цьому є цілком наукове пояснення. Вже давно повністю розшифрований геном людини. Також відомо й число генів у нашому геномі, що становить близько 30 тис. Але не вирішене найголовніше питання – як ці гени функціонують і, найголовніше, як вони взаємодіють один з одним! Можна заперечити, що вже багато чого відомо. Але це тільки гадана повнота інформації, а отримані знання досить фрагментарні, ще дуже далекі від значимої вірогідності та нерідко суперечливі. Але якщо з повнотою даних про окремі гени ще можна погодитися, то процеси і механізми міжгенної взаємодії сьогодні ще «таємниця за сімома печатками». Фрагментарне секвенування геному людини сьогодні вже

* продовження у № 3'2015.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

цілком доступно. Однак складне і дороге секвенування вже повним ходом заміщується значно простішою, дешевшою, вже широко розповсюдженою і навіть рутинною полімеразною ланцюговою реакцією (ПЛР). Відбувається активне й лавиноподібне нагромадження даних про наш геном, що свідчить про високі темпи накопичення різних, у тому числі й стійких, мутацій. Але в той же час порівняно з «масою» генома їх рівень мізерно малий і не може пояснити на сьогодні зміну взаємодії людини зі збудниками інфекцій, пов'язану саме з еволюцією людини як біологічного об'єкта. Знову глухий кут? Ні. І це можна пояснити, якщо спиратися не на структурні зміни в геномі, а на змінену взаємодію генів, а отже і їх змінене функціонування і фенотипові прояви. Фактично розглянута еволюція це не структурна еволюція нашого генома, а еволюція міжгенної взаємодії, а отже еволюція саме функціонування генома. Результат імуноактивного впливу навколишнього середовища протягом декількох десятиліть уже успадковується людиною й передається нащадкам і саме порушення імунного гомеостазу людини, які пов'язані зі зміненою наслідуваною міжгенною взаємодією усередині її генома й пояснюють, поряд з еволюцією збудників, еволюцію патогенезу і клініки сучасних інфекційних хвороб.

Як ілюстрацію можна навести те, що вже став природним і закономірним процес заміни ери бактерійних інфекцій на еру вірусних хвороб, до якої поступово, але неухильно приєднуються локальні та все частіше системні і генералізовані мікози. Найбільш демонстративним прикладом такої еволюції може бути системний криптококоз і один з його клінічних варіантів – криптококовий менінгіт.

Відомо, що мікози, особливо системні, не виникають в осіб з напруженим імунітетом, тому що більшість збудників цих мікозів досить поширені в навколишньому середовищі, можуть вільно рости, розмножуватися та зберігатися поза організмом людини. Для патологічного процесу, викликаного збудником мікозу, основною умовою розвитку захворювання є наявність у сприйнятливого організму (людини) імунодефіциту. Так, ще наприкінці 90-х років XX століття криптококоз у вигляді криптококового менінгіту діагностували винятково у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, і саме властиво у стадії СНІДу, а отже за наявності суттєвої імунної недостатності [1, 2]. Саме із цієї причини криптококовий менінгіт був маркерною інфекцією СНІДу. Але вже наприкінці XX століття захворювання на криптококовий менінгіт почало реєструватися і у хворих, не інфікованих ВІЛ та без явних клінічних ознак імунодефіциту. За останні 15 років ріст рівня захворюваності криптококовим менінгітом у пацієнтів без ВІЛ-інфекції значно збільшився та продовжує неухильно рости [1-3]. Слід особливо вказати,

що багаторазові комплексні дослідження на наявність у цій групі хворих інфікування ВІЛ не виявило в них ВІЛ-інфекції. Отже, криптококоз виникав у них за наявності обов'язкової для розвитку даного захворювання імуносупресії, але не пов'язаної з ВІЛ. Необхідно також відзначити й еволюцію криптококів, яка проявляється сьогодні в істотному збільшенні рівня їх резистентності до етіотропних препаратів, а також здатністю ефективно долати імунний бар'єр людини [1-3].

Поки це ще тенденція, але процес поширення мікозів, схильних до генералізації зі системними проявами, на жаль, вже почався. Найбільш показовим прикладом таких системних мікозів сьогодні є криптококоз, який уже перейшов з розряду маркерної інфекції у пацієнтів зі СНІДом у групу клінічно здорових імунокомпетентних осіб без ВІЛ-інфекції. Як було зазначено вище, однією з основних причин появи і росту захворюваності криптококовим менінгітом у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, є масове зниження імунорезистентності в людській популяції. Ця причина, а також те, що за два десятиліття змінилися властивості збудників криптококів зробили криптококовий менінгіт однією з актуальних проблем сучасної інфектології. І якщо діагностика криптококозу, що спирається на сучасну лабораторну базу, сьогодні не представляє особливих складностей, то етіотропне лікування цього мікозу досить складне і має неухильну тенденцію до зниження ефективності. Тому основним завданням цієї публікації є **аналіз проблеми етіотропної терапії криптококового менінгіту та пошук шляхів підвищення її ефективності, використання арсенал уже існуючих антимікотиків.**

Збудники криптококозу широко поширені у природі. Найчастіше криптококи є у фекаліях птахів (в основному голубів), ґрунті, гнилій деревині, домашньому пилю, на слизовій ротової і носової порожнини свійських тварин (через контакт із ґрунтом). Основними збудниками криптококозу є дріжджоподібні гриби з виду базидоміцетів – *Cryptococcus neoformans*, значно рідше – *C. gattii*, *C. albidus* і *C. laurentii*. *C. neoformans* має три серотипи (А – *C. neoformans* var. *grubii*, D – *C. neoformans* var. *neoformans* і гібридний – AD). *C. gattii* має два серотипи (В і С). Найчастіше зустрічаються 8 основних генотипів криптококів – VNI і VNII (var. *grubii*, серотип А), VNIV (var. *neoformans*, серотип D), VNIII (серотип AD), VGI, VGII, VGIII, VGIV (*C. gattii*, серотипи В і С) [1-4].

Етіотропне лікування криптококового менінгіту, як і будь-якої генералізованої інфекції грибкової етіології, досить складне, вимагає індивідуального добору антимікотиків, їх дози та режимів введення. Особливе й провідне значення, що визначає ефективність терапії при даній патології, мають: 1 – **здатність проникнення етіотропного препарату через гематоенцефа-**

лічний бар'єр (ГЕБ); і 2 - **чутливість збудника до цього препарату**. Незважаючи на те, що обидва ці показники формально незалежні один від одного, вони тісно взаємозалежні. Саме вони інтегрально визначають необхідну ефективну пригнічуючу концентрацію антимікробного препарату в лікворі хворого. Як правило, чутливість мікроорганізмів до антимікробного препарату найчастіше визначають у вигляді показника – МІК-90 або МІК-100 (мінімальна концентрація препарату, яка пригнічує (інгібує) розмноження та ріст відповідно 90 або 100 % мікроорганізмів у їх культурі і визначається звичайно в мкг/мл). Тому для проведення ефективної етіотропної терапії криптококового менінгіту концентрація антимікотика в лікворі пацієнта повинна бути не нижче МІК-90 (оптимально МІК-100). Однак слід особливо вказати, що досягнення необхідної концентрації антимікотика в лікворі визначається саме його здатністю проникнення через ГЕБ. На практиці використовується похідна від цієї величини – **вміст препарату в лікворі, виражений у відсотковому відношенні від його рівня в сироватці крові**. Як правило, вміст антимікробних препаратів у лікворі суттєво нижче їх рівня в крові і при використанні середньотерапевтичних доз етіотропних препаратів цей показник у лікворі найчастіше не досягає навіть МІК-90. Суттєво вплинути на проникність ГЕБ навіть при сучасному фармакологічному рівні медицини сьогодні ми ще не можемо. Тому для досягнення в лікворі необхідної МІК препарату реально маємо всього лише два шляхи: введення препарату безпосередньо в ліквор або збільшення його введеної дози – як разової, так і добової. Перший шлях передбачає два досить прості способи введення етіотропних засобів – безпосередньо в субарахноїдальний простір (ендолюмбальне введення при люмбальній пункції) або в шлуночки мозку (другий можливий тільки у дітей до 1 року життя з незарослим джерельцем). Практично такі способи введення дозволяють механічно внести етіотропний препарат саме у вогнище інфекції (у значно меншій дозі, ніж при системному введенні), що теоретично дозволяє створити високі концентрації препаратів у вогнищі, які значно перевищують МІК для збудників менінгоенцефалітів. Також теоретичною перевагою такого введення є відмова від системного введення високих доз етіотропних препаратів, що дозволяють подолати ГЕБ, а отже уникнути високодозової токсичності у вигляді серйозних побічних ефектів і тяжких ускладнень при системному введенні етіотропних засобів. Дійсно, теоретичні переваги цього способу введення незаперечні. Однак на практиці ефективність цього способу введення не була підтверджена. Слід особливо зазначити, що даний метод протягом декількох десятиліть неодноразово використовувався в терапії менінгоенцефалітів різної етіології,

у тому числі і при криптококовому менінгіті [5, 6], однак реальної і головне доведеної ефективності порівняно з в/м або в/в введенням етіотропних засобів не показав. І сьогодні дослідники періодично вертаються до даного методу терапії, знову описують його переваги та більш високу ефективність порівняно із системним введенням етіотропних препаратів [7, 8], але за показником смертності хворих реальних, вірогідних і головне значимих відмінностей між цими шляхами введення немає. Причина повернення до таких спроб цілком з'ясовна – низька та така, що прогресивно знижується, ефективність етіотропної терапії криптококового менінгіту, особливо в групі хворих з імунodefіцитами, що пов'язано з високою та зростаючою вірулентністю і резистентністю збудника до етіотропних препаратів і у зв'язку із цим необхідністю використання високих, а отже, вже токсичних доз антимікотиків.

Дійсно, з ростом рівня МІК збудника ми відповідно змушені створювати в лікворі хворого на менінгоенцефаліт досить високі концентрації етіотропного препарату, що з урахуванням низької і вибіркової проникності ГЕБ змушує лікаря збільшувати системну дозу препарату – як разову, так і добову. Але при практичному використанні прямого введення доводиться розчаровуватися в кінцевій низькій клінічній ефективності такого способу лікування. У першу чергу, це пов'язане з нерівномірним розподілом фармакологічного препарату при його безпосередньому введенні в ліквор. Високі концентрації препарату залишаються високими фактично тільки в місці введення, а швидкого і головне рівномірного його розподілу в лікворі не відбувається [5, 6]. Не останню роль у хворих на менінгіти і менінгоенцефаліти в цьому відіграє порушення ліквородинаміки. Але все-таки головною причиною відсутності вільної й динамічної дифузії препарату в лікворі при прямому його введенні у поперековий відділ лікворного обсягу є особливість ліквороутворення і ліквородинаміки. Дослідниками було показано, що при ендолумбальному введенні препаратів (радіоактивних ізотопів) у ліквор 80-90 % введеної дози препарату всмоктується у венозну систему мозку саме в місці введення (у люмбальному відділі) [5, 9]. Фактично основна частина введеного в ліквор препарату не розподіляється по всьому обсягу ліквору, а залишається «на місці» і відразу абсорбується у венозну систему ЦНС, а потім виводиться в системний кровообіг. У даній ситуації найбільш ефективним зі способів «прямого» введення препаратів у ліквор, можливо, буде тільки введення в шлуночки мозку. Але, навіть незважаючи на крайню технічну складність цього способу, він також вкрай травматичний для мозку, тому що його проведення можливе тільки з певною травматизацією властиво структур головного мозку, що неприйнятно

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

навіть із урахуванням такого фактора як «виправданий ризик» і «життєва необхідність».

Не слід також забувати і про можливий прямий токсичний вплив етіотропних препаратів на різні відділи ЦНС. У першу чергу це стосується використання нових, вже відомих етіотропних препаратів, які раніше ніколи не вводилися безпосередньо в ліквор. Широко відомим прикладом розвитку серйозних і навіть фатальних ускладнень при прямій дії етіотропних препаратів на ЦНС є введення в ліквор препаратів групи пеніцилінів (властиво пеніциліну і його напівсинтетичних препаратів) [5, 6]. При їх введенні у пацієнтів виникав тяжкий і фактично неконтрольований судомний синдром і нерідко анафілактичні реакції.

Виходячи з наведеного вище, на жаль, доводиться визнати, що сьогодні, незважаючи на всю теоретичну привабливість і очікуваний теоретичний клінічний ефект, пряме введення етіотропних препаратів у ліквор з використанням існуючих способів введення – фактично не-ефективне. Однак не можна вважати, що метод «прямої доставки» (не введення, а саме «доставки»!) препаратів безпосередньо в ліквор не безперспективний, тому що можливо в недалекому майбутньому з'являться нові способи й методи доставки, які врахують всі особливості ліквородинаміки, дозволять уникнути прямого токсичного впливу етіотропних препаратів на ЦНС і дозволять досягти необхідної кінцевої концентрації препарату і його розподілу у лікворі.

У даній ситуації слід вказати, що як інтегративну альтернативу, що поєднує переваги системного і безпосереднього введення антимікотиків в ліквор, можна використовувати внутрішньоартеріальне введення препаратів у судини, що живлять головний мозок (зазвичай в сонні артерії) [10, 11]. Теоретично це дозволяє здійснити фактично «пряме» введення антимікотиків у ліквор у вигляді прямої доставки етіотропних засобів у високій дозі до ГЕБ, що дозволяє одночасно суттєво підвищити кількість перенесеного через ГЕБ препарату й отже, збільшити його концентрацію в лікворі, а також дає можливість доставки препарату по живильних артеріальних судинах в усі без обмеження ділянки мозку та спинномозкові оболонки. Крім цього, таке «локальне» введення, також теоретично, дозволяє уникнути високих і вкрай високих системних, а отже токсичних, доз етіотропних препаратів порівняно зі звичайним їх системним введенням. Таким чином, ми маємо можливість ввести відносно невелику дозу етіотропного препарату, створивши тим самим локально його високу концентрацію. Слід зазначити, що такі дослідницькі роботи вже були проведені [10, 11], але широкого використання в клінічній практиці сьогодні ще не знайшли, що в першу чергу пов'язане з технічною складністю в/артеріального введення пре-

паратів, яке вимагає від фахівця високої кваліфікації, а найголовніше – маніпуляція на магістральних артеріях, що живлять мозок, досить часто має серйозні та навіть фатальні ускладнення [10, 11]. Нерідко це пов'язане із прямою механічною дією на багато іннервованій внутрішній шар артерій при маніпуляціях на магістральних судинах, а також з прямим фармакологічним впливом препаратів, що вводяться, на ендотеліальний шар, що нерідко закінчується некорегуємим стійким спазмом з порушенням кровообігу в басейні даної артерії.

Таким чином, виходячи з наведених вище даних, оптимальним, найбільш ефективним і безпечним шляхом введення антимікотиків при криптококовому менінгіті залишається внутрішньовенне введення. Тепер необхідно розглянути питання про вибір етіотропних препаратів, їх дози та режимів введення з обов'язковим обліком токсичності антимікотиків.

Загальновідомо, що більшість системних і генералізованих мікозів, як правило, вимагає використання високих доз й тривалого, а у випадку ВІЛ-інфікованих хворих – довічного застосування етіотропних препаратів [1-4, 12-14]. У даному зв'язку необхідно одночасно розв'язати кілька проблем – **адекватно підібрати етіотропні препарати, їх комбінації та необхідні дози антимікотиків з урахуванням чутливості збудника мікозу (МІК-90, МІК-100); оптимізувати дозу антимікотика з урахуванням реальної його проникності для ГЕБ; оптимізувати дозу введення антимікотиків, не перевищивши максимально можливу, нерідко індивідуально «стерпну» дозу; підібрати оптимальну комбінацію антимікотиків, якщо буде потреба одночасного використання декількох препаратів; мінімізувати токсичні ефекти етіотропної терапії мікозу.**

Сьогодні етіотропна терапія криптококозу регламентована чинним наказом МОЗ України № 182 від 13.04.2007 «Про затвердження Клінічних протоколів», додаток «Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків» [13]. Якщо багато з існуючих сьогодні вітчизняних галузевих стандартів у сфері інфектології формальні та неспроможні, то дані наведеного протоколу з лікування криптококового менінгіту досить конкретні і повноцінно відбивають перелік, дози та режими введення необхідних антимікотиків.

Етіотропна терапія криптококового менінгіту включає 3 основні етапи: **1 – початковий, або ініціальний; 2 – закріплюючий і 3 – підтримуючий, протирецидивний або профілактичний.** Нижче наведені дані вітчизняного протоколу, що має істотні відмінності від аналогічних закордонних протоколів (табл. 1).

Таблиця 1

Етіотропне лікування криптококозу (вітчизняний протокол)

Терапія першої лінії

Препарат	Разова доза	Частота	Шлях введення	Тривалість
Амфотерицин В	0,7-1,0 мг/кг	1 раз на добу	в/в	14 днів
Плюс				
5-флуцитозин	25 мг/кг	4 рази на добу	в/в	14 днів
Далі				
Флуконазол	400 мг	1 раз на добу	перорально	не менше 10 тижнів
Далі				
Флуконазол	200 мг	1 раз на добу	перорально	Тривало

Терапія другої лінії

Амфотерицин В	0,7-1,0 мг/кг	1 раз на добу	в/в	6-10 тижнів
Плюс				
5-флуцитозин	25 мг/кг	4 рази на добу	в/в	6-10 тижнів
Далі				
Флуконазол	200 мг	1 раз на добу	перорально	Тривало
Або				
Амфотерицин В	0,7-1,0 мг/кг	1 раз на добу	в/в	6-10 тижнів
Далі				
Флуконазол	400-800 мг	1 раз на добу	перорально	10-12 тижнів
Далі				
Флуконазол	200 мг	1 раз на добу	перорально	Тривало

Після закінчення курсу первинної терапії хворим з ВІЛ-інфекцією проводять згідно з вітчизняним протоколом фактично довічну безперервну хіміопрофілактику флуконазолом по 200-400 мг/день або ітраконазолом по 200 мг 2 рази на день. Відразу слід особливо вказати, що *етіотропна терапія криптококового менінгіту антимікотиками, їх дози і режими введення в нашій країні практично однакові як у хворих на ВІЛ/СНІД, так і в імунокомпетентних пацієнтів без ВІЛ-інфекції та регламентовані наведеним вище клінічним протоколом!*

Однак мають місце відмінності в проведенні етапу підтримуючої або профілактичної терапії. Крім цього, необхідно особливо вказати, що сучасні нові закордонні клінічні протоколи (табл. 2-4) не рекомендують використання ітраконазолу як протирецидивний засіб, тому що на практиці флуконазол виявився більш ефективним препаратом [1-4, 12, 14]. Додатково закордонний протокол рекомендує: обов'язково враховувати фармакологічну взаємодію використовуваних антимікотиків між собою; із препаратами антиретровірусної терапії та іншими антимікробними препаратами, тому що ця взаємодія вкрай складна і може давати непередбачений ефект; контролювати сироватковий рівень флуцитозину, який для проведення ефективної етіотропної терапії повинен перебувати в інтервалі 30-80 мкг/мл; проводити динамічний контроль біохімічних показників функції печінки, нирок і кісткового мозку (гемограма); обов'язково

корегувати дози препаратів і зміну антимікотика при виникненні ускладнень терапії (у першу чергу ниркової недостатності); регламентувати однаковий підхід до терапії криптококової інфекції, незалежно від різновиду збудника (*C. neoformans*, *C. gattii* і ін.); відмовитися в терапії криптококового менінгіту від застосування кортикостероїдів і маніту у зв'язку з їх неефективністю у відношенні зниження підвищеного внутрішньочерепного тиску.

1-й етап (початкова терапія) проводиться не менше 2 тиж.

2-й етап (закріплююча терапія) проводиться не менше 8 тиж. Починається тільки після успішної початкової терапії (за наявності значного клінічного ефекту та санації ліквору (негативний посів) від криптококів).

3-й етап (протирецидивна терапія) проводиться не менше 8 тиж.

Критерії припинення профілактичного етапу лікування криптококового менінгіту:

- відсутність клінічних ознак рецидиву;
- підвищення рівня CD4 ≥ 100 клітин/мкл;
- невизначуваний (РНК ВІЛ менше 25 копій/мл) рівень вірусного навантаження по ВІЛ протягом не менше 3 місяців;
- проведення профілактичної терапії азольними антимікотиками не менше 1 року.

Таблиця 2

Етіотропне лікування криптококозу (закордонний протокол)

1-й етап (початкова терапія) не менше 2 тиж.	Пріоритетний або кращий	Ліпосомальний амфотерицин В (L-AMB) 3-4 мг/кг/добу в/в щодня + флуцитозин 25 мг/кг всередину 4 рази в день щодня (AI) (доза флуцитозину повинна бути скоректована при нирковій недостатності)
	Альтернативні	<ul style="list-style-type: none"> Ліпідний комплекс амфотерицину В (ABLC) 5 мг/кг/добу в/в щодня + флуцитозин 25 мг/кг всередину 4 рази на день щодня (BII) Амфотерицин В (дезоксихолат – «простий») 0,7-1,0 мг/кг/добу в/в щодня + флуцитозин 25 мг/кг всередину 4 рази на день щодня (AI) Ліпосомальний амфотерицин В (L-AMB) 3-4 мг/кг/добу в/в щодня + флуконазол 800 мг/добу всередину або в/в щодня (BIII) Амфотерицин В (дезоксихолат – «простий») 0,7-1,0 мг/кг/добу в/в щодня + флуконазол 800 мг/добу всередину або в/в щодня (BI) Ліпосомальний амфотерицин В (L-AMB) 3-4 мг/кг/добу в/в щодня (BII) Флуконазол 400-800 мг/добу всередину або в/в щодня флуцитозин 25 мг/кг всередину 4 рази на день щодня (BII) Флуконазол у дозі 1200 мг/добу всередину або в/в щодня (CII)
2-й етап	Пріоритетний або кращий	Флуконазол у дозі 400 мг/добу всередину або в/в щодня (AI)
	Альтернативні	Ітраконазол у дозі 200 мг/добу всередину щодня (CI)
3-й етап	Пріоритетний або кращий	Флуконазол у дозі 200 мг/добу всередину щодня (AI)

Примітка: у дужках (AI, BII, CI) зазначені клінічні категорії ВІЛ-інфекції

«Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-infected Adults and Adolescents», 2014.

Таблиця 3

Етіотропне лікування криптококового менінгіту у ВІЛ-негативних хворих

Початковий і закріплюючий етапи терапії	
1-й варіант	Початковий етап терапії 2-4 тижня: Амфотерицин В (дезоксихолат – «простий») у дозі 0,5-1,0 мг/кг/добу в/в щодня + флуцитозин 25 мг/кг всередину 4 рази в день щодня. Далі закріплюючий етап терапії 8-10 тижнів: Флуконазол у дозі 400 мг/добу всередину або в/в щодня.
2-й варіант	Початкова та закріплююча терапія 6-10 тижнів: Амфотерицин В (дезоксихолат – «простий») у дозі 0,5-1,0 мг/кг/добу в/в щодня + флуцитозин 25 мг/кг всередину 4 рази в день щодня. У випадку непереносності амфотерицину можна використовувати ліпід-асоційовані форми амфотерицину В: ліпосомальний – L-AMB по 3-6 мг/кг/добу в/в щодня або ліпідний комплекс амфотерицину В – ABLC по 5 мг/кг/добу в/в також щодня
Протирецидивна терапія	
Флуконазол у дозі 200-800 мг/добу всередину щодня – проводиться не менш 6 місяців у пацієнтів з імуносупресією (наприклад, після трансплантації органів)	

Необхідно вказати, що існують і інші схеми етіотропної терапії криптококового менінгіту, трохи відмінні стосовно до терапії хворих, не інфікованих ВІЛ [15-20], і пацієнтів з ВІЛ-інфекцією [15, 18-30] (табл. 3, 4).

Аналізуючи дані наведених офіційних клінічних протоколів і різних схем терапії криптококового менінгіту, можна перекоонатися, що більшою мірою вони в основному збігаються – як у переліку використовуваних антимікотиків, так і в режимах їх застосування. Але все-таки є й істотні відмінності. Так, у закордонному протоколі визначені чіткі критерії переходу від одного до іншого

етапу при проведенні етіотропної терапії, а також, що вкрай важливо, надані критерії можливого скасування протирецидивної терапії, що фактично відсутнє у вітчизняному протоколі. Також істотною відмінністю є те, що закордонний протокол віддає перевагу і пріоритет використанню в стартовій терапії ліпід-асоційованим формам амфотерицину В (його ліпосомальній формі), а також те, що у протоколі кожний з можливих варіантів терапії на кожному з етапів може бути рекомендований до застосування до конкретної клінічної категорії пацієнтів з ВІЛ-інфекцією.

Етіотропне лікування криптококового менінгіту у ВІЛ-інфікованих хворих

Початковий і закріплюючий етапи терапії
<p>Варіанти терапії</p> <ul style="list-style-type: none"> Початковий етап терапії 2 тиж.: <i>амфотерицин В</i> (дезоксихолат – «простий») 0,5-1,0 мг/кг/добу в/в щодня + <i>флуцитозин</i> 25 мг/кг всередину 4 рази на день щодня. Далі закріплюючий етап терапії 8-12 тиж.: <i>флуконазол</i> 400 мг/добу всередину або в/в щодня. Як альтернатива флуконазол може бути замінений <i>ітраконазолом</i> 400 мг/добу всередину. Початкова і закріплююча терапія 4-6 тиж.: <i>амфотерицин В</i> (дезоксихолат – «простий») 0,5-1,0 мг/кг/добу в/в щодня. Початкова і закріплююча терапія 8 тиж.: <i>амфотерицин В</i> (дезоксихолат – «простий») 0,5-1,0 мг/кг/добу в/в щодня + <i>флуконазол</i> 800 мг/добу щодня. У випадку непереносності амфотерицину можна використовувати <i>ліпід-асоційовані форми амфотерицину В</i>: ліпосомальний – L-AMB по 3-6 мг/кг/добу в/в щодня або ліпідний комплекс амфотерицину В – ABLC по 5 мг/кг/добу в/в також щодня. Початкова і закріплююча терапія 10 тиж.: <i>флуконазол</i> 400 мг/добу щодня + <i>флуцитозин</i> 25 мг/кг 4 рази на день щодня. Початкова і закріплююча терапія 10-12 тиж.: <i>флуконазол</i> 800-1200 мг/добу щодня. Початкова і закріплююча терапія 10-12 тиж.: <i>ітраконазол</i> 200 мг/добу щодня.
Протирецидивна терапія
<p>Кращий режим: <i>Флуконазол</i> 200 мг/добу всередину щодня довгостроково.</p> <p>Альтернативний режим (варіанти):</p> <ol style="list-style-type: none"> <i>Амфотерицин В</i> (дезоксихолат – «простий») 1,0 мг/кг 1 раз на тиждень! <i>Ітраконазол</i> 200-400 мг/добу всередину щодня. <p>Тривалість терапії у більшості випадків довгострокова (нерідко «довічна»).</p> <p>Скасування терапії визначається критеріями, наведеними вище.</p>

Ще однією відмінністю наведених вище протоколів є те, що в закордонному протоколі є пріоритетні та альтернативні схеми і режими етіотропної терапії. У вітчизняному протоколі альтернативні варіанти лікування названі терапією «другої лінії», що, можливо, більш точно відбиває суть даних протоколу, який рекомендує використання препаратів «другої лінії» у випадку низької ефективності лікування або його відсутності при використанні «першої лінії терапії». Але фактично те, що у вітчизняному протоколі називається терапією першої лінії, є «пріоритетним режимом» використання антимікотиків при ініціальній терапії криптококового менінгіту, а «альтернативні режими» можна дорівняти до «терапії другої лінії» вітчизняного протоколу.

Однак, незважаючи на видимі переваги закордонних варіантів терапії криптококового менінгіту, в них є дози та режими використання антимікотиків, що вимагають додаткового аналізу і серйозного уточнення. У першу чергу це стосується дозувань антимікотиків. Так, наприклад, при використанні звичайного амфотерицину В (дезоксихолату) його максимальна добова доза не може перевищувати в дорослого 50 мг/добу.

Але якщо дотримуватися дозувань протоколу в дорослого з масою тіла 80 кг, рекомендовані дози 0,7-1,0 мг/кг/добу значно перевищують максимально дозовану дозу в інструкціях виробників (56-80 мг), яка не може бути введена навіть за життєвими

показаннями, враховуючи практично 100 % тяжкий нефротоксичний ефект. Та ж ситуація складається і відносно флуконазолу. Рекомендовані альтернативні режими застосування препарату регламентують дози 1000 і навіть 1200 мг/добу, які відсутні навіть у рекомендаціях виробників! Це також вкрай токсичні режими використання препарату. Виникає багато питань і з пріоритетом при стартовій терапії ліпід-асоційованих форм амфотерицину В (ЛАФАВ), які, з урахуванням їх фармакокінетики, практично не проникають через ГЕБ і створюють у лікворі вкрай низькі концентрації, недостатні для активного впливу на криптококи, про що буде докладно сказано нижче. Також дуже суперечливе й використання антимікотика ітраконазолу в якості альтернативного препарату 2-го етапу початкової терапії.

Не слід забувати сьогодні і про фінансове питання, а саме про вартість етіотропної терапії криптококового менінгіту. Якщо навіть для розвинених країн вона досить висока, то для нашої країни вартість такого лікування фактично поза межам. Формально, основні антимікотики (амфотерицин, ЛАФАВ, флуцитозин, флуконазол, ітраконазол, вориконазол) зареєстровані в Україні, а отже перешкоди для їх застосування відсутні, крім найголовнішої – вкрай високої як добової, так і курсової вартості. Саме це робить фактично неможливим виконання навіть обов'язкових

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

рекомендацій вітчизняного протоколу, а можливість додержуватися рекомендацій закордонних протоколів взагалі ілюзорна. Проте доводиться шукати реальний компроміс між реальними фінансовими можливостями медичної установи (і хворого) і варіантами етіотропної терапії, відбитими в клінічному протоколі. Сьогодні такий компроміс обмежує вибір антимікотиків тільки одним препаратом – флуконазолом. Навіть використання амфотерицину у вигляді монотерапії без флуцитозину – вкрай обмежене. Таким чином, фактично при проведенні етіотропної терапії доводиться обмежуватися монотерапією власно флуконазолом і вибирати його комерційні препарати з невисокою вартістю, що, як показує клінічний досвід, може суттєво відбитися на ефективності навіть такої монотерапії.

Але чи так ефективне запропоноване вище лікування криптококового менінгіту? Навіть поверхневий аналіз показує, що, на жаль, сьогодні арсенал ефективних антимікотиків досить незначний, а препаратів для системного (перорального, парентерального) введення – фактично вкрай мало. Реально сьогодні в клінічній практиці для системних мікозів використовуються: амфотерицин В; його ЛАФАВ; флуцитозин (фторований амінопіримідин); похідні азолів першого – флуконазол, ітраконазол, кетоконазол і другого покоління – вориконазол (дериват флуконазолу), а також позаконазол (дериват ітраконазолу). Слід одразу зазначити, що відносно нова група антимікотиків – ехінокандинів (каспофунгін, мікафунгін і анідулафунгін) при криптококозі взагалі не використовується.

У даному зв'язку необхідно вказати хронологію використання та введення в клінічну практику основних антимікотиків. Так, найдавнішим представником антимікотиків для системного введення є амфотерицин В (1960 р.), пізніше з'явився флуцитозин (1964), потім почали використовувати кетоконазол (1981), флуконазол (1990), ітраконазол (1992), ліпід-асоційовані форми амфотерицину В (ABLC – 1995, Ambisome – 1997), вориконазол (2002), позаконазол (2006) і нову групу антимікотиків – ехінокандини (каспофунгін – 2002, мікафунгін – 2005, анідулафунгін – 2006 р.) [1, 2, 14, 31, 32]. Однак слід особливо вказати, що незважаючи на високу активність відносно збудників більшості мікозів представники нової групи антимікотиків – ехінокандинів (каспофунгін, мікафунгін, анідулафунгін) не мають активності щодо збудників криптококозу (дуже високий рівень МІК для криптококів), а отже не можуть бути використані в етіотропній терапії цього мікозу! Так, наприклад, рівень МІК каспофунгіну для більшості штамів криптококів становить у середньому 32 мкг/мл, що означає досить високий ступінь резистентності збудника до даного антимікотика [1, 2, 14, 31, 32]! Крім

цього, відмова від ехінокандинів обумовлена також і тим, що ці антимікотики не проникають через ГЕБ, хоча, за експериментальними даними, можуть накопичуватися в тканинах ЦНС, про що буде сказано нижче [1, 2, 14, 33]. Тому, незважаючи на ефективність цієї групи препаратів у терапії більшості системних мікозів, в етіотропній терапії криптококового менінгіту і власне системного криптококозу існуючі сьогодні представники групи ехінокандинів не використовуються!

Така ситуація, у першу чергу, пов'язана з високою еволюційною організацією патогенних для людини і тварин мікроскопічних грибів, а отже досить високим рівнем їх стійкості до існуючих та навіть нових антимікотиків, які ще тільки розробляються. Уже не секрет, що «сьогодні» навіть бактерії мають активні механізми антибіотикорезистентності до етіотропних препаратів, які будуть розроблені «завтра». Збудники мікозів у цьому напрямку значно випереджають бактерії, маючи більш високий рівень організації, а отже й більш ефективні захисні механізми. Проблема високої резистентності криптококів до антимікотиків, яка продовжує рости, з урахуванням відсутності можливості їх широкого вибору, можна було б просто розв'язати підвищенням дози препаратів з урахуванням високої МІК збудника. Але саме таке рішення фактично неможливе. Основних причин неможливості проведення високодозової терапії криптококового менінгіту дві. Перша – висока токсичність антимікотиків. Сьогодні нерідко ефективна МІК препарату граничить із його токсичною дозою або навіть може її перевищувати, що унеможливає використання такого антимікотика. Крім цього, фактично навіть мінімально ефективні дози існуючих антимікотиків на практиці виявляються високотоксичними. Другою причиною вкрай складного використання високих доз антимікотиків є низька і вибіркова проникність ГЕБ для ефективних препаратів. Навіть у крайні високі дози таких антимікотиків, введені пацієнтам, не можуть створити в лікворі необхідних для збудника МІК. І знову проблемою є висока токсичність антимікотиків. Забігаючи вперед, як приклад можна привести існуючий досвід використання високоефективного антимікотика – амфотерицину В. В існуючих сьогодні протоколах етіотропної терапії криптококового менінгіту це – препарат вибору першої та другої лінії (або ешелону) антимікотиків [1-4, 12-14]. Але в той же час у тих же протоколах обмежена максимально можлива для введення добова (вона ж разова) доза препарату (незалежно від чутливості збудника) – не більше 1 мг і у крайніх особливих випадках, фактично за життєвими показами, не більше 1,5 мг/кг/добу, але не більш 50 мг/добу! [34], навіть при великій масі тіла дорослого хворого, коли розрахункова необхідна доза її перевищує. Нemoжливість підвищення дози обумов-

лена вкрай високою токсичністю амфотерицину. Можна заперечити, що сьогодні є відносно нові фармакологічні форми цього препарату, що з успіхом використовуються при інших мікозах і паразитарних захворюваннях. Це ЛАФАВ (ліпосомальні, колоїдні та ліпідні комплекси амфотерицину В), у яких ліпосом- і колоїд-утворюючими речовинами, як правило, є фосфоліпіди. Вони були розроблені ще в 80-ті роки ХХ століття, а їх активне клінічне використання нараховує вже майже 20 років [1, 2, 14]. Слід відразу зазначити, що сьогодні в більшості випадків ЛАФАВ помилково вважають (навіть виробники) ліпосомальними формами антимікотика, так як не всі ЛАФАВ мають структурну організацію у вигляді ліпосом.

Найбільш відомими і значимими в цій групі є: Ambiosome (L-AMB – liposomal amphotericin B) – *ліпосомальна форма*, гідрогенізований фосфатидилхолін, холестерин, дістеароїл-фосфатидилгліцерол, розмір часток дорівнює 0,08 мкм. Abelcet, Ampholip (ABLC – amphotericin B lipid complex) – *ліпідні комплекси* L-альфа-диміристоїл-фосфатидилхолін, L-альфа-диміристоїл-фосфатидилгліцерол, розмір часток дорівнює 1,6-11 мкм. Amphotec (ABCD – amphotericin B colloidal dispersion) – *колоїдна дисперсія*, ліпідний комплекс, холестерол сульфат, розмір часток дорівнює 0,12-0,14 мкм. Для порівняння необхідно привести розмір часток у колоїдному розчині або *колоїдній дисперсії* звичайного амфотерицину В (Fungizone, Amphotret), що становить менше 0,4 мкм [1, 2, 14, 35, 36].

Слід особливо вказати, що ЛАФАВ, враховуючи значимі відмінності їх складу і навіть розміру колоїдних часток, а відповідно й істотні відмінності в будові комплексних форм амфотерицину з ліпідами (від ліпосомальної форми до хімічно зв'язаного комплексу), мають абсолютно різну фармакокінетику, а отже не можуть бути формально об'єднані в одну фармакологічну групу. Тому можливість застосування і ефективність препаратів цієї групи в етіотропній терапії системних мікозів повинна розглядатися для кожного препарату окремо!

Незважаючи на доведену більш низьку токсичність і змінений спектр токсичності (значно менша нефротоксичність) ЛАФАВ порівняно зі звичайним амфотерицином, а отже можливість збільшення ефективної дози етіотропного препарату й тим самим підвищення його ефективності відносно збудників мікозів, використання цієї групи препаратів у край обмежене [1, 2, 14]. У першу чергу це пов'язане з їх фармакокінетичною різноманітністю й у край суперечливими даними щодо їх реальної та доведеної клінічної ефективності. Другою і також істотною причиною цього обмеження є вкрай висока вартість ЛАФАВ, що значно перевищує досить високу вартість звичайного амфотерицину.

Особливе значення змінена фармакокінетика ЛАФАВ відіграє в терапії мікозів з ураженням ЦНС, у тому числі й у нашому випадку терапії криптококового менінгіту. Основною вимогою при даній патології є проникнення етіотропного препарату через ГЕБ у ліквор і тканини ЦНС, що забезпечує для збудника мікозу МІК етіотропного препарату. ЛАФАВ навіть порівняно зі звичайним амфотерицином мають ще нижчу проникність через ГЕБ. У лікворі зміст ЛАФАВ становить менш 1 % від сироваткової концентрації препарату, у той час як аналогічний показник для звичайного амфотерицину може становити від 2 до 4-5 % [1, 2, 14, 33, 35-38]. Як приклад можна привести дані фармакокінетики ліпідного комплексу амфотерицину Abelcet. Залежно від добової дози, що становить від 0,6 до 5 мг/кг/добу Abelcet (по амфотерицину), максимальні пікові концентрації власне амфотерицину В у цільній крові становили 1,36-3,87 мкг/мл (до 4,47 при патології нирок). Отже, концентрація амфотерицину в лікворі при використанні цього ЛАФАВ буде в межах всього лише 0,007-0,02 мкг/мл (близько 1 % від концентрації в сироватці крові) [35-38]. Така концентрація може бути ефективною МІК тільки для надчутливих до амфотерицину штамів криптококів.

Проте саме при використанні ЛАФАВ описують їх високу ефективність і більш швидку динаміку санації ліквору від криптококів порівняно зі звичайним амфотерицином В, але в тих же джерелах реальна клінічна ефективність (рівень смертності) ЛАФАВ у самій групі й у порівнянні зі звичайним амфотерицином не мала вірогідних відмінностей [1, 2, 12, 14, 35-38]. Таким чином, спираючись на наведені вище дані, можна із упевненістю стверджувати, що застосування ЛАФАВ у терапії криптококового менінгіту не має реальних переваг порівняно зі звичайним амфотерицином В. Навіть просто зрівнявши розмір колоїдних часток ЛАФАВ і амфотерицину, можна зрозуміти причини їх низької проникності через ГЕБ. Адже й без обліку вибіркової проникності системи ГЕБ розмір колоїдних часток різних форм амфотерицину зіставний з розмірами самих ендотеліоцитів капілярів. Навіть діаметр фенестр ендотеліоцитів (0,06-0,1 мкм) менше розміру колоїдних часток. Тільки розмір часток ліпосомальних форм ЛАФАВ порівняний з ними в розмірах. Для таких великих макрочасток необхідний особливий транспорт не тільки через ГЕБ, а власне через сам ендотеліоцит. Але це всього лише простий «механістичний» підхід для пояснення низької проникності. Механізми проникності ГЕБ набагато складніші і багатогранніші [5, 39].

Проте в терапії системних мікозів і паразитозів перевага все-таки віддається ліпосомальним формам ЛАФАВ (Ambiosome) і звичайному амфотерицину, а найменшу ефективність мають ліпідні комплекси амфотерицину

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

(Abelcet, Ampholip) [1, 2, 14, 35-38], що дійсно можна пояснити саме розміром колоїдних часток, які найменші з ліпосомальних форм ЛАФАВ (Ambiosome) і найбільші з їх ліпідних комплексів (Abelcet, Ampholip). Відсутність особливих відмінностей в ефективності ЛАФАВ порівняно зі звичайним амфотерицином у терапії криптококового менінгіту можна пояснити також і тим, що фактично діючим антимікотиком у ЛАФАВ є власне амфотерицин і санація ліквору прямо пов'язана з тими МІК цього антимікотика, які можуть бути створені ним у лікворі. Якщо в амфотерицину має місце вища проникність через ГЕБ, то для ЛАФАВ необхідний МІК у лікворі можна компенсувати тільки збільшенням введеної дози препарату, що й відбувається в реальній клінічній практиці [1, 2, 14]. Підвищення абсолютної дози амфотерицину, що вводиться хворому у складі ЛАФАВ, можливо через їх нижчу токсичність. Але в той же час створити необхідну МІК цих антимікотиків у лікворі, навіть із урахуванням введення підвищеної дози, неможливо, враховуючи більш низьку проникність ГЕБ для ЛАФАВ. Таким чином, підвищуючи дозу амфотерицину, що реально вводиться у складі ЛАФАВ та яка перевищує максимальну дозу при використанні звичайного амфотерицину (у дорослих не більш 50 мг), ми не зможемо перевищити в лікворі рівень амфотерицину при введенні максимально дозволеної дози його звичайної форми. У найкращому разі при введенні ЛАФАВ рівень амфотерицину в лікворі наблизиться до рівня при введенні звичайного амфотерицину В, але найчастіше він буде суттєво нижче, тому що реально ми не можемо в кілька разів збільшувати дозу ЛАФАВ, щоб компенсувати їх низьку проникність через ГЕБ.

Якщо максимальна доза звичайного амфотерицину В становить всього 1 мг/кг/добу і у вкрай рідких випадках – 1,5 мг/кг/добу (незалежно від обставин ця доза не може бути перевищена через можливість зупинки серцево-легеневої діяльності, а для дорослих добова доза не може перевищувати 50 мг!), то дозу амфотерицину, що вводиться хворому у складі ЛАФАВ, можна збільшити до 2-5 мг/кг/добу. Так, максимальна добова доза по амфотерицину В для Ambiosome може становити 3 мг/кг, для Abelcet – 5 мг/кг і для Amphotec – 4 мг/кг. Але, вигравши в меншій токсичності, ми програємо в низькій проникності ЛАФАВ через ГЕБ і у високому ступені їх кумуляції в організмі хворого.

Дійсно, вони мають порівняно з «простим» амфотерицином нижчу токсичність, та в той же час їх проникність і здатність проходити через ГЕБ порівняно з тим же амфотерицином – суттєво нижче, а фактично вона взагалі відсутня. Але ж нам необхідно створити саме необхідну МІК препарату в лікворі. Тому можливість підвищення дози ЛАФАВ, що вводиться, фактично негативується їх низькою проникністю через ГЕБ і неможли-

вістю створити в лікворі необхідну для криптококів МІК. Ці дані підтверджуються і практичним досвідом [1, 2, 14, 35-38]. Тому використання менш токсичних ЛАФАВ у терапії криптококового менінгіту не знайшло широкого поширення. Крім цього, застосування ЛАФАВ супроводжується додатковими технічними складнощами, тому що вимагає використання спеціальних фільтрів з певним розміром пор (наприклад для Амфоліпу – 5 мкм), щоб виключити в/в введення великих колоїдних і ліпосомальних часток, здатних блокувати капілярний кровообіг!

Таким чином, реальна ефективність ЛАФАВ і їх переваги порівняно зі звичайним амфотерицином у терапії системних мікозів з ураженням ЦНС фактично не доведена. Крім цього слід особливо вказати на те, що дозування ЛАФАВ розраховується саме по амфотерицину, без обліку їх ліпідних складових, а це вносить серйозну плутанину при їх практичному використанні, тому що зазначені виробником дози ЛАФАВ значно перевищують максимально можливі й фактично вже токсичні й навіть летальні! дозування для звичайного амфотерицину В [34-38].

Слід також вказати і на складності у визначенні МІК для ЛАФАВ. Адже при визначенні чутливості збудника методом серійних розведень або при використанні дисків з такими антимікотиками їх реальні МІК *in vitro* будуть суттєво відрізнятися від МІК *in vivo*, враховуючи складний фізико-хімічний склад й істотні відмінності у фармакокінетиці в групі самих ЛАФАВ, а також відмінності фармакокінетики ЛАФАВ і самого звичайного амфотерицину. З урахуванням фізико-хімічних властивостей (колоїдних систем) ЛАФАВ і самого амфотерицину будуть мати місце й істотні відмінності при визначенні їх МІК навіть *in vitro*. Це пов'язане з тим, що в колоїдному розчині (у методі серійних розведень) і при використанні дисків з антимікотиком мають місце різні механізми, а відповідно й розподіл часток антимікотика в розчині та агарозному гелі (метод дисків). Так, при використанні дискового методу результати визначення МІК будуть багато в чому залежати і від властивостей антимікотика, і від властивостей власне гелевого середовища, в яке повинен дифундувати препарат (швидкість, нелінійний об'ємний рівень розподілу, що залежить від часу та граничної насичуваності гелю і т.д.), а це дуже складний багатофакторний і важко прогнозований процес [40]. Тому найбільш точним, а отже найбільш перспективним, хоч і значно більш трудомістким порівняно з дисковим методом, для визначення МІК є метод серійних розведень. Але й він далекий від досконалості, тому що, враховуючи складність будови й конструкцій ЛАФАВ і колоїдних розчинів амфотерицину, відсутня реальна й істотна кореляція між одержаною за наведеними методиками МІК з реальною діючою МІК при введенні цих

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

антимікотиків в організм хворого. Але сьогодні реально вибирати не із чого, тому найбільш оптимальним і найбільш інформативним методом визначення МІК все-таки залишається метод серійних розведень.

Спираючись на дані про МІК криптококів до антимікотиків і особливості фармакокінетики амфотерицину В, для проведення ефективної терапії ми повинні створити в лікворі концентрацію антимікотика для збудника менінгіту на рівні не нижче МІК-90. На перший погляд, це дуже проста умова, але на практиці вона виявляється фактично нездійсненною!

Аналіз існуючих публікацій, присвячених етіотропному лікуванню генералізованих мікозів, а також фармакології антимікотиків, дозволив виділити основні особливості фармакокінетики амфотерицину В [1, 2, 14, 34-38]:

- Рівень амфотерицину в лікворі не перевищує 2-2,5 або 2-4 % від його концентрації в сироватці крові!

- Максимальний рівень амфотерицину В у сироватці крові залежить від його в/в введеної дози.

- При в/в введенні антимікотика в дозі 5 мг/кг його пікова концентрація в сироватці не перевищує 25-60 мкг/мл, у дозі 3 мг/кг – не перевищує 10-35 мкг/мл і у дозі 1 мг/кг – не перевищує 3-10 мкг/мл.

- Повне виведення антимікотика відбувається протягом 15 днів!

- МІК для чутливих до амфотерицину криптококів, як правило, перебуває в інтервалі 0,0625-1 мкг/мл (середні показники 0,43-0,55 мкг/мл), а МІК-50 і МІК-100 відповідно становлять 0,5 і 1 мкг/мл. Резистентними вважаються збудники, рівень чутливості яких до амфотерицину більше 1 мкг/мл.

З урахуванням вказаних даних наведені дозозалежні концентрації амфотерицину В у сироватці крові й лікворі (табл. 5).

Таблиця 5

Дозозалежні пікові концентрації амфотерицину В у сироватці крові та лікворі

Добова разова доза амфотерицину введена хворому в/в, мг/кг	Концентрація в сироватці крові, мкг/мл	Концентрація у лікворі – 2 % від концентрації сироватки крові, мкг/мл	Концентрація в лікворі – 2,5 % від концентрації сироватки крові, мкг/мл	Концентрація в лікворі – 4 % від концентрації сироватки крові, мкг/мл
0,4-0,6 мкг/кг (50 мг)	0,5-2	0,01-0,04	0,0125-0,05	0,04-0,08
1 мкг/кг (80 мг)	3-10	0,06-0,2	0,075-0,25	0,12-0,4
3 мкг/кг (240 мг)	10-35	0,2-0,7	0,25-0,875	0,4-1,4
5 мкг/кг (400 мг)	25-60	0,5-1,2	0,625-1,5	1-2,4

Примітка: у дужках зазначені «гіпотетичні» максимальні добові дози амфотерицину В при введенні антимікотика дорослому хворому масою 80 кг; реальна максимальна добова доза цього препарату у дорослого не може перевищувати 50 мг.

Слід особливо вказати, що доза амфотерицину В, що вводиться дорослим пацієнтам, рідко перевищує разову дозу в 1 мг/кг і звичайно становить 0,5-0,6 мг/кг, не перевищуючи максимально дозволу 50 мг/добу! Також необхідно особливо відзначити, що разова доза амфотерицину В одночасно є й добовою дозою, тобто антибіотик уводиться тільки 1 раз у добу й тільки в/в.

Тепер, зрівнявши максимально можливу концентрацію амфотерицину при введенні дорослому навіть у дозі 1 мг/кг (80 мг/добу), ми одержимо концентрацію антимікотика в лікворі на рівні 0,12-0,4 мкг/мл, а при реальному введенні 50 мг – всього лише 0,04-0,08 мкг/мл. Очевидно, що такі концентрації навіть при введенні дози в 1 мкг/мл не дозволяють створити в лікворі концентрації, що «дотягують» до середніх показників МІК-50 криптококів. Реальна концентрація амфотерицину у лікворі виявляється нижче необхідної середньої МІК-90 майже в 2,5-25 разів! У даній ситуації необхідно особливо вказати, що на практиці реальний рівень чутливості криптококів до амфотерицину суттє-

во вище рівня, при якому збудник вважається до нього резистентним (МІК-100 препарату більше 1 мкг/мл). Так, рівень чутливості криптококів становить у середньому 1,4 мкг/мл і перебуває в інтервалі: МІК-50 – 1 мкг/мл, а МІК-100 – 2 мкг/мл (резистентними вважаються штами із чутливістю більш ≥ 1 мкг/мл) [1, 2, 12, 22, 33, 37, 38, 41-43].

Таким чином, для одержання клінічного ефекту при криптококовому менінгіті у випадку використання амфотерицину та ЛАФАВ необхідною умовою є вкрай висока чутливість криптококів до амфотерицину. Але в реальній дійсності це далеко не так. За нашими даними, отриманими при дослідженні чутливості окремих штамів криптококів, їх чутливість нерідко виходила за межі 4 і навіть більше ніж 8 мкг/мл, що в десятки разів перевищує максимально можливі концентрації амфотерицину в лікворі!

Одним з можливих варіантів розв'язання проблеми підвищити рівень водонерозчинного антимікотика є зміна його способу введення. Так, останнім часом з'являються

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

роботи, в яких вказується на переваги безперервного (протягом 24 годин) в/в введення амфотерицину В і ЛАФАВ порівняно з їх введенням протягом декількох годин (звичайно 2-6 годин, але найчастіше виробник вказує максимально можливу масову швидкість введення в препарат у мг/кг/годину) [34-36, 44-47]. Тривале введення цих антимікотиків дозволяє створювати високий і постійний рівень препаратів у крові, уникаючи вкрай високих токсичних «пікових» концентрацій. Це дозволяє підвищити безпеку терапії за рахунок зниження токсичності, а також ефективність етіотропного лікування, за рахунок створення не пікової, а постійно діючої концентрації антимікотика (у крові та тканинах вище МІК для збудника мікозу) з обліком їх тривалого періоду напіввиведення. Але слід зазначити, що якщо постійне введення можливе і дозволить знизити токсичність терапії, то підвищення концентрації амфотерицину і ЛАФАВ у лікворі при використанні цього способу введення вкрай сумнівне, тому що реальні «пікові» концентрації цих антимікотиків у крові при введенні всієї необхідної дози за 2-6 годин будуть суттєво вище, чим при постійному введенні. Єдиною реальною можливістю при такому введенні є збільшення добової дози антимікотиків за рахунок зниження сумарної токсичності терапії, але й цей варіант дискусійний, тому що і амфотерицин, і особливо ЛАФАВ мають тривалий період напіввиведення, а отже ми зможемо одержати кумулятивний ефект, який сам по собі веде до посилення токсичності. Таким чином, реальні перспективи постійного введення зазначених антимікотиків ще мають бути детально вивчені.

Слід також привести дані більшості виробників амфотерицину та його ЛАФАВ, які відкрито заявляють, що ці препарати фактично (практично) не проникають через ГЕБ! [1, 2, 34-36]. У даному зв'язку виникає закономірне питання: яким чином такий препарат може взагалі використовуватися в етіотропній терапії менінгітів!? Але, незважаючи на це, амфотерицин не тільки рекомендований у вже згаданих протоколах для лікування криптококового менінгіту, але і є «препаратом вибору» (препарат першої та другої лінії етіотропної терапії) і навіть монотерапії (правда тривалої) [1-4, 12-14].

Використання препаратів, що практично не проникають у ліквор, в етіотропній терапії менінгітів може бути можливим або виправданим тільки у випадку, якщо збудник має до них вкрай високу чутливість або відповідно вкрай низький рівень МІК. Але це фактично не так. У даному зв'язку виникає єдиний варіант такого використання – застосування такого препарату одночасно з іншим антимікотиком, розраховуючи на їх синергічну антимікотичну активність. Необхідно особливо

вказати, що дійсно у відповідних протоколах по лікуванню криптококового менінгіту рекомендоване одночасне використання амфотерицину і флуцитозину. Але в той же час у тих же протоколах амфотерицин рекомендований і як препарат другої лінії для монотерапії! [1-4, 12-14]. Особливістю використання його в якості монопрепарату є тривале застосування протягом 6-10 тижнів. Але такий же режим тривалої терапії (6-10 тижнів) рекомендований і при використанні при спільному застосуванні із флуцитозином? Слід також особливо вказати, що рекомендацій з використання монотерапії криптококового менінгіту флуцитозином відсутні, незважаючи на його досить високу проникність через ГЕБ (до 74-75 % від сироваткових концентрацій) і здатність створити в лікворі необхідну МІК для збудників системних мікозів при в/в введенні рекомендованої дози 100-200 мг/кг/добу [1, 2, 31, 32, 48]. Концентрація флуцитозину в лікворі може становити від 16 до 62 мкг/мл. Також заважаючи наперед необхідно вказати, що рекомендована добова доза флуцитозину для спільного використання з амфотерицином становить всього 100 мг/кг/добу, що в 2 рази нижче рекомендованої дози для системних мікозів, яка становить 200 мг/кг/добу. Використання дози 100-150 мг/кг/добу можливо тільки у випадку високої чутливості збудника мікозу до флуцитозину. У даному зв'язку також необхідно привести й дані по МІК криптококів до флуцитозину. Так, чутливими до препарату вважаються штами збудника, МІК для яких становить ≤ 4 мкг/мл, а резистентними – з МІК ≥ 32 мкг/мл [49-53]. МІК для чутливих до флуцитозину криптококів, як правило, перебуває в інтервалі 0,125-8 мкг/мл (середні показники 1,4-1,67 мкг/мл), а МІК-50 і МІК-90 відповідно становлять 2 і 4 мкг/мл [49-53]. Необхідно вказати, що так звана «дозозалежна» чутливість для амфотерицину, ЛАФАВ і флуцитозину не визначається, а для останнього може використовуватися так званий «проміжний» показник чутливості, що становить 8-16 мкг/мл [1, 2, 49-53].

При криптококовому менінгіті флуцитозин використовується парентерально у вигляді розчину з об'ємом 250 мл зі змістом препарату 10 мг/мл (2500 мг у флаконі). Відносно фармакокінетики флуцитозину необхідно сказати, що цей препарат розчинний у воді, а отже може створювати в лікворі досить високі концентрації. Слід також зазначити, що з «протокольних» антимікотиків, які використовуються в терапії криптококозу, водорозчинним є ще тільки один препарат – флуконазол (важко розчинний у присутності допоміжних речовин), інші практично нерозчинні у воді. Максимальна концентрація після перорального або парентерального введення флуцитозину створюється через 2 години. Так, при в/в введенні терапевтичних доз препарат практично не зв'язується з білками плазми крові

(всього 2-4 % введеної дози) і може створювати в плазмі рівень від 25 до 50 і навіть 100 мкг/мл (це максимально можливий рівень, після якого різко підсилюється токсичність препарату). Флуцитозин легко проникає в ліквор, становлячи близько 75 % від концентрації в крові, відповідно – 18,75-37,5-75 мкг/мл [1, 2, 12, 31, 32, 48]. Таким чином, при системному введенні рівень флуцитозину в лікворі відповідає мінімально необхідній МІК-90 і навіть перевищує концентрації препарату для криптококів, що мають «проміжну» чутливість і також вважаються резистентними до флуцитозину.

Знову виникає парадоксальна ситуація. Якщо у випадку з амфотерицином і ЛАФАВ, що мають вкрай низьку проникність через ГЕБ та створюють концентрації в лікворі значно нижчі навіть за МІК-50 для криптококів, їх рекомендують як препарати вибору та навіть монотерапії для лікування криптококового менінгіту, то у випадку із флуцитозином ситуація кардинально протилежна. Препарат, який добре проникає через ГЕБ і створює в лікворі високі пригнічуючі концентрації, що значно перевищують МІК, рекомендують тільки як допоміжний або додатковий препарат. Дійсно, флуцитозин практично у всіх посібниках по терапії криптококового менінгіту не використовується в якості монотерапії, а тільки в комбінації з амфотерицином і іноді із флуконазолом [1, 2, 12, 14, 31, 32, 48]. Дійсно, монотерапія криптококового менінгіту флуцитозином на практиці виявилася неефективною, але це суперечить нашим даним по МІК і фармакокінетиці препарату. Крім цього, сам флуцитозин має досить високу нефро-, гепато- і мієлотоксичність, а в комбінації з такими ж токсичними амфотерицином і флуконазолом сумарна токсичність суттєво зростає. Крім цього, власне сам флуцитозин може при тривалому зберіганні, а також в організмі людини перетворюватися в цитостатик – фторурацил [48]. Як розв'язати дану ситуацію? Дійсно, рекомендована доза флуцитозину в комбінації з амфотерицином в 2 рази нижче тої, що використовується в терапії інших мікозів. За рахунок цього можна зняти проблему сумації токсичності комбінованої терапії. Але в той же час знижується і рівень ефективної концентрації препарату в лікворі, хоча і при введенні такої дози флуцитозину його рівень в лікворі перевищує МІК-90 для більшості чутливих до нього штамів криптококів та тих, що мають проміжну чутливість. Однак питання залишається до кінця не вирішеним. Відсутнє теоретичне обґрунтування низької ефективності монотерапії флуцитозином, але швидше за все, отримані на практиці результати можна пояснити швидким періодом напіввиведення (3-6 год), але це компенсується 4-хкратним введенням препарату протягом доби [1, 2, 12, 14, 48]. Пояснити це, швидше за все, можна тільки тим, що навіть при високих концентраціях, які створює

в лікворі флуцитозин, він чинить на більшість штамів криптококів фунгістатичну, а не фунгіцидну дію. Але це тільки припущення, які вимагають ретельних практичних досліджень.

Література

1. Essentials of Clinical Mycology / Ed.: C.A. Kauffman, P.G. Pappas, J.D. Sobel, W.E. Dismukes. – 2-nd Ed. – New York: Springer Science+Business Media, 2011. – 533 p.
2. Clinical Mycology / Ed.: W.E. Dismukes, P.G. Pappas, J.D. Sodel. – New York: Oxford University Press, 2003. – 519 p.
3. Проблема криптококової інфекції у сучасному світі / [В.М. Козько, А.В. Гаврилов, О.В. Загороднева та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 4. – С. 90-95.
4. Antifungal susceptibilities of *Cryptococcus* species complex isolates from AIDS and non-AIDS patients in Southeast China / M. Li, Y. Liao, M. Chen et al. // Braz. J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 16, N 2. – P. 175-179.
5. Цветанова Е.М. Ликворология / Е.М. Цветанова. – Киев: Здоров'я, 1986. – 372 с.
6. Виленский Б.С. Неотложные состояния в неврологии / Б.С. Виленский. – Л.: Медицина, 1986. – 304 с.
7. Lumbar puncture drainage with intrathecal injection of amphotericin B for control of cryptococcal meningitis / C. Yuchong, C. Jiangnan, W. Hai, G. Julin // Mycoses. – 2011. – Vol. 54, N 4. – P. 248-251.
8. Yao Z. Antifungal therapy for treatment of cryptococcal meningitis / Z. Yao, W. Liao, H. Wen // Chin. Med. J. (Engl). – 2000. – Vol. 113, N 2. – P. 178-180.
9. Берсенева О.П. Ликвородинамические расстройства (Заболевания, вызванные нарушением ликвородинамики): [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://dcp-krug.ru/index.php/encyclopedia/62-dcp/160-likvor> 12/12/2014
10. Сидорова Т.А. Оценка результатов лечения различных форм оптико-хиазмального лептоменингита методом длительной интракаротидной инфузии лекарственных препаратов: дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Сидорова. – Санкт-Петербург, 2006. – 175 с.
11. Внутрикратидная инфузия антибактериальных препаратов при гнойных менингоэнцефалитах / [А.Е. Кудрявцев, В. Шиков, В.П. Тимина и др.] // Сов. медицина. – 1984. – № 10. – С. 84-87.
12. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 20/11/2014: [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>, 12/12/2014
13. Наказ МОЗ України № 182 від 13.04.2007 «Про затвердження Клінічних протоколів» додаток «Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків»: [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070413_182.html, 10/12/2014
14. Gubbins P.O. Antifungal therapy / P.O. Gubbins, E.J. Anaissie // Clinical Mycology / Ed.: E.J. Anaissie, M.R. McGinnis, M.A. Pfaller. – 2-nd Ed. – Elsevier Inc., 2009. – Chapter 7. – P. 165-199.
15. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome / [C.M. Van der Horst, M.S. Saag, G.A. et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – N 337. – P. 15-21.
16. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients: current state of the science / N. Singh, F. Dromer, J.R. Perfect, O. Lortholary // Clin. Infect. Dis. – 2008. – N 47. – P. 1321-1327.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

17. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis / [J.E. Bennett, W.E. Dismukes, R.J. Duma et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1979. – N 301. – P. 126-131.
18. Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS / [P.K. Sharkey, J.R. Graybill, E.S. Johnson et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1996. – N 22. – P. 315-321.
19. Treatment of cryptococcosis with liposomal amphotericin B (AmBisome) in 23 patients with AIDS / [R.J. Coker, M. Viviani, B.G. Gazzard et al.] // *AIDS (London, England).* – 1993. – N 7. – P. 829-835.
20. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis / [A.C. Leenders, P. Reiss, P. Portegies et al.] // *AIDS (London).* – 1997. – N 11. – P. 1463-1471.
21. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis / [M.S. Saag, W.G. Powderly, G.A. Cloud et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – N 326. – P. 83-89.
22. Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults, with an emphasis on resource-limited settings (Review) / [D. Sloan, S. Dlamini, N. Paul et al.] // *The Cochrane Library.* – 2008. – Issue 4. – 2008. – 41 p.: [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005647.pub2/pdf>, 12/12/2014
23. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis / [P.G. Pappas, P. Chetchotisakd, R.A. Larsen et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – N 48. – P. 1775-1783.
24. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis / [D.W. Denning, R.M. Tucker, L.H. Hanson et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1989. – N 149. – P. 2301-2308.
25. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS / [R.A. Larsen, S.A. Bozzette, B.E. Jones et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1994. – N 19. – P. 741-745.
26. High-dose fluconazole therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS / [F. Menichetti, M. Fiorio, A. Tosti et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1996. – N 22. – P. 838-840.
27. The California Collaborative Treatment Group. High-dose fluconazole for treatment of cryptococcal disease in patients with human immunodeficiency virus infection / [R.H. Haubrich, D. Haghighat, S.A. Bozzette et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1994. – N 170. – P. 238-242.
28. Itraconazole compared with amphotericin B plus flucytosine in AIDS patients with cryptococcal meningitis / [J. De Gans, P. Portegies, G. Tiessens et al.] // *AIDS (London).* – 1992. – N 6. – P. 185-190.
29. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome / [S.A. Bozzette, R.A. Larsen, J. Chiu et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – N 324. – P. 580-584.
30. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis / [M.S. Saag, G.A. Cloud, J.R. Graybill et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1999. – N 28. – P. 291-296.
31. Веселов А.В. Новые системные антимикотики / А.В. Веселов // *Антимикробные препараты.* – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 73-80.
32. Климов Н.Н. Новые препараты для лечения системных микозов / Н.Н. Климов, А.В. Веселов // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 342-353.
33. Kethireddy S. CNS pharmacokinetics of antifungal agents / S. Kethireddy, D. Andes // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2007. – Vol. 3, N 4. – P. 571-583.
34. Амфотрет (Amphotret). Інструкція для медичного застосування препарату: [Електронний ресурс] / Режим доступу: [http://www.drlz.kiev.ua/ibp/lz_www.nsf/id/36742B08E5B4D2C2257AA90065E686/\\$file/UA57050101_D709.mht](http://www.drlz.kiev.ua/ibp/lz_www.nsf/id/36742B08E5B4D2C2257AA90065E686/$file/UA57050101_D709.mht), 12/12/2014
35. Амфоліп (Ampholip) інструкція: [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.vidal.ru/drugs/ampholip_23386, 12/12/2014
36. Амфоліп (Ampholip). Інструкція для медичного застосування препарату: [Електронний ресурс] / Режим доступу: [http://www.drlz.kiev.ua/ibp/lz_www.nsf/id/D570C618CA591085C2257AA90065E4DD/\\$file/UA57040101_5AE3.mht](http://www.drlz.kiev.ua/ibp/lz_www.nsf/id/D570C618CA591085C2257AA90065E4DD/$file/UA57040101_5AE3.mht), 12/12/2014
37. Pharmacokinetic Profile of ABELCET (Amphotericin B Lipid Complex Injection): Combined Experience from Phase I and Phase II Studies / [A. Adedoyin, J.F. Bernardo, C.E. Swenson et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 1997. – Vol. 41, N 10. – P. 2201-2220.
38. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Amphotericin B, Deoxycholate, Liposomal Amphotericin B, and Amphotericin B Lipid Complex in an In Vitro Model of Invasive Pulmonary Aspergillosis / [J.M. Lestner, S.J. Howard, J. Goodwin et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2010. – Vol. 54, N 8. – P. 3432-3441.
39. Гистология, цитология и эмбриология / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский и др.; Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – 5-е изд. перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 744 с.
40. Ганжерли Н.М. Исследование массопереноса белков методом голографической интерферометрии реального времени / Н.М. Ганжерли, И.А. Маурер, П.В. Гранский // *Журнал технической физики.* – 2004. – Т. 74, Вып. 1. – С. 68-71.
41. Arthur J. Amphotericin B Pharmacokinetics in Humans / J. Arthur, J.R. Atkinson, J.E. Bennet // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 1978. – Vol. 13, N 2. – P. 271-276.
42. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации / [А.Л. Левит, Т.К. Луговкина, Ю.В. Лузганов и др.]. – М.: ООО «Компания БОРГЕС», ПК «БЛОК НОУТ», 2010. – 87 с.
43. Treatment of acute cryptococcal meningitis in HIV infected adults, with an emphasis on resource-limited settings (Review) / [D. Sloan, S. Dlamini, N. Paul et al.] // *The Cochrane Library.* – 2008. – Issue 4. – 2008. – 41 p.: [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005647.pub2/pdf>, 12/12/2014
44. Eriksson U. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial / U. Eriksson, B. Seifert, A. Schaffner // *BMJ.* – 2001. – N 322. – P. 579-582.
45. Lewis R.E. The solubility ceiling: a rationale for continuous infusion amphotericin B therapy? / R.E. Lewis, N.P. Wiederhold // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – N 37. – P. 871-872.
46. Baseline correlation and comparative kinetics of cerebrospinal fluid colony-forming unit counts and antigen titers in cryptococcal meningitis / [A.E. Brouwer, P. Teparukkul, S. Pinrappaporn et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2005. – N 192. – P. 681-684.
47. Continuous infusion of amphotericin B deoxycholate in the treatment of cryptococcal meningoencephalitis: Analysis of safety and fungicidal activity / [D.R. Falci, L.W. Lunardi, C.G. Ramos et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 50, N 5. – P. 26-29.
48. Анкотил (Ancotil). Інструкція для медичного застосування препарату: [Електронний ресурс] / Режим доступу: [http://www.drlz.kiev.ua/ibp/lz_www.nsf/id/5C0444A43AFBB401C225788C00666053/\\$file/UA32670101_67A2.mht](http://www.drlz.kiev.ua/ibp/lz_www.nsf/id/5C0444A43AFBB401C225788C00666053/$file/UA32670101_67A2.mht), 12/12/2014

**CRYPTOCOCCAL MENINGITIS -
PARTICULARITIES OF THE TREATMENT
(PART I)**

A.M. Bondarenko

SUMMARY. The article gives a detailed analysis of the etiotropic treatment of cryptococcal meningitis. The necessity of a complete revision of the old national clinical protocol for the treatment of cryptococcal meningitis and substantial adjustments in accordance with the data of current and perspective researches was shown. Etiotropic treatment of cryptococcal meningitis requires maximum efficiency and safety

today. The article also shows that the solution of this problem can be achieved by: dynamic detection of the antimycotics level in the cerebrospinal fluid and blood serum of patients; dynamic detection of cryptococcus susceptibility to the main antimycotics; careful selection of these drugs, their combinations, doses and modes of administration; considering the possible interactions of combined antifungals, as well as their interactions with other, especially anti-retroviral, drugs.

Key words: cryptococcal meningitis, treatment.

Отримано 5.03.2015 р.

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі ІХ з'їзду інфекціоністів України на тему: "Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці", який відбудеться 7-9 жовтня у м. Тернополі.

Програма з'їзду буде присвячена обговоренню шляхів розв'язання актуальних питань клінічної інфектології. Розглядатимуться особливості перебігу інфекційних хвороб у сучасних умовах, методи діагностики і диференційна діагностика їх у дітей і дорослих, раціональне застосування нових противірусних, антибактерійних, імунотропних, дезінтоксикаційних та інших засобів. Під час з'їзду буде проведений конкурс на кращу наукову роботу молодих вчених, які ведуть дослідження у галузі діагностики, лікування і профілактики інфекційних хвороб.

У дні роботи з'їзду відбудеться спеціалізована виставка медикаментів, медичного обладнання та інформаційних матеріалів.

Наукова тематика з'їзду:

- Діагностика і терапія вірусних гепатитів
- Лікування і профілактика ВІЛ-інфекції
- Оптимізація діагностики та лікування поширених кишкових інфекцій
- Сучасні технології діагностики і лікування інфекцій дихальних шляхів
- Діагностика, етіотропна і патогенетична терапія актуальних паразитозів
- Клініко-діагностичні аспекти інших інфекційних хвороб
- Невідкладна та інтенсивна терапія інфекційних хворих
- Реформування інфекційної служби і вдосконалення надання медичної допомоги інфекційним хворим у сучасних умовах

Контактні телефони в Тернополі:

чл.-кор. НАМНУ, проф. Михайло Антонович Андрейчин – тел. служб. (0352) **52-47-25**,

доц. Олег Любомирович Івахів – тел. моб. **050-377-59-85**.

Факс: (0352) **52-72-69**. Е-mail: **infecdis@ukr.net** або **olivakhiv@ukr.net**

Оргкомітет з'їзду