

А.М. Бондаренко

КРИПТОКОКОВИЙ МЕНІНГІТ – ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ (частина II)*

Центр діагностики і лікування інфекційних хвороб, м. Кривий Ріг

Проведено 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 антимікотику 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.

Слід вказати, що поряд з комбінацією амфотерицин + флуцитозин як альтернативну комбінацію використовували також флуконазол + флуцитозин у вигляді початкової терапії протягом 6-10 тиж. [1, 2, 12, 14, 25, 48]. Так, флуконазол призначали в дозі 400 мг/добу (по 200 мг 2 рази на день) + флуцитозин 150 мг/кг/добу (по 37,5 мг/кг 4 рази на день). Однак виявилось, що, незважаючи на високу проникність цих антимікотиків через ГЕБ і накопичення в лікворі в досить високих концентраціях, ця комбінація є не настільки ефективною. Крім цього, запропонована комбінація мала вкрай високий рівень токсичності [1, 2, 12, 14, 48]. Режим дозування цієї комбінації при криптококовому менінгіті (КМ) такий: флуконазол вводиться парентерально в/в у дозі 400-800 мг/добу (по 200-400 мг 2 рази на день з інтервалом в 12 год) + флуцитозин в/в у дозі 100-150 мг/кг/добу (за 4 введення з інтервалом в 6 год). Слід вказати, що введення флуцитозину та флуконазолу не проводиться одночасно (у тому числі заборонено змішувати обидва препарати) і повинно

бути роз'єднане в часі! Тривалість використання цієї комбінації становить 6-10 тиж. з подальшим переходом на підтримуючу терапію флуконазолом, як правило, перорально 200-400 мг/добу [1, 2, 12, 14, 48].

Наведені вище дані, особливо щодо етіотропних препаратів, які проникають у ліквор у вкрай низьких концентраціях, а також постійно і неухильно зростаюча резистентність криптококів до антимікотиків показують, що одним з основних завдань, а також однією з основних умов проведення етіотропної терапії КМ є визначення чутливості збудника до протигрибкових засобів, які використовуються як етіотропні препарати. Крім цього, таке дослідження, враховуючи необхідність проведення тривалої терапії антимікотиками і можливості розвитку резистентності криптококів у процесі лікування, повинне проводитися не тільки до призначення антимікотиків, але й у динаміці процесу лікування. Дані про МІК збудника та відомі дані фармакокінетики етіотропних препаратів дозволяють реально оцінити можливість використання кожного з антимікотиків, з урахуванням можливості створення в лікворі необхідної та вже відомої МІК-90 або МІК-100 для криптококів. У даній ситуації дослідження МІК антимікотиків для криптококів є першочерговим завданням. Але необхідно особливо вказати, що в існуючих клінічних протоколах, а також нормативних документах бактеріологічних лабораторій, що регламентують діяльність у державних і комунальних лікувальних установах, визначення чутливості криптококів до антимікотиків відсутнє. Існує ще одна проблема у визначенні МІК криптококів. Якщо для визначення чутливості бактерій, як правило, необхідно не більш 24 год, а експрес-методи дозволяють скоротити цей час до декількох годин (від 2 до 12), то для криптококів час дослідження становить 70-74 год (фактично 3 доби) [49-53]. Також, якщо для значного числа бактерійних збудників інфекцій сьогодні існують доступні ПЛР-тести (час дослідження 2-4 год), що дозволяють виявляти резистентність збудників, то для криптококів такі тести поки ще невідомі. Таким чином, після виділення криптококів ми протягом 3 діб не маємо можливості одержати дані про їх чутливість у вигляді МІК. Але етіотропне лікування повинне бути

* – Закінчення. Початок – у № 2'2015.

призначене негайно. У даній ситуації до одержання даних про чутливість збудника до антимікотиків необхідно використовувати дані клінічного протоколу, але виходячи з реальних можливостей забезпечення хворого конкретними антимікотиками (про що буде сказано нижче). Тільки об'єднавши дані про МІК збудника, виділеного від хворого, з даними фармакокінетики конкретного антимікотика можна призначити пацієнту із КМ обґрунтовану етіотропну терапію, обравши оптимальні дози, режим і способи введення антимікотиків. Саме такий підхід дозволить суттєво підвищити ефективність і знизити до мінімуму токсичність етіотропної терапії, а також уникнути призначення неефективних препаратів.

Закінчуючи аналіз засобів і способів проведення первинного етапу (1 і 2-й етапи) етіотропної терапії КМ, необхідно особливу увагу приділити його тривалості. У протоколах зазначені конкретні дискретні терміни, але абсолютно нічого не говориться про умови закінчення цього етапу. Зрозуміло, що дані протоколів базуються на вкрай усередненій моделі, ми ж повинні забезпечити кожному хворому індивідуальний підхід до такої терапії, враховуючи високий рівень можливих ускладнень і побічних ефектів, особливо при тривалих строках її проведення. Але це у вітчизняному протоколі не відображено. У доступних інформаційних джерелах також немає конкретних критеріїв переходу на так звану «підтримуючу» або протирецидивну терапію (3-й етап), яка у вітчизняному протоколі наведена в розділі «далі» і проводиться за рахунок перорального введення препаратів групи триазолів – флуконазолу та ітраконазолу. Також необхідно вказати, що у вітчизняному протоколі не відбиті й критерії переходу від «початкової» (1-й етап) до «закріплюючої» (2-й етап) етіотропної терапії [13]. На відміну від нього закордонний протокол регламентує цей перехід, ґрунтуючись на таких критеріях: 1 – наявність значного клінічного ефекту і 2 – санація ліквору (негативний висів з ліквору) від криптококів [12].

Слід також особливо зазначити, що флуконазол, як відзначалося раніше, достатньо водорозчинний і має високу проникність через ГЕБ, у той же час ітраконазол не розчинний у воді, а отже не може бути самостійно введений парентерально, і має вкрай низький рівень проникності в ліквор, де може створювати концентрації всього лише менше 1 %! від рівня препарату в сироватці крові [1, 2, 25, 28, 30-32]. Ці дані вкрай важливі для розуміння суті, мети та основного завдання «підтримуючої» терапії при КМ. Її основна мета – запобігти можливій повторній інвазії або транслокації криптококів із крові в ліквор! Ця мета досягається досить високими фунгіцидними концентраціями в крові та багатьох тканинах (у тому числі й первинних вогнищах локалізації криптококів), які здатні забезпечити запро-

поновані в протоколах дози й режими застосування азольних антимікотиків. Таким чином, перехід на підтримуючу, а потім вже й на профілактичну терапію (зі зменшеною дозою антимікотиків) можливий тільки при реальній санації ліквору від збудника, а отже, це і є основний критерій переходу на підтримуючий режим проведення етіотропної терапії КМ. У даному зв'язку необхідно вказати, що протоколом крім флуконазола рекомендується використання ще одного азольного антимікотика – ітраконазолу, про що буде сказано нижче. Необхідно відзначити, що існують форми ітраконазолу для парентерального введення, наприклад, препарат Sporapox, в якому ітраконазол (250 мг) входить до складу молекулярного комплексу з гідроксипропіл-β-циклодекстрином й іншими допоміжними речовинами, що дозволяє зробити цей комплекс із антимікотиком водорозчинним [54]. Однак фактично відсутність проникності ГЕБ для ітраконазолу дозволяє його використовувати тільки в якості протирецидивного і профілактичного препарату при КМ.

Тепер нам необхідно вказати на дійсні прямі й опосередковані показники санації ліквору від криптококів. Абсолютним і прямим таким показником є відсутність життєздатних криптококів у спинномозковій рідині, що можна визначити за допомогою «золотого стандарту» – методу мікробіологічного посіву ліквору. Відсутність росту криптококів при посіві ліквору дозволяє з високим рівнем вірогідності вважати його вільним від криптококів. Однак цей метод може бути вірогідним і надійним тільки за умови наявності в лабораторії спеціальних, правильно виготовлених живильних середовищ, а також висококваліфікованого лікарського персоналу, що має досвід роботи по виділенню та ідентифікації криптококів. Менш надійними через високий рівень можливих хибно-позитивних результатів дослідження, однак більш доступними і простими в постановці є дослідження ліквору на наявність специфічної ДНК криптококів, використовуючи полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР), імунофлюоресцентні (ІМФ) та імуноферментні (ІФА) або імунохроматографічні (ІХА) методи, що дозволяють виявляти в лікворі молекулярні компоненти криптококів. Необхідно відразу вказати, що зазначені методи можуть бути більш чутливими за метод посіву, але, на відміну від нього, вони можуть виявляти в лікворі навіть нежиттєздатні клітини (ІМФ) або компоненти криптококів (ПЛР, ІФА, ІХА). Саме із цим і пов'язана можливість одержання хибно-позитивних результатів. Як додатковий метод можна використовувати і звичайну світлову мікроскопію центрифугату ліквору. Її інформативність підвищується в тому випадку, якщо в лікворі до початку терапії при мікроскопії вже були виявлені криптококи. Другим основним показником санації ліквору є нормалізація або значне

зниження в лікворі рівня цитозу з перевагою лімфоцитів (80-90 %) серед лейкоцитів.

2-й етап – закріплюючої терапії можна починати тільки після ефективно проведеної початкової терапії, критеріями якої є: виражений клінічний ефект, нормалізація лабораторних показників ліквору і його санація (від криптококів). Найбільш значимим з наведених критеріїв є санація ліквору. Саме після доведеної санації ліквору можна переходити до другого етапу – закріплюючої терапії антимікотиками. Схеми, варіанти, режими та дози застосування антимікотиків на даному етапі терапії зазначені вище. Як правило, у цьому періоді лікування використовуються азольні антимікотики, серед яких перевага віддається флуконазолу [1, 2, 12-14].

Слід особливо зазначити, що в ряді випадків навіть при видимому вираженому клінічному ефекті санація ліквору не відбувається. У даній ситуації можна з високим ступенем імовірності очікувати рецидив менінгіту, що вимагає продовження строків проведення етапу початкової або стартової терапії до стійкої санації ліквору. У ряді випадків необхідно переміняти добір, режими і період введення антимікотиків на альтернативний (по закордонному протоколу [12]) або використати терапію другої лінії (згідно з вітчизняним протоколом [13]).

Неефективність лікування визначається такими критеріями: відсутність клінічного поліпшення після 2 тиж. етіотропної терапії; відсутність санації ліквору (виділення криптококів з ліквору при культуральному дослідженні ліквору); клінічний рецидив з повторним виділенням криптококів з ліквору після 4 тижнів терапії антимікотиками [1, 2, 12].

Якщо перший початковий етап терапії виявляється неефективним (немає навіть клінічного ефекту) через 2 тижні (тривалість цього етапу терапії), **необхідно перейти на альтернативні режими етіотропної терапії або її другу лінію**. Слід відразу вказати, що у випадку переходу на інший режим терапії необхідно вважати, що ініціальна терапія почата знову, а отже період застосування нового режиму терапії буде регламентуватися протоколом і основним критерієм переходу до наступного етапу – санацією ліквору. Необхідно відзначити, що для пацієнтів, у яких етіотропна терапія виявилася неефективною, сьогодні немає чітких рекомендацій з конкретної оптимізації лікування. Тому єдиним виходом у даній ситуації є вибір одного з альтернативних режимів терапії. Однак цей вибір повинен бути не емпіричним, а базуватися на об'єктивних критеріях. Одним з таких обов'язкових критеріїв повинен бути показник чутливості збудника до антимікотиків. Тому вибір антимікотика і його дози (при дозозалежній чутливості збудника) повинен базуватися на МІК антимікотика для криптококів, яка повинна бути

не нижче рівня, при якому збудник вважається чутливим до цього конкретного препарату (дані наведені нижче). Якщо МІК препарату перевищує встановлений поріг чутливості збудника, такий антимікотик не може бути використаний (збудник до нього просто стійкий). Тільки у випадку множинної резистентності збудника можливе використання антимікотика, якщо його МІК-90 входить в інтервал дозозалежної чутливості до препарату.

У випадку низької ефективності терапії або при рецидиві КМ особливу увагу слід приділити не тільки початковому, але й динамічному визначенню чутливості криптококів до антимікотиків. Це пов'язане з тим, що в процесі використання антимікотиків у криптококів може формуватися до них резистентність. Цікавий той факт, що в закордонному протоколі резистентними до флуконазолу вважаються штами збудника, що мають МІК ≥ 16 мкг/мл [12]. Однак в існуючих посібниках по визначенню чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів чутливими до флуконазолу вважаються ті штами криптококів, для яких рівень МІК флуконазола ≤ 8 мкг/мл, резистентними вважаються криптококи, для яких МІК флуконазола ≥ 64 мкг/мл, а інтервал 16-32 мкг/мл розцінюється як дозозалежна чутливість [49-53].

Слід також особливо вказати, що низька ефективність початкової терапії і рецидиви КМ пов'язані не тільки з низькою чутливістю криптококів до антимікотиків. Певну роль у цьому відіграють складні фармакологічні взаємодії антимікотиків з другими лікарськими засобами, у першу чергу з антиретровірусними препаратами (у ВІЛ-інфікованих хворих), які можуть знижувати в тканинах як ефективну концентрацію антимікотиків (навіть при максимальних дозах), так і змінювати ефекторні механізми дії антимікотиків на криптококи. Також необхідно вказати і на негативний вплив на ефективність терапії антимікотиками «синдрому відновлення активності імунної системи», що нерідко виникає у ВІЛ-інфікованих хворих на тлі проведення ефективної первинної або повторної антиретровірусної терапії.

Отже, ми розглянули первинний або початковий етап етіотропної терапії КМ з використанням парентерального введення амфотерицину В, ЛАФАВ і флуцитозину. Однак реальні можливості медичних установ і власне самих пацієнтів дозволяють проводити зазначену терапію досить обмежено через вкрай високу вартість зазначених препаратів. Найчастіше в даній ситуації використовується амфотерицин у вигляді монотерапії і, як правило, його реальний курс обмежується декількома тижнями, що абсолютно недостатньо згідно тому ж клінічному протоколу. Через високу вартість зазначених вище антимікотиків більшість хворих у нашій країні в якості етіотропної терапії одержують

флуконазол, який використовується фактично і як препарат першої лінії, і як препарат «вибору» у вигляді монотерапії. Також, на відміну від протокольних рекомендацій, флуконазол використовують у вигляді системного в/в введення. За даними інформаційних джерел, МІК для чутливих до флуконазолу криптококів, як правило, перебуває в інтервалі 0,125-4 мкг/мл (середні показники 1,4-3,12 мкг/мл), а МІК-50 і МІК-90 відповідно становлять 1-4 і 4-8 мкг/мл [4,49-53].

Як повідомлялося раніше, **флуконазол** – водорозчинний антимікотик, що добре проникає через ГЕБ і здатний створити в лікворі високі концентрації, які становлять до 80 % (42-84 %) від концентрації препарату в сироватці крові, а при менінгіті збільшуються до 85-93 % [1, 2, 14, 25, 33, 55]. Максимальна концентрація флуконазолу в крові після введення 50 мг становить у середньому 1 мкг/мл, при введенні 100 мг – 1,9-2 мкг/мл, при 150 мг – 2,44-3,58 мкг/мл і при введенні 400 мг – 6,7 мкг/мл. Слід зазначити, що наведені дані є концентрацією препарату після однократного первинного введення флуконазолу. Максимум концентрації створюється в крові через 2 год після введення препарату. Крім цього флуконазол має тривалий період напіввиведення, рівний 30 год [55]. Також необхідно вказати, що рівень флуконазолу в сироватці крові є дозозалежним і відповідно суттєво збільшується при збільшенні введеної дози препарату [25, 33, 55]. Так, при введенні подвійної дози препарату його рівноважна концентрація в крові встановлюється вже на 2-й день. Так, при «низькодозовій» терапії флуконазолом (200-400 мг/добу) його сироваткова концентрація може становити від 4,6 до 9 мкг/мл, а при використанні високих доз – більше 400 мг (600-800 мг/доба) рівень препарату збільшується до 20-50 і навіть 70 мкг/мл. З урахуванням наведених вище даних вміст препарату в лікворі при низькодозовій терапії теоретично може становити 1,6-7,2 мкг/мл, а при високодозовій – від 16-40 до 56 мкг/мл. На підтвердження цих даних експериментально встановлені рівні флуконазолу в лікворі при високодозовій терапії можуть становити 15-57 мкг/мл [1, 2, 14, 25, 33, 55].

Опираючись на наведені вище дані по чутливості криптококів до флуконазолу, можна стверджувати, що дози, зазначені в клінічному протоколі, які складають в основному 400 мг/добу, можуть бути ефективними тільки у випадку чутливості криптококів до препарату, тому що рівень флуконазолу в лікворі буде становити приблизно 8-9 мкг/мл, що відповідає МІК цього антимікотика. Але, на жаль, клінічний досвід застосування флуконазолу в терапії КМ показує, що навіть рекомендована в протоколі доза у 400 мг/добу у багатьох випадках виявляється неефективною і вимагає збільшення дози препарату до максимально можливої – 800 мг/добу при в/в вве-

денні. Крім цього існуючі й сьогодні сучасні протоколи з лікування криптококового ураження ЦНС рекомендують збільшення дози флуконазолу до 1000 і навіть 1200 мг при монотерапії та використанні препарату як терапії першої лінії або ініціальної терапії КМ [1, 2, 14, 26, 27, 56-59]. У цих ж джерелах зазначено, що у виняткових випадках (за життєвими показаннями) флуконазол на початковому етапі терапії можуть використовувати в комбінації із простим амфотерицином і ЛАФАВ у дозі від 400 до 800 мг/добу. Така комбінація має дуже високу токсичність! Необхідно також особливо вказати, що ці дозування зазначені в роботах і рекомендаціях з лікування КМ у хворих з ВІЛ-інфекцією [56-59]. Однак таких дозувань немає в сучасних інструкціях до препарату і наша практика показує появу значних токсичних ефектів антимікотика вже при дозі у 800 мг/добу, до якої ми прибігаємо тільки за життєвими показаннями. Це повністю узгоджується з наведеними вище даними по високодозовій терапії флуконазолом. Так, при дозі в 800 мг/добу концентрація препарату в лікворі відповідає дозозалежній чутливості криптококів з МІК у межах 16-32 мкг/мл і у ряді випадків значно її перевищує, досягаючи в лікворі рівня 50 і навіть 70 мкг/мл. Крім цього, така висока концентрація в лікворі при високодозовій терапії може бути ефективною і у ряді випадків при резистентності криптококів до флуконазолу (при МІК ≥ 64 мкг/мл). Принаймні, при таких дозах і в такій відповідній концентрації у лікворі від флуконазолу можна чекати хоча б фунгістатичного тимчасового ефекту. Таким чином, при повсюдному зниженні чутливості криптококів і підвищенні їх резистентності до антимікотиків очікувати ефективності від етіотропної терапії КМ при застосуванні флуконазолу можна тільки при добових дозах препарату, що перевищують 400 мг/добу.

Необхідно також вказати, що існуючим діючим вітчизняним протоколом по терапії КМ використання флуконазолу не регламентоване – ні у вигляді монотерапії, ні в якості препарату початкового етапу такої терапії, ані парентеральне введення препарату. Слід зазначити, що на відміну від рекомендованого в протоколі перорального однократного приймання препарату *на практиці* (що відбите і в інструкціях виробників препарату і наведене даними вище) найбільш оптимально та ефективно – в/в введення флуконазолу у два прийоми з інтервалом в 12 годин (на початковому етапі терапії). Такий режим введення дозволяє знизити токсичність терапії, створити, незважаючи на тривалий період напіввиведення, не 1 раз на добу високі пікові концентрації препарату, а більш рівномірно розподілити добові концентрації флуконазолу. Слід також особливо вказати, що такі дози і режими застосування флуконазолу ми використовували у випадку застосування цього антимікотика у вигляді

моно- і стартової початкової терапії КМ при відсутності можливості використання комбінації амфотерицину і флуцитозину. І в даній ситуації із флуконазолом, як і у випадку із флуцитозином, ми маємо відсутність практичного підтвердження кореляції між високими концентраціями цих антимікотиків у лікворі, що значно перевищують МІК для чутливих штамів криптококів, із клінічним ефектом такої етіотропної терапії.

Знову виникає парадоксальна ситуація. З однієї сторони, це явище можна пояснити можливою високою резистентністю криптококів до цих антимікотиків, але в інформаційних джерелах також відзначають відсутність реального взаємозв'язку між концентрацією антимікотиків у лікворі з їх ефективністю в терапії КМ! [1, 2,

33, 56-59]. Але в той же час ці ж дослідники показали наявність зв'язку між ефективністю етіотропної терапії і концентрацією конкретного антимікотика в паренхімі ЦНС (у тканинах мозку).

Найцікавішим в цих дослідженнях (правда, за даними моделей на тваринах) і деяких даних досліджень фармакокінетики антимікотиків у людини було те, що навіть ті антимікотики (наприклад, група ехінокандинів), які взагалі не проникають через ГЕБ, накопичуються в тканинах ЦНС у досить високих концентраціях! У таблиці 6 наведені дані по фармакокінетиці основних антимікотиків, отримані на моделях тварин, а також про фармакокінетику антимікотиків у людини.

Таблиця 6

Фармакокінетика основних антимікотиків, отримана на моделях тварин та у людини [33]

Антимікотики	Відносний рівень змісту препарату від його концентрації в сироватці крові			
	у лікворі		у тканині мозку	
	на моделях тварин	у людини	на моделях тварин	у людини
<i>Антибіотики</i>				
Амфотерицин В	<1 %	<0-4 %	3-18 %	дані відсутні
Амбісом (L-AMB)	<1 %		3 %	
Амфоліп (ABLC)	<1 %	<1 %	27 %	дані відсутні
Амфотек (ABCD)	<1 %		22 %	
<i>Похідні піримідину</i>				
Флуцитозин	74-75 %	74-75 %	дані відсутні	дані відсутні
<i>Азоли</i>				
Флуконазол	42-84 %	52-89 %	50-100 %	116 %
Ітраконазол	<1 %	<10 %	100 %	немає даних
Вориконазол	68-100 %	36-68 %	вірогідні дані відсутні	1,2-1,9 мкг/мл
Позаконазол	добре проникає	добре проникає	дані відсутні	дані відсутні
<i>Ехінокандини</i>				
Каспофунгін	0		10-20 %	
Анідулафунгін	0		9-15 %	
Мікафунгін	0		8-18 %	

Наведені в таблиці дані ілюструють вкрай цікаві, але досить дивні дані. Так, антимікотики, які практично не проникають через ГЕБ або проникають у ліквор в мізерних кількостях, накопичуються в тканинах ЦНС у значимих концентраціях, становлячи від 3 до 27 % від вмісту препаратів у сироватці крові. Вважати це помилкою або неточністю проведених досліджень досить складно, зважаючи на те, що ці дані отримані не в одному дослідженні. Але також необхідно відзначити, що ці дослідження проводилися в основному на тваринах, а реальні дослідження з вивчення вмісту антимікотиків у тканинах ЦНС людини в достатньому обсязі фактично ще не проводилися. Якщо наведені вище дані помилкові, то єдиним можливим поясненням є недосконалість методології проведення досліджень. У першу чергу це

стосується забору матеріалу (тканин мозку). Мозок має добре розгалужену систему кровопостачання і після забору досліджуваного зразка цілого мозку або його частин в ньому залишається кров, у якій і утримується досліджуваний препарат. Адже дослідники не проводили відмивання тканин мозку від крові, що втримується в судинах (навіть при великому бажанні сьогодні це практично методологічно неможливо), а отже при визначенні наявності та вмісту досліджуваного антимікотика в гомогенатах тканин мозку (гомогенізованого разом з судинами мозку і їх вмістом), в них визначали і ту кількість препарату, яка втримувалася в судинах досліджуваного зразка ЦНС. Це найбільш імовірне пояснення виявлення досить високих концентрацій практично непроникаючих через ГЕБ антимікотиків у тканинах ЦНС. Достовірними

можуть бути тільки ті дані, які могли б бути отримані при усуненні зазначених вище методологічних погрешностей. Проте, дані по можливості накопичення антимікотиків у тканинах ЦНС, що практично не проникають або не проникають через ГЕБ, змушують серйозно задуматися над проблемою розширення поглиблених досліджень у цьому напрямку та при одержанні достовірних даних спробувати розшифрувати механізми можливої транслокації цих антимікотиків через ГЕБ.

Сьогодні, як згадувалося вище, в арсеналі антимікотиків із групи похідних азолів для етіотропної терапії системних мікозів крім флуконазолу також використовують: **ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол**. Але існуючий сьогодні вітчизняний клінічний протокол по лікуванню КМ рекомендує із наведеної групи використовувати тільки **ітраконазол**. Також необхідно вказати, що якщо в 90-і роки минулого століття цей антимікотик рекомендували використовувати як препарат першої лінії терапії КМ, то сьогодні протокол регламентує його використання в якості саме профілактичного засобу, про що було сказано вище. Але слід вказати, що в окремих дослідженнях було показано, що рівень його концентрації в лікворі може досягати до 10 % від сироваткової концентрації препарату [54, 60]. Максимальні концентрації в крові при введенні ітраконазолу в дозі 100, 200 і 400 мг відповідно становлять 0,1-0,2 (у середньому 0,127); 0,25-1 (у середньому 0,272) і 1,2 мкг/мл [54, 60]. Рівноважна концентрація препарату встановлюється вже через 1-2 тижні введення і при застосуванні дози 100 мг/добу буде максимально становити 0,4 мкг/мл крові, при дозі 200 мг 1 раз на добу – 1,1 мкг/мл і при дозі 400 мг/добу (по 200 мг 2 рази на день) – 2 мкг/мл крові [54, 60].

Також цікаві дані про те, що при вкрай низькому проникненні в ліквор рівень ітраконазолу в тканинах мозку приблизно рівний (близько 100 %) вмісту препарату в сироватці крові [54, 60]. У даній ситуації слід наголосити, що один з метаболітів препарату – гідроксиітраконазол також має протигрибкову активність і також виявляється в тканинах мозку [54, 60].

Крім цього, якщо ітраконазол має досить високий ступінь активності проти збудників більшості системних мікозів, то у відношенні криптококів цей препарат має всього лише помірну активність. Так, для більшості штамів збудників КМ МІК-90 ітраконазола складає 0,03-4 мкг/мл [49, 50, 61-63]. У той же час чутливими до ітраконазолу вважаються штами криптококів, для яких МІК препарату становить $\leq 0,125$ мкг/м, а резистентними при МІК ≥ 1 мкг/мл [49, 50, 61-63]. Стає очевидним, що для більшості штамів криптококів МІК препарату перебуває в проміжному інтервалі між чутливістю та резистентністю, а отже в найкращому разі ітраконазол

може володіти фунгістатичними властивостями. Таким чином, стає зрозумілим наведене вище обґрунтоване позиціонування ітраконазолу в терапії КМ як засобу, що запобігає транслокації збудника із крові в ЦНС, тобто сууго профілактичного засобу. Однак з урахуванням того, що ітраконазол крім пероральної має форму і для парентерального (в/в) введення, в окремих випадках можливе використання цього препарату як препарату першої лінії етіотропної терапії [54]. Але таке використання ітраконазолу при КМ обмежене тільки у випадку непереносимості хворими препаратів першої лінії терапії.

Ітраконазол не розчинний у воді та погано розчинний у спиртах. Проте, препарат випускається у формі водного розчину (250 мг молекулярного комплексу ітраконазолу у 25 мл розчину, або у концентрації 10 мг/мл), де ітраконазол утримується у воді для ін'єкцій у вигляді стабільного комплексу з гідроксипропіл- β -циклодекстрином (400 мг), пропіленгліколем (25 мг) і стабілізаторами рН (рівної 4,5). Перед використанням цей первинний розчин додатково розчиняється у фізіологічному розчині, який прикладений до первинного розчину препарату (50 мл). Не дозволяється використовувати інші розчинники або фізіологічний розчин інших виробників! Обов'язково при в/в вливанні слід створити концентрацію ітраконазолу, рівну 3,33 мг/мл і в/в ввести 60 мл розчину (все докладно описане в інструкції до препарату і кінцева введена доза буде рівнятися 200 мг). У випадку більш високої або низької концентрації висока ймовірність нестабільності отриманого розчину! Спочатку 25 мл вихідного розчину ітраконазолу розчиняються в 50 мл прикладеного фізіологічного розчину і із загального обсягу видаляється (викидається) 15 мл (залишається 60 мл, які і вводяться в/в). Препарат вводиться в/в тільки крапельно протягом не менше 1-ї години через прикладену систему зі спеціальним фільтром (струминне введення заборонене!). Як правило, у перші 2 дні ітраконазол вводиться по 200 мг в/в двічі на день (400 мг/добу), потім переходять на підтримуючий режим – 200 мг 1 раз на день. Тривалість парентерального введення не повинна перевищувати 14 днів. Після цього обов'язковий! перехід на пероральне введення препарату [54].

У відношенні ще одного з «старих» азолів – **кетоконазолу** необхідно відзначити, що цей препарат не використовується в терапії КМ, незважаючи на досить високу чутливість криптококів до препарату. Основною причиною цього є вкрай низький рівень проникнення кетоконазолу через ГЕБ, що зазначене практично всіма виробниками препарату, а отже він не може використовуватися для етіотропної терапії мікозів з ураженням ЦНС [1, 2, 14, 33, 64]. Проте, є дані, що рівень кетоконазолу у лікворі може становити від 2 до 7 % від сироваткової

концентрації препарату, яка у випадку перорального приймання 100, 200 і 400 мг (максимальне дозування) відповідно може становити 1,6; 1,7-4,5 і 5-6 мкг/мл [1, 2, 14, 33, 64]. Таким чином, при рекомендованій дозі 400 мг кетоконазолу в терапії системних мікозів рівень препарату в лікворі може становити 0,1-0,4 мкг/мл. У даному зв'язку необхідно привести дані чутливості криптококів до кетоконазолу, яка в більшості випадків перебуває в інтервалі МІК 0,008-0,25 мкг/мл (у середньому 0,05 мкг/мл) [1, 2, 14, 33, 64]. Також слід указати, що сьогодні не існує єдиної думки про те, який рівень МІК кетоконазолу для криптококів дозволяє їх вважати чутливими або резистентними. Так, чутливими до кетоконазолу вважають штами криптококів, для яких МІК буде $\leq 0,125$ або 0,25 мкг/мл, а резистентними при МІК $> 0,125$, $> 0,5$ або ≥ 1 мкг/мл [1, 2, 14, 33, 64]. Використовуючи крайні показники інтервалів, можна прийняти те, що чутливими до кетоконазолу будуть ті штами криптококів, для яких рівень МІК препарату буде $\leq 0,125$, а резистентними відповідно при МІК ≥ 1 мкг/мл. Тепер, порівнявши дані МІК з максимальним рівнем кетоконазолу в лікворі, можна стверджувати, що теоретично його застосування можливо, тому що інтервальний рівень кетоконазолу в лікворі «перекриває» і навіть перевищує МІК препарату для більшості чутливих до препарату штамів збудників КМ. Але це тільки теоретичні викладення. Практика показала, що порівняно з кетоконазолом більш пізній представник групи азолів першого покоління – флуконазол виявився набагато ефективнішим у терапії криптококового менінгіту. Крім цього флуконазол, на відміну від кетоконазолу, розчинний у воді (важко розчинний, але розчинний), а отже має форму для в/в введення, а також може у високих концентраціях проникати в ліквор. Швидше за все, саме ці якості флуконазолу і витиснули кетоконазол із групи антимікотиків, які активно використовуються в терапії криптококового менінгіту. Підтвердженням цьому може служити відсутність кетоконазолу у списку етіотропних препаратів у відповідних клінічних протоколах, а також згадування про нього в публікаціях наукових досліджень, присвячених етіотропній терапії КМ. Але в той же час необхідно відзначити, що в роботах, присвячених дослідженню чутливості криптококів до антимікотиків, кетоконазол ще активно використовується.

Як згадувалося вище, сьогодні в клінічній практиці для етіотропної терапії системних мікозів активно використовуються декілька нових азольних антимікотиків 2-го покоління, що з'явилися протягом останніх 10 років – *вориконазол* (похідне флуконазолу, має форму для парентерального введення) і *позаконазол* (похідне ітраконазолу, має тільки пероральну форму). На жаль, ці препарати відсутні у відповідних клінічних протоколах по терапії КМ. Слід також особливо зазначити, що

і виробники цих антимікотиків не вказують криптококоз і криптококовий менінгіт у переліку показань для застосування і використання цих препаратів для етіотропної терапії системних мікозів.

Однак зважаючи на те, що вориконазол і позаконазол мають досить високу проникність через ГЕБ, а також високий ступінь біодоступності (у вориконазолу майже 96 %), необхідно розглянути можливість їх використання в етіотропній терапії КМ. Так, рівень вориконазолу в лікворі може становити до 22-38-100 % від його сироваткової концентрації [1, 2, 14, 31-33, 68]. Крім пероральної він має форму для в/в введення. Незважаючи на те, що препарат погано розчинний у воді, для приготування його водного розчину для в/в інфузій використовуються допоміжні речовини (натрієва сіль сульфобутилового ефіру бета-циклодекстрина), що утворюють із вориконазолом водорозчинний комплекс, що не знижує активності самого антимікоту [1, 2, 14, 33].

Вориконазол при системних мікозах призначають у дорослих в/в або перорально в дозі 800 мг/добу (по 400 мг 2 рази на день – це максимальне дозування), а потім переходять на підтримуючу «половинну» дозу 400 мг/добу. У випадку низької ефективності підтримуючої терапії дозу препарату можна збільшити до 600 мг/добу (по 300 мг 2 рази в день), але це буде пов'язане з підвищеним ризиком токсичності терапії. Необхідно вказати, що шлях введення вориконазолу не має особливого значення, тому що біодоступність препарату при пероральному введенні досягає 96 %. Крім цього, вже на 2-у добу сироватковий та лікворний рівень вориконазолу практично повністю стабілізується та стає прямо пропорційним введеній дозі. Так, максимальна концентрація препарату в сироватці крові після перорального приймання 100 мг вориконазолу становить 3,1-4,8 мкг/мл, при в/в введенні препарату в дозі 800-900 мг/добу його сироватковий рівень становить 3,31-7,23 мкг/мл, а рівень у лікворі і мозковій тканині відповідно 1,36-3,93 (22-100 %, у середньому більш 50 % від сироваткового рівня) і 11,8-58,5 мкг/мл (очевидна кумуляція препарату у ЦНС) [1, 2, 14, 31-33, 68]. У цьому зв'язку необхідно привести дані рівня МІК криптококів до вориконазолу, який для більшості їх штамів перебуває в інтервалі 0,015-0,25 мкг/мл [61-63]. Крім цього слід вказати, що сьогодні штами криптококів, які резистентні до нових азолів, у тому числі і до вориконазолу, зустрічаються досить рідко [61-63, 68]. Наведені дані ілюструють, що концентрації вориконазолу, які створюються в лікворі, цілком достатні та суттєво перевищують існуючі МІК препарату для криптококів, а отже роблять цей антимікотик досить перспективним для етіотропної терапії КМ. Незважаючи на те, що ні виробники вориконазолу, ні існуючі клінічні протоколи не позиціонують препарат для терапії крип-

тококового менінгіту, вже з'явилися роботи, присвячені успішному використанню цього антимікотика при даній патології у випадку рефрактерності до терапії при використанні «протокольних» препаратів (амфотерицину, флуцитозину та флуконазолу) [68, 69]. У цьому випадку необхідно особливо відзначити, що в цих дослідженнях вориконазол використовували не як профілактичний препарат, а як антимікотик першої лінії терапії, правда, в комбінації з амфотерицином. На жаль, сьогодні даних цих досліджень ще недостатньо, щоб реально практично оцінити ефективність вориконазолу при КМ (проведені лише окремі дослідження). Необхідно продовжити дослідження в цьому напрямку та при наявності доказової бази клінічної ефективності препарату при криптококозі включити цей антимікотик у нові клінічні протоколи по лікуванню КМ.

Наступним новим антимікотиком із групи азолів необхідно розглянути препарат, що вже використовується в клінічній практиці – позаконазол. Він має високу активність відносно збудників криптококозу *in vitro*. Його МІК для більшості штамів криптококів перебуває в інтервалі 0,002-0,125 мкг/мл, становлячи в середньому 0,016 мкг/мл [49-53, 61-63]. Біодоступність препарату при пероральному введенні становить 98 % [31-33, 70-72]. Однак незважаючи на це, позаконазол створює в крові досить низькі концентрації препарату в інтервалі 0,7-1,25 мкг/мл, а в лікворі виявляється менш ніж у 20 % хворих у концентрації 0,14-0,56 мкг/мл. В інших 80 % пацієнтів рівень препарату в лікворі взагалі не визначався. В других дослідженнях наводяться дані про те, що тільки 0,5 % від сироваткової концентрації препарату може проникати через ГЕБ [31-33, 70-72]. Пізніше автори декількох досліджень дійшли висновку, що біодоступність позаконазолу дуже варіабельна і навіть індивідуальна, а сироваткові рівні препарату, що досягаються в крові, можуть створювати не терапевтичну, а «профілактичні» концентрації. Таким чином, незважаючи на «новизну» препарату, його фармакокінетичні особливості не дозволяють використовувати цей антимікотик при криптококовому ураженні ЦНС. Крім цього необхідно вказати, що позаконазол дуже обережно потрібно призначати з інгібіторами протеаз і іншими препаратами при антиретровірусній терапії ВІЛ-інфекції через лікарську взаємодію, що посилює токсичність й знижує ефективність комбінованої терапії [31-33, 70-72].

Необхідно привести дані про перспективу використання ще декількох нових азольних антимікотиків. У цей час активно досліджуються два нові препарати *альбаконазол* і *ізавуконазол*. **Альбаконазол** має достатню біодоступність при пероральному прийомі, а також великий період напіввиведення, рівний 70,5 год [31-32, 73, 74]. Цей антимікотик у 100 разів активніше

флуконазолу відносно більшості збудників системних мікозів. Слід особливо вказати, що препарат активний у відношенні резистентних до флуконазолу штамів криптококів. Так, МІК альбаконазолу для криптококів перебуває в інтервалі від $\leq 0,0012$ до 1,25 мкг/мл. Для більшості їх штамів середні показники МІК становлять 0,039-0,156 мкг/мл, а фунгіцидна концентрація альбаконазолу значно вище – 20 мкг/мл [31, 32, 49-53, 61-63]. На експериментальних моделях (тваринах) було показано, що при введенні альбаконазолу в дозі 5-80 мг/кг/добу пікові концентрації в сироватці крові і лікворі становили відповідно 4,14 і 0,62 мкг/мл (при максимальній дозі 80 мг/кг/добу) [31-32, 73, 74]. Таким чином, рівень проникнення в ліквор для альбаконазолу склав близько 15 % від рівня в сироватці крові. Однак цікавий той факт, що проникнення альбаконазолу в ліквор починається з досить високих і фактично токсичних доз (при дозі в 20 мг/кг/добу в лікворі альбаконазол не визначається). Але в той же час авторами дослідження була показана достатня клінічна ефективність препарату на експериментальній моделі КМ у тварин, хоча в даній моделі використовувалася дуже висока доза препарату – 80 мг/кг/добу. Слід також вказати, що вже початі дослідження фармакокінетики препарату на людях (поки здорових добровольцях) з використанням максимальної добової дози препарату, рівної 400 мг/добу, а також короточасний прийом в дозі 800 і навіть 1200 мг/добу [31-32, 73, 74]. Слід зазначити, що при дозі 400 мг/добу сироватковий рівень альбаконазолу коливався в межах від 0,781 до 3,89 мкг/мл, становлячи в середньому 1,74-2,24 мкг/мл. З урахуванням рівня проникнення препарату в ліквор (навіть при вкрай високих дозах, рівних 15 %) теоретичний його рівень в лікворі може становити 0,12-0,58 мкг/мл. Зрівнявши МІК альбаконазолу для криптококів з вмістом препарату в лікворі, наведеними вище, можна стверджувати, що навіть при високодозовій терапії концентрація альбаконазолу в лікворі, хоча й перевищує середні значення МІК для більшості штамів збудника, не перекидає максимальні рівні інтервалу МІК препарату для криптококів. Отже, очікувати високої ефективності використання цього антимікотика при КМ не представляється можливим. Однак ці висновки були отримані, опираючись на дані фармакокінетики препарату на тваринних моделях, що вимагає серйозних додаткових досліджень на клінічно здорових добровольцях і хворих системним криптококозом.

Ізавуконазол – також новий азольний антимікотик, що перебуває на стадії експериментальних досліджень. Препарат має високу активність відносно збудників криптококозу. Його МІК для більшості штамів криптококів перебуває в інтервалі 0,002-0,063 мкг/мл, становлячи в середньому 0,016 мкг/мл [49-53, 61-63]. Слід вказати, що

в цього препарату є так звані «проліки», або попередник – водорозчинний ізавуконазоліум, який після введення в організм всередину або парентерально швидко розщеплюється ферментами з утворенням власне ізавуконазолу. Період напіввиведення препарату досить великий і становить при пероральному прийомі 56-77 год, а при в/в введенні – 76-104 год. При дослідженні препарату на здорових добровольцях в дозі 100-400 мг/добу він показав високу біодоступність незалежно від шляху введення (більш 95 %), але також була відзначена його низька проникність через ГЕБ [75-77]. Сироваткова концентрація ізавуконазолу при прийомі 100 мг/добу становить від 0,84 до 1,7 мкг/мл, при підвищенні дози до 400 мг/добу (близько 5 мг/кг/добу) сироватковий рівень препарату підвищується до 3,46-3,77 і навіть 8,81 мкг/мл [75-77]. Слід особливо вказати, що рівень проникнення препарату у ліквор низький, а рівень накопичення в тканинах ЦНС, навпаки, має високі показники [75-77]. На жаль, конкретні цифри в доступних інформаційних джерелах не зазначені. Клінічна ефективність ізавуконазолу при системних мікозах була показана на тваринних моделях при використанні препарату в дозах >15 мг/кг/добу (використовувалися дози від 1,6 до 28 мг/кг/добу) [75-77]. Однак, максимальні дози ізавуконазолу, що сьогодні вводяться перорально в експериментах на здорових добровольцях, ще не перевищують 400 мг/добу [75-77].

У стадії клінічних випробувань перебуває ще один новий антимікотик другого покоління, похідне флуконазолу – **равуконазол**, однак його реальні можливості по використанню в терапії КМ поки невідомі. Слід вказати, що відносно збудників криптокозу равуконазол має достатню активність. Так, МІК для більшості штамів *C. neoformans* перебуває в інтервалі 0,25-1 мкг/мл, причому існує пряма залежність МІК препарату від МІК флуконазолу. У випадку чутливості криптококів до флуконазолу (його МІК ≤ 8 мкг/мл) МІК равуконазолу для цих штамів становить близько 0,25 мкг/мл. При дозозалежній чутливості криптококів до флуконазолу (його МІК в інтервалі 16-32 мкг/мл) МІК равуконазолу для цих штамів становить близько 1 мкг/мл, а при резистентності криптококів до флуконазолу (МІК ≥ 64 мкг/мл) МІК равуконазолу для цих штамів становить 4 мкг/мл [49-51, 78, 79]. Таким чином, до цих азолів у збудників системних мікозів існує перехресна чутливість і резистентність, що швидше за все, пов'язане з тим, що равуконазол є хоч і новим антимікотиком, але все-таки похідним флуконазолу. Слід зазначити, що равуконазол має дуже високий показник періоду напіввиведення, який становить більш 100 годин. При клінічних випробуваннях препарату у дорослих хворих на ВІЛ-інфекцію при прийомі препарату в дозі від 50 до 400 мг/добу однократно (приблизно 4-5-6 мкг/кг) протягом декількох тижнів сироватковий рівень равуко-

назолу становив 1-10 мкг/мл [80-82]. Клінічний ефект був отриманий при системному кандидозі (без ураження ЦНС) при дозі равуконазолу 200 мг/добу. Слід також особливо вказати, що сироватковий рівень препарату дозозалежний і в експериментах на тваринах при введенні їм равуконазолу в дозі 1,25-40 мкг/кг рівень у сироватці крові відповідно становив 2,03-58,82 мкг/мл, а рівень у тканинах ЦНС – 2,37-144,85 мкг/мл [80-82]. Але якщо в експерименті на тваринах більші дози препарату можна використовувати, то їх використання при проведенні клінічних випробувань у людини неможливо.

На жаль, дані рівня проникнення равуконазолу в ліквор здорових осіб і пацієнтів з менінгітом у доступних джерелах літератури відсутні. Можна опертися тільки на експериментальні дані, отримані на моделях тварин (ссавців) [80-82]. Так, в даному дослідженні при введенні доз равуконазолу до 10 мг/кг/добу рівень препарату в лікворі практично не виявлявся і був нижче 0,1 мкг/мл. При введенні тваринам доз 10, 20 і 40 мг/кг/добу рівень равуконазолу в лікворі відповідно становив 0,15, 0,43 і 1,31 мкг/мл [80-82]. Обчисливши співвідношення рівня препарату в лікворі і плазмі крові тварин можна стверджувати, що рівень проникнення равуконазолу в цереброспінальну рідину не перевищує 4-5 % і тільки при дуже високих дозах може підвищуватися до 9 %. У такій ситуації слід особливо вказати, що вже починаючи з дози в 10 мг/кг/добу, препарат проявляє гепато- і нефротоксичну дію. Тепер зрівняємо дані про МІК для більшості штамів криптококів, наведених вище. Можна сказати, що при використанні дози равуконазолу 400 мг/добу (близько 5 мг/кг/добу) препарат у лікворі практично не виявляється, а при збільшенні дози до 800 мг/добу (близько 10 мг/кг/добу), фактично токсичної дози, рівень равуконазолу в лікворі не досягає необхідних навіть мінімальних показників МІК для більшості збудників КМ. Отже, незважаючи на досить високу чутливість криптококів до равуконазолу, використання препарату, навіть при рівні проникнення в ліквор, що становить 4-9 % (але при використанні токсичних дозувань), не може бути перспективним у терапії КМ. Але також слід зазначити, що навіть експериментальні дані по фармакокінетиці равуконазолу ще дуже незначні і вимагають проведення додаткових цілеспрямованих досліджень. Можливо після одержання результатів таких досліджень, з урахуванням наведених вище даних про високий рівень накопичення препарату в тканинах ЦНС, можна буде перейти до дослідження ефективності препарату на експериментальних моделях КМ.

Профілактична, або «підтримуюча», терапія після успішного базового етіотропного лікування КМ може проводитися перорально «низькими», порівняно з початковими, дозами антимікотиків, з урахуванням створення їх концентрацій у сироватці крові хворого,

рівних або перевищуючих їх МІК для конкретного збудника мікозу. Дійсно, створення необхідної МІК у лікворі, як правило, вимагає високої концентрації антимікотика в крові, тому що тільки певна його частина може проникати через ГЕБ. При переході на профілактичну підтримуючу терапію, метою якої є, по суті, запобігання гематогенного переходу збудника в ліквор, необхідно створити для збудника МІК, однак вже не в лікворі, а у крові. Тому для досягнення необхідної МІК введена доза антимікотика буде суттєво нижче тієї, яка забезпечує МІК у лікворі. Це пояснюється тим, що ліквор уже сатований від збудника і у наявності антимікотика навіть у МІК у лікворі немає необхідності. Але, тому що проникнення збудника в ліквор, як правило (крім посттравматичних або вроджених дефектів мозкових оболонок з їх сполученням із зовнішнім середовищем), відбувається винятково гематогенно, то для профілактики можливого рецидиву ураження ЦНС досить забезпечити на тривалий період концентрації антимікотиків власне в крові пацієнта на рівні не нижче МІК збудника, що дозволить забезпечити стійкий і головне ефективний мікоцидний або мікостатичний ефект.

Раніше були проведені дослідження з розробки критеріїв припинення навіть профілактичного приймання антимікотиків при криптококозі. Були отримані дані, які показують, що такими критеріями можуть бути: істотне підвищення у пацієнта рівня CD4 >300 кл./мкл; зниження вірусного навантаження по ВІЛ з рівнем РНК <500 коп./мл і тривалість ВААРТ (високоактивної антиретровірусної терапії) не менше 25 міс. [12]. Також критеріями можуть служити помірне підвищення рівня CD4 >100 кл./мкл, але невизначуваний (РНК ВІЛ <25 коп./мл) рівень вірусного навантаження по ВІЛ протягом не менш 3 міс. на тлі потужної ВААРТ [12]. Сумація даних, наведених у зазначеному протоколі, про припинення етіотропної профілактики ВІЛ-асоційованих інфекцій дозволила рекомендувати припинення профілактичного етапу лікування в терапії КМ у випадку: 1) відсутності клінічних ознак рецидиву; 2) підвищення рівня CD4 у крові ≥ 100 кл./мкл; 3) невизначуваний (РНК ВІЛ <25 коп./мл) рівень вірусного навантаження по ВІЛ протягом не менш 3 міс. і 4) проведення профілактичної терапії азольними антимікотиками не менше 1 року [12]. Але у випадку поновлення зниження рівня CD4 <100 кл./мкл профілактика антимікотиками повинна бути відновлена!

Слід відразу вказати, що тривалість етапу «профілактичної» терапії суттєво відрізняється в пацієнтів з ВІЛ-інфекцією і у хворих КМ без інфікування ВІЛ. Як згадувалося вище, у хворих з ВІЛ-інфекцією необхідна вкрай тривала, фактично «довічна» терапія. Однак іноді при проведенні таким пацієнтам ВААРТ, у випадку відновлення активності імунної системи, підтримуюча

терапія може бути припинена [12, 65-67]. У пацієнтів із КМ без ВІЛ-інфекції курс профілактичної терапії повинен тривати не менше 6 міс., особливо у хворих з імуносупресією, що найчастіше відзначається у реципієнтів органів при трансплантації, які змушені довічно приймати імуносупресори [1, 2, 12, 14]. Але в даній ситуації необхідно особливо вказати, що сьогодні КМ реєструється і серед пацієнтів без видимого імунodefіциту і число таких хворих неухильно росте [1-3].

Як бути з такими хворими і якою повинна бути в них тривалість протирецидивної терапії? Відповідь на це питання одночасно і проста, і складна. Зважаючи на те, що системні мікози, особливо з ураженням ЦНС, як правило, виникають у хворих з недостатністю імунітету (не обов'язково з ВІЛ-інфекцією), протирецидивну хіміо-профілактику необхідно проводити фактично до повної або значимої корекції імунodefіциту. Але складність проблеми полягає в тому, що видимих проявів імунodefіциту в таких пацієнтів немає. Як правило, у них відсутні і грубі порушення в показниках імунограми. Тому визначити критерії відновлення імунокомпетентності у таких хворих фактично не представляється можливим. У даній ситуації єдиною можливим показником може служити стійкий клінічний ефект, який після ефективного етапу початкової етіотропної терапії при системних мікозах може бути досягнутий тільки при тривалому проведенні протирецидивної терапії протягом значного періоду, а з урахуванням ураження ЦНС цей період повинен бути не менше 6 міс. Таким чином, саме протягом цього періоду необхідне проведення профілактичної терапії антимікотиками у хворих із КМ без ВІЛ-інфекції.

Необхідно також особливо відзначити, що в цей час істотних відмінностей у клінічній картині гострого КМ у хворих з ВІЛ/СНІД і у пацієнтів без інфікування ВІЛ фактично немає. Виникає видиме і серйозне протиріччя. Але це протиріччя можна легко і досить просто пояснити. Не секрет, що для системних і генералізованих мікозів обов'язковою умовою в патогенезі розвитку захворювання є наявність у пацієнта імунodefіцитного стану (тимчасового або постійного). Це підтверджується тим, що раніше КМ був високоспецифічним і високочутливим клінічним тестом для виявлення тяжкого імунodefіциту, викликаного власне ВІЛ-інфекцією. Якщо не враховувати етіологію імуносупресії, то можна стверджувати, що КМ – маркерна інфекція для імунodefіциту, незалежно від його причини. Таким чином, фактично вдається вирішити зазначене вище протиріччя та найголовніше зробити висновок про те, що розвиток КМ в пацієнтів без ВІЛ-інфекції свідчить про наявність у них серйозного імунodefіциту. У даному зв'язку вирішення однієї проблеми створило нову – необхідність з'ясувати етіологію імунodefіциту у хворих КМ, не інфікованих ВІЛ. Слід

також зазначити, що в більшості пацієнтів із КМ немає явних клінічних ознак вираженої імуносупресії. У цьому випадку можна припустити кілька варіантів етіології такого імунodefіцитного стану: специфічний генетично обумовлений імунodefіцит до криптококової інфекції; імуносупресія, обумовлена сучасним інтенсивним хронічним стресом і продуктами харчування, що містять імуносупресори (гормональні препарати, антибіотики, консерванти); високе фармакологічне навантаження на сучасну людину, що також приводить до імунodefіцитів різного ступеня виразності.

Саме наявність імунodefіциту, швидше за все, специфічного і генетично обумовленого, приводить до ще однієї клінічної особливості перебігу КМ у пацієнтів без ВІЛ-інфекції. Як і у хворих зі СНІДом, у цій групі хворих КМ має тенденцію до тривалого, затяжного та рецидивного перебігу, що також вимагає тривалого високодозового етіотропного лікування з подальшим переходом на тривалу, а іноді й довічну підтримуючу терапію, припинення якої закономірно може привести до рецидиву хвороби з також закономірним летальним результатом.

Раніше ми вже згадували про дуже важливу проблему етіотропного лікування криптококозу, особливо якщо була потреба використання максимально можливих доз антимікотиків, а також їх комбінацій – **високої дозозалежної токсичності етіотропної терапії криптококового менінгіту**. Слід зазначити, що всі без винятку представники арсеналу «протокольних» етіотропних препаратів, що використовуються в терапії криптококозу, мають високу гепато- і нефротоксичність, а з урахуванням необхідності використання їх у високих дозах через постійно зростаючу резистентність криптококів, а також необхідності проведення лікування криптококозу в групі ВІЛ-інфікованих хворих, що вже одержують досить токсичну ВААРТ, – проблема токсичності застосовуваних при криптококозі антимікотиків стає мабуть найголовнішою та складною.

Наш клінічний досвід показав, що в групі хворих уже власне зі СНІДом, ускладненим криптококозом, за наявності супутнього гепатиту (незалежно від етіології: вірусний; токсичний; мікст-гепатит) і особливо на тлі токсичної антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції практично завжди при проведенні антимікотичної терапії виникає ефект «гойдалки». Так, підвищення дози антимікотика за життєвими показаннями приводить до вираженого клінічного ефекту за перебігом криптококозу, але в той же час виникає реактивація гепатиту з погрозою розвитку печінкової енцефалопатії. Далі змушене зниження дози антимікотика приводить до зворотної ситуації – на тлі поліпшення клініко-біохімічної картини по гепатиту відбувається реактивація криптококозу. Слід особливо

зазначити, що такі випадки не поодинокі, тому що більшість пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, як правило, інфіковані вірусами парентеральних гепатитів, а на тлі ВААРТ в них нерідко виникає токсичний лікарський гепатит. Тому описаному вище ефекту, враховуючи його закономірну повторюваність, і була дана назва – симптом «фармакологічної гойдалки». Слід особливо вказати, що наш досвід показує, що при рецидивуючому перебігу КМ, навіть якщо при першому і другому рецидиві ми одержуємо добрий клінічний ефект, то у випадку розвитку третього рецидиву шанси на виживання у такого хворого практично відсутні!

Підбиваючи підсумок аналізу етіотропної терапії КМ, необхідно позначити перспективні напрямки наукових і клінічних досліджень, а також зробити певні висновки. Сьогодні конче потрібно розширення спектру ефективних антимікотиків для початкової терапії КМ, тому що по суті їх всього два – амфотерицин з його ЛАФАВ і флуконазол. Необхідна розробка нових ефективних антимікотиків зі значною проникністю через ГЕБ, низькою токсичністю і захистом від факторів резистентності криптококів, або фармакологічних препаратів, що сприяють підвищенню проникності «старих» антимікотиків через ГЕБ. Безпосереднє введення в ліквор антимікотиків, погано проникаючих в нього при парентеральному введенні, неефективне, як і введення інших антимікробних препаратів, що доведено багаторічним клінічним досвідом у багатьох країнах, не має під собою теоретичних основ (антибіотик практично не поширюється в лікворі), а також вкрай небезпечно. Незважаючи на заявлену високу ефективність амфотерицину і особливо його ЛАФАВ (з більш низькою токсичністю), а також нових азолів у терапії КМ, дані по їх фармакодинаміці (вкрай низькі концентрації в лікворі, що нерідко не досягають МІК для криптококів, але з можливістю накопичення в тканинах ЦНС) вимагають додаткових, ретельних і рандомізованих досліджень по оцінці реальної ефективності зазначених препаратів при даній патології. Низька ефективність терапії та рецидивний перебіг криптококового менінгіту у хворих з ВІЛ-інфекцією (при виникненні резистентності, припиненні терапії або профілактичного приймання антимікотиків) має високу ймовірність летального результату.

Вже зараз насуточно необхідний повний перегляд старого вітчизняного протоколу по лікуванню КМ та внесення в нього істотних коректив у відповідності з даними сучасних і перспективних досліджень. Вже сьогодні для забезпечення ефективності та максимальної безпеки етіотропної терапії КМ обов'язковими умовами є:

- визначення рівня антимікотика в лікворі і сироватці крові;

- динамічне визначення чутливості криптококів (МІК-90 і МІК-100), виділених від хворого, до застосування антимікотиків, регламентованих клінічним протоколом;

- добір антимікотиків, їх комбінацій, доз і режимів введення повинен базуватися на даних чутливості до антимікотиків, виділених від хворого криптококів;

- моніторинг рівня використовуваних антимікотиків у крові й лікворі хворого для виявлення їх відповідності МІК застосовуваних етіотропних препаратів, а також прогнозування токсичності терапії (що зазначено в закордонних клінічних протоколах);

- облік усіх можливих і відомих лікарських взаємодій власне комбінацій антимікотиків, а також їх взаємодія з іншими, особливо антиретровірусними препаратами (у хворих на ВІЛ-інфекцію).

Література

1. Essentials of Clinical Mycology / Ed.: C.A. Kauffman, P.G. Pappas, J.D. Sobel, W.E. Dismukes. – 2nd Ed. – New York: Springer Science+Business Media, 2011. – 533 p.
2. Clinical Mycology / Ed.: W.E. Dismukes, P.G. Pappas, J.D. Sobel. – 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. – СПб, 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. – 2nd 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. Cloud et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 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. – Vol. 47. – P. 1321-1327.
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. – Vol. 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. – Vol. 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. – Vol. 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. – Vol. 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.: [Електронний ресурс] / Режим доступу: <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. – Vol. 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. – Vol. 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. – Vol. 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. – Vol. 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. Haghigat, S.A. Bozzette et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 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. – Vol. 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. – Vol. 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. – Vol. 28. – P. 291-296.

31. Веселов А.В. Новые системные антимикотики / А.В. Веселов // Антимикробные препараты. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 73-80.

32. Климко Н.Н. Новые препараты для лечения системных микозов / Н.Н. Климко, 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/36742B08EBE5B4D2C2257AA90065E686/\\$file/UA57050101_D709.mht](http://www.drlz.kiev.ua/ibp/lz_www.nsf/id/36742B08EBE5B4D2C2257AA90065E686/$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. – 41 p.: [Електронний ресурс] / Режим доступу: <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. – Vol. 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. – Vol. 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. Tepasrakkul, S. Pinpraphaporn et al.] // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 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

49. Susceptibility Testing of Cryptococcus neoformans: a Microdilution Technique / [M.A. Ghannoum, A.S. Ibrahim, Y. Fu et al.] // J. Clin. Microbiology. – 1992. – Vol. 30, N 11. – P. 2881-2886.

50. Antifungal Susceptibilities of Cryptococcus neoformans / [L.K. Archibald, M.J. Tuohy, D.A. Wilson et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 10, N 1. – P. 143-145.

51. In vitro susceptibility of Cryptococcus gattii clinical isolates / [A. Gomez-Lopez, O. Zaragoza, M. Martins et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2008. – Vol. 14, N 7. – P. 727-730.

52. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). 2002. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard-Second Edition // NCCLS document M27-A2 USA. – 2002. – Vol. 22, N 15. – 51 p.: [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.rcpa.tv/parts/exams/microbiology/Model_Answers/Antifungal%20sens%20testing.pdf, 12/12/2014

53. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 2012. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; 4th informational supplement // CLSI document M27-S4 USA. – 2012. – Vol. 32, N 17. – 23 p. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.: [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://clsi.org/standards/micro>, 12/12/2014

54. Sporanox® (itraconazole). Instructions for use: [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.janssenpharmaceuticalsinc.com/assets/sporanox.pdf>, 12/12/2014

55. Дифлюкан (Diflucan) Інструкція для медичного застосування препарату: [Електронний ресурс] / Режим доступу: [http://www.drlz.kiev.ua/ibp/lz_www.nsf/id/980C1E69C48C1F19C2257B3C00302910/\\$file/UA59700101_0022.mht](http://www.drlz.kiev.ua/ibp/lz_www.nsf/id/980C1E69C48C1F19C2257B3C00302910/$file/UA59700101_0022.mht), 12/12/2014

56. Dose response effect of high-dose fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis in southwestern Uganda / [N. Longley, C. Muzoora, K. Taseera et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 47, N 12. – P. 1556-1561.

57. A phase II randomized controlled trial adding oral flucytosine to high-dose fluconazole, with short-course amphotericin B, for cryptococcal meningitis / [A.T. Jackson, J.C. Nussbaum, J. Phulusa et al.] // AIDS. – 2012. – Vol. 26, N 11. – P. 1363-1370.

58. Cryptococcal meningitis treatment strategies in resource-limited settings: a cost-effectiveness analysis / [R. Rajasingham, M.A. Rolfes, K.E. Birkenkamp et al.] // PLoS Med. – 2012. – Vol. 9, N 9: [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001316>, 12/12/2014

59. Monitoring and impact of fluconazole serum and cerebrospinal fluid concentration in HIV-associated cryptococcal meningitis-infected patients / [W. Manosuthi, P. Chetchotisakd, T.L. Nolen et al.] // HIV Medicine. – 2010. – N 11. – P. 276-281.

60. Орунгал. (Itraconazole). Інструкція для медичного застосування препарату: [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://>

www.drlz.kiev.ua/ibp/lz_www.nsf/id/B43A4FF7C4093E40C2257BAC002A6C53/\$file/UA24150201_2944.mht, 12/12/2014

61. Espinel-Ingroff A. Comparison of Three Commercial Assays and a Modified Disk Diffusion Assay with Two Broth Microdilution Reference Assays for Testing *Zygomycetes*, *Aspergillus* spp., *Candida* spp., and *Cryptococcus neoformans* with Posaconazole and Amphotericin B / A. Espinel-Ingroff // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44, N 10. – P. 3616-3622.

62. Espinel-Ingroff A. Comparison of Neo-Sensitabs Tablet Diffusion Assay with CLSI Broth Microdilution M38-A and Disk Diffusion Methods for Testing Susceptibility of Filamentous Fungi with Amphotericin B, Caspofungin, Itraconazole, Posaconazole and Voriconazole / A. Espinel-Ingroff, E. Canton // J. Clin. Microbiol. – 2008. – Vol. 46, N 5. – P. 1793-1803.

63. Multicenter Evaluation of a New Disk Agar Diffusion Method for Susceptibility Testing of Filamentous Fungi with Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole, Amphotericin B and Caspofungin / [A. Espinel-Ingroff, B. Arthington-Skaggs, N. Iqbal et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45, N 6. – P. 1811-1820.

64. Кетоконазол (Ketoconazole): [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.vidal.ru/drugs/molecule/578#>, 12/12/2014

65. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America / [J.E. Kaplan, C. Benson, K.H. Holmes et al.] // MMWR. – 2009. – Vol. 58. – 207 p.

66. Discontinuation of maintenance therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS treated with highly active antiretroviral therapy: an international observational study / [C. Mussini, P. Pezzotti, J.M. Miro et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38. – P. 565-571.

67. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immuno-deficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study / [A. Vibhagool, S. Sungkanuparph, P. Mootsikapun et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 36. – P. 1329-1331.

68. Voriconazole use and pharmacokinetics in combination with interferon-gamma for refractory cryptococcal meningitis in a patient receiving low-dose ritonavir / [N.E. Nierenberg, G.R. Thompson, J.S. Lewis et al.] // Med. Mycol. – 2010. – Vol. 48, N 3. – P. 532-536.

69. Andes D. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications / D. Andes, A. Pascual, O. Marchetti // Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53, N 1. – P. 24-34.

70. Posaconazole and amphotericin B combination therapy against *Cryptococcus neoformans* infection / [F. Barchiesi, E. Spreghini, A.M. Schimizzi et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – Vol. 48, N 9. – P. 3312-3316.

71. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections / [P. Pitisuttithum, R. Negroni, J.R. Graybill et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2005. – Vol. 56, N 4. – P. 745-755.

72. Rachwalski E.J. Posaconazole: an oral triazole with an extended spectrum of activity / E.J. Rachwalski, J.T. Wiczorkiewicz, M.H. Scheetz // Ann. Pharmacother. – 2008. – Vol. 42, N 10. – P. 1429-1438.

73. In vitro and in vivo efficacies of the new triazole albaconazole against *Cryptococcus neoformans* / [J.L. Miller, W.A. Schell, E.A. Wills et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – Vol. 48, N 2. – P. 384-387.

74. Van Rossem K. A Phase 1, randomized, open-label crossover study to evaluate the safety and pharmacokinetics of 400 mg albaconazole administered to healthy participants as a tablet formulation versus a capsule formulation / K. Van Rossem, J.A. Lowe // Clin. Pharmacol. – 2013. – N 5. – P. 23-31.

75. Isavuconazole treatment of a patient with disseminated mucormycosis / [D. Peixoto, L.S. Gagne, S.P. Hammond et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2014. – Vol. 52, N 3. – P. 1016-1019.

76. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel triazole, isavuconazole: mathematical modeling, importance of tissue concentrations, and impact of immune status on antifungal effect / [P.A. Warn, A. Sharp, A. Parmar et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53, N 8. – P. 3453-3461.

77. Falci D.R. Profile of isavuconazole and its potential in the treatment of severe invasive fungal infections / D.R. Falci, A.C. Pasqualotto // Infect. Drug Resist. – 2013. – N 6. – P. 163-174.

78. In vitro activities of ravuconazole (BMS-207147) against 541 clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* / [T. Yamazumi, M.A. Pfaller, S.A. Messer et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2000. – Vol. 44, N 10. – P. 2883-2886.

79. Antifungal susceptibilities of *Cryptococcus neoformans* cerebrospinal fluid isolates from AIDS patients in Kenya / [R. Mdodo, S.A. Moser, W. Jaoko et al.] // Mycoses. – 2011. – Vol. 54, N 5. – P. 438-442.

80. Girmenia C. New generation azole antifungals in clinical investigation / C. Girmenia // Expert. Opin. Investig. Drugs. – 2009. – Vol. 18, N 9. – P. 1279-1295.

81. The effect of ravuconazole on the pharmacokinetics of nelfinavir in healthy male volunteers / [J.H. Yan, M.R. Marino, R.A. Smith et al.] // J. Clin. Pharmacol. – 2006. – Vol. 46, N 2. – P. 193-200.

82. Compartmental pharmacokinetics and tissue distribution of the antifungal triazole ravuconazole following intravenous administration of its di-lysine phosphoester prodrug (BMS-379224) in rabbits / [A.H. Groll, D. Mickiene, V. Petraitis et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2005. – Vol. 56, N 5. – P. 899-907.

CRYPTOCOCCAL MENINGITIS – PARTICULARITIES OF THE TREATMENT (PART II)

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 5.05.2015 р.