

# Криптококовий менінгіт: клінічні рекомендації ВООЗ

## Криптококовий менінгіт — одна з головних причин смерті людей, які живуть з ВІЛ

Криптококоз належить до опортуністичних інфекцій та є однією з головних причин смерті людей, які живуть з ВІЛ. Найчастіше збудником криптококозу є *Cryptococcus neoformans* — убівітарний мікроорганізм, який відносять до дріжджоподібних грибів. Шлях передачі — повітряно-пиліювий. Практично всі люди за життя зазнають інфікування *Cryptococcus neoformans*, проте клінічна маніфестація криптококозу відбувається на тлі вираженого імунodefіциту. Захворювання найчастіше є наслідком реактивації латентної інфекції.

Найбільш розповсюдженою формою криптококозу є криптококовий менінгіт, який виникає у 70–90% випадків цього захворювання. Смертність від криптококового менінгіту є найвищою в країнах із низьким рівнем доходу, що пов'язано з несвоєчасною діагностикою та дефіцитом протигрибкових засобів першої лінії. Ще одним важливим чинником високого рівня смертності є неможливість проведення адекватного лікування, зокрема через токсичність ліків.

У березні 2018 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оприлюднила гайдлайн з діагностики, профілактики та менеджменту криптококової інфекції у людей, які живуть з ВІЛ. У цій публікації висвітлені принципи лікування хворих з криптококовим менінгітом відповідно до рекомендацій ВООЗ 2018 р.

## Перший етап лікування: індукційна терапія

Лікування включає три етапи: індукційну, консолідувальну та підтримувальну терапію.

Індукційна терапія триває 2 тиж. Цей етап лікування полягає у застосуванні **амфотерицину В дезоксихолату** (1 мг/кг/добу) внутрішньовенно у поєднанні з **флуцитозином** (100 мг/кг/добу, розподілених на 4 прийоми) протягом першого тижня та **флуконазолу** (1200 мг/добу для дорослих, 12 мг/кг/добу для дітей і підлітків) протягом другого тижня лікування. Представлена схема лікування є варіантом вибору на сьогодні.

Альтернативні варіанти:

- флуконазол у дозі 1200 мг/добу + флуцитозин у дозі 100 мг/кг/добу, розподілені на 4 прийоми протягом 2 тиж;
- амфотерицин В дезоксихолат (1 мг/кг/добу) + флуконазол (1200 мг/добу для дорослих, 12 мг/кг/добу для дітей і підлітків) протягом 2 тиж. Слід відзначити, що для дітей та підлітків добова доза флуконазолу не має перевищувати 800 мг.

На сьогодні не рекомендоване рутинне застосування кортикостероїдів у дорослих, дітей та підлітків з криптококовим менінгітом під час індукційної фази лікування. Після проведення успішної індукційної терапії (визначається як істотне клінічне поліпшення з негативним результатом культурального дослідження ліквору) переходять до наступного етапу — консолідувальної терапії.

## Другий етап лікування: консолідувальна терапія

Консолідувальна терапія триває 8 тиж. Цей етап лікування полягає у застосуванні **флуконазолу** в дозі 800 мг/добу для дорослих та 6–12 мг/кг/добу для дітей та підлітків. Таким чином, загальна тривалість індукційної та консолідувальної терапії становить 10 тиж, після чого необхідне проведення третього етапу — підтримувальної терапії (вторинної профілактики).

## Підтримувальна терапія: вторинна профілактика криптококового менінгіту

Підтримувальна терапія полягає у пероральному застосуванні флуконазолу в дозі 200 мг/добу. Мінімальна тривалість про-

ведення вторинної профілактики криптококового менінгіту становить 1 рік. Флуконазол є більш ефективним засобом для вторинної профілактики криптококового менінгіту, ніж ітраконазол та амфотерицин В.

Показання до припинення проведення вторинної профілактики криптококового менінгіту:

- у країнах, де доступний моніторинг вірусного навантаження ВІЛ: якщо проведено підтримувальну терапію флуконазолом протягом одного року, рівень вірусного навантаження ВІЛ — невизначальний, кількість CD4-лімфоцитів >100 кл/мкл та пацієнт має високу прихильність до антиретровірусної терапії (АРТ);
  - у країнах, де недоступний моніторинг вірусного навантаження ВІЛ: якщо проведено підтримувальну терапію флуконазолом протягом одного року, кількість CD4-лімфоцитів >200 кл/мкл та пацієнт має високу прихильність до АРТ.
- Вторинну профілактику криптококового менінгіту слід відновити, якщо кількість CD4-лімфоцитів зменшиться до <100 кл/мкл (для дорослих, підлітків і дітей старше п'яти років, які живуть з ВІЛ) та ≤25%, або ≤750 кл/мкл (для дітей віком 2–5 років).

## Менеджмент токсичності амфотерицину В

Основні побічні реакції, які відмічаються при застосуванні амфотерицину В, включають гіпокаліємію, нефротоксичність і анемію. Важливо контролювати рівень калію та креатиніну принаймні 2–3 рази на тиждень. Визначення рівня гемоглобіну необхідно проводити щотижня.

Одним з найбільш загрозливих побічних ефектів амфотерицину В є його нефротоксичність. Застосування 1 л фізіологічного розчину напередодні інфузії амфотерицину В знижує його нефротоксичність. При стабільному зростанні рівня креатиніну у більше ніж 2 рази від початкового значення слід розглянути питання щодо відміни амфотерицину В та продовження лікування лише флуконазолом в дозі 1200 мг (особливо якщо хворий вже отримав 7 доз амфотерицину В). Тяжка анемія на фоні застосування амфотерицину В може бути показанням до переливання еритроцитарної маси та передчасної його відміни в індукційній фазі.

## Криптококовий менінгіт: підвищений внутрішньочерепний тиск

Підвищений внутрішньочерепний тиск (ВЧТ) реєструють у 80% випадків криптококового менінгіту. Про підвищений ВЧТ свідчать такі симптоми:

- головний біль;
- нудота з блюванням або без;
- порушення зору або слуху;
- порушення психічного статусу;
- папілоедема;
- інші прояви вогнищевих уражень мозку.

Для зниження високого ВЧТ застосовується терапевтична люмбальна пункція. Частота проведення терапевтичної люмбальної пункції визначається частотою рецидиву симптомів підвищеного ВЧТ. Метою цієї процедури є зниження ВЧТ <20 мм вод. ст. або удвічі від вихідного значення, якщо останнє є надто високим. При потребі у щоденному зниженні ВЧТ слід розглянути питання щодо доцільності постановки люмбального дренажу або вентрикулоперитонеального шунтування.

У середньому об'єм ліквору, отриманого під час терапевтичної люмбальної пункції, становить 20–25 мл (досвід Guideline Development Group). Не слід застосовувати такі препарати, як маніт, ацетазоламід та фуросемід для зниження ВЧТ у хворих з криптококовим менінгітом, оскільки вони в такому разі неефективні.

## Криптококовий менінгіт: коли розпочинати прийом АРТ

Негайний початок АРТ на тлі лікування хворих з криптококовим менінгітом асоціюється з високим рівнем смертності. Саме тому АРТ повинна бути розпочата не раніше ніж через 4–6 тиж від початку протигрибкової терапії.

### Резюмуючи

Криптококовий менінгіт є однією з основних причин смерті людей, які живуть з ВІЛ. Менеджмент криптококового менінгіту складається з трьох етапів: індукційної, консолідувальної та підтримувальної терапії. Застосування протигрибкових засобів,

зокрема амфотерицину В, асоціюється з високим ризиком розвитку нефротоксичності, гіпокаліємії та анемії, тому необхідно проводити регулярний моніторинг рівня гемоглобіну, креатиніну та калію в сироватці крові. АРТ повинна бути розпочата не раніше ніж через 4 тиж після призначення протигрибкового лікування.

### Список використаної літератури

World Health Organization (2018) The diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Mar. 2018. [www.who.int/hiv/pub/guidelines/cryptococcal-disease/en/](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/cryptococcal-disease/en/)

Анастасія Козловська

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Первинна профілактика серцево-судинних захворювань: чи призначати ацетилсаліцилову кислоту?

#### Ацетилсаліцилова кислота і первинна профілактика



Первинна профілактика серцево-судинних захворювань (ССЗ) ацетилсаліциловою кислотою (АСК), без сумніву, має доведену ефективність у запобіганні розвитку несприятливих серцево-судинних подій. Однак залежно від рівнів як кардіоваскулярного, так і геморагічного ризику, відносна користь АСК інколи

може бути переключена високою ймовірністю масивних кровотеч. Тому питання застосування АСК в осіб без встановленої серцево-судинної патології є суперечливим.

1 червня 2019 р. у виданні «Journal of Hypertension» були опубліковані результати Японського проекту первинної профілактики (Japanese Primary Prevention Project). Дослідження полягало у вивченні загальної ефективності терапії низькими дозами АСК з метою первинної профілактики серцево-судинних подій у пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією. Також стаття містить огляд останніх досліджень та настанов з первинної профілактики ССЗ у хворих літнього віку, а саме: результати спільного американсько-австралійського проекту ASPREE, рекомендації 2018 р. з лікування артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension — ESH) та Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC), позиційний документ Робочої групи з тромбозу Європейського товариства кардіологів (ESC Working Group on Thrombosis) і настанови Американської робочої групи з профілактики в охороні здоров'я (The United States Preventive Services Task Force).

#### Огляд дослідження Японського проекту профілактики

Дослідження полягало у вивченні ефективності терапії низькими дозами АСК, що застосовувалася з метою первинної профілактики кардіоваскулярних подій у людей віком 60–85 років без серцево-судинної патології. Учасники дослідження мали множинні фактори кардіоваскулярного ризику: артеріальну гіпертензію, дисліпідемію та/або цукровий діабет. Усіх хворих було рандомізовано на тих, кому призначали 100 мг АСК, покритої кишковорозчинною оболонкою, і тих, хто приймав плацебо.

У ході аналізу результатів дослідження виявилось, що на фоні терапії АСК відзначалося достовірне зменшення кількості транзитних ішемічних атак (відносний ризик (ВР) 0,54;  $P=0,045$ ), ішемічних подій (ВР 0,72;  $P=0,0066$ ) та серцево-судинних подій (ВР 0,76;  $P=0,044$ ) з додатковою тенденцією до зниження частоти випадків нефатального інфаркту міокарда (ВР 0,58;  $P=0,056$ ). Натомість в осіб з гіпертонічною хворобою ( $n=12278$ ) застосування АСК не мало істотного впливу на загальний показник

смерті від серцево-судинних захворювань, нефатального інсульту та інфаркту міокарда. До того ж у пацієнтів з високим артеріальним тиском ( $>140$  мм рт. ст.) терапія АСК була пов'язана з підвищеним ризиком виникнення геморагічних інсультів (ВР 3,5;  $P=0,014$ ) і серйозних екстракраніальних кровотеч (ВР, 2,14;  $P=0,050$ ). Тому дані дослідження свідчать про те, що користь антитромбоцитарної терапії АСК як первинної профілактики ССЗ є значно нижчою, ніж висока ймовірність виникнення масивних кровотеч у людей з артеріальною гіпертензією без супутніх серцево-судинних розладів.

#### Поточні дослідження і рекомендації щодо використання АСК у первинній профілактиці ССЗ

Нещодавно у рамках спільного американсько-австралійського проекту ASPREE проведено дослідження, яке полягало у вивченні впливу АСК на запобігання серцево-судинним катастрофам та ймовірність виникнення кровотеч у людей віком  $\geq 70$  років. Дві третини учасників мали низький серцево-судинний ризик, інші — помірний. Виявлено, що застосування АСК у дозі 100 мг щодня протягом 5 років не подовжило тривалість життя без інвалідності, але порівняно з плацебо призвело до підвищення ризику кровотеч. Також встановлено підвищення частоти смертності від злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту на фоні антиагрегантної терапії АСК. У контексті попередніх досліджень цей результат став несподіваним і його слід інтерпретувати з обережністю.

Відповідно до Рекомендацій з лікування артеріальної гіпертензії 2018 р. ESH та ESC не слід застосовувати АСК як первинну профілактику у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без серцево-судинних захворювань.

Позиційний документ Робочої групи з тромбозу ESC розглядає застосування АСК з метою первинної профілактики у людей з високим ризиком серйозних серцево-судинних подій (інфаркт міокарда та інсульт). При цьому слід враховувати відсутність підвищеного ризику кровотеч та сімейний анамнез щодо онкологічних захворювань шлунково-кишкового тракту.

Американська робоча група з профілактики в охороні здоров'я рекомендує щоденне застосування низьких доз АСК для первинної профілактики ССЗ і колоректального раку у дорослих віком 50–59 років, що належать до групи дуже високого кардіоваскулярного ризику (ризик SCORE  $>10\%$ ) і не мають підвищеної ймовірності кровотеч. Антиагрегантну терапію АСК таким пацієнтам слід призначати на період не менше ніж 10 років. Натомість, у хворих віком 60–69 років із дуже високим серцево-судинним ризиком питання про застосування низькодозової терапії АСК слід вирішувати індивідуально.

Отже, аналізуючи останні дослідження та настанови, науковці дійшли висновку, що застосування АСК в якості первинної профілактичної стратегії у людей літнього віку з гіпертонічною хворобою та низьким чи помірним серцево-судинним ризиком є небажаним через високу ймовірність розвитку кровотеч, які можуть стати фатальними.

Desideri G., Ferri C. (2019) Aspirin for primary prevention in elderly hypertensive patients: to treat or not to treat? J. Hypertens., 37(6): 1154–1156. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002059.

Анастасія Козловська