

Данный документ подготовлен Интернет-изданием MedMir.com "Обзоры мировых медицинских журналов на русском языке" в сотрудничестве с Американским международным союзом здравоохранения (АМСЗ). Настоящий документ входит в Библиотеку Инфосети «Здоровье Евразии» [www.eurasiahealth.org/](http://www.eurasiahealth.org/).

Ресурсы «Здоровья Евразии» предоставляются бесплатно и могут свободно распространяться. Электронную версию настоящего документа можно размещать на других сайтах только для некоммерческих целей, без изменения содержания, с обязательным указанием Инфосети «Здоровье Евразии» в качестве источника, уведомлением электронной почтой по адресу [library@eurasiahealth.org](mailto:library@eurasiahealth.org) и включением ссылки на сайт «Здоровья Евразии» ([www.eurasiahealth.org](http://www.eurasiahealth.org)). Взимать плату за доступ к материалам «Здоровья Евразии» запрещается.

АМСЗ и «Здоровье Евразии» не отвечают за мнения, изложенные в данном документе. Ответственность за интерпретацию и использование этого материала всецело лежит на читателе. АМСЗ и «Здоровье Евразии» не несут ответственности за какие бы то ни было ошибки, пропуски и другие возможные проблемы, связанные с данным документом.



*Доступ к этой информации сделан  
возможным при поддержке  
американского народа через Агентство США  
по международному развитию (АМР США).  
Мнения, изложенные в данном документе не  
обязательно отражают мнения АМР США или  
Правительства США.*



Другие материалы по ВИЧ/СПИДу можно найти на сайте  
[www.eurasiahealth.org/aids/](http://www.eurasiahealth.org/aids/)

## **Амфотерицин в повышенной дозе способствует быстрой санации ликвора у больных с криптококковым менингитом на фоне ВИЧ-инфекции.**

### **Источник.**

*Bicanic T et al. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococca meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. Clin Infect Dis. 2008 Jul 1;47(1):123-30*

### **Реферат.**

<http://www.journals.uchicago.edu/doi/abs/10.1086/588792>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18505387>

Криптококк (*Cryptococcus neoformans*) является частым возбудителем менингита у больных с ВИЧ-инфекцией. Текущие клинические рекомендации предпочитают двухнедельный курс амфотерицина В (амфоВ; 0,7-0,8 мг/кг) и флуцитозина с переходом в дальнейшем на длительный прием флуконазола. Однако результаты такой схемы лечения не идеальные: криптококк долго обнаруживается в спинномозговой жидкости (СМЖ), многие больные умирают или остаются инвалидами. В журнале *Clinical Infectious Diseases* за 1 июля 2008 г. опубликованы результаты исследования группы ученых во главе с Tihana Bicanic из Кейптауна (ЮАР), в котором они испытывали амфоВ в повышенной дозировке в комбинации с флуцитозином.

### **Методы и ход исследования.**

Открытое рандомизированное контролируемое испытание проходило с мая 2005 по июнь 2006 гг. в больнице второго уровня в Кейптауне. Принимались больные с ВИЧ-инфекцией, впервые заболевшие криптококковым менингитом (КМ). Криптококк контрастировали в мазке СМЖ и подтверждали в посевах. Среди критериев исключения: АЛТ в  $\geq 5$  раз выше нормы, абсолютное число нейтрофилов в периферической крови менее  $500 \times 10^6$  на литр, тромбоцитов - менее  $50000 \times 10^6$  на литр; беременность, лактация; предшествующая непереносимость флуцитозина, применение антиретровирусной терапии (АРТ). Больных рандомизировали в две группы. В группе №1 амфоВ (amphotericin B deoxycholate, Fungizone, производства Bristol-Myers Squibb) назначался по 0,7 мг/кг в сутки. В группе №2 АмфоВ назначали в дозе 1 мг/кг в день. Больные обеих групп получали флуцитозин (flucytosine, производства Valeant Pharmaceuticals, Калифорния, США). Такое лечение продолжалось две недели, затем больные переводились на флуконазол (fluconazole, Diflucan, компании Pfizer), 400 мг в сутки на протяжении 8 недель с переходом на поддерживающую дозу в 200 мг. Ежесуточно, если не было противопоказаний, больным вводили в/в по 1000 мл физиологического р-ра, для профилактики токсических реакций от АмфоВ. Контрольные люмбальные пункции делали на 3, 7 и 14 дни; при высоком ( $> 35$  см водн.ст.) давлении открытия или клинических признаках высокого внутричерепного давления, пункции делали и в другие дни. Если креатинин крови превышал 220 мкмоль/л оба противогрибковых препарата отменяли, и больного переводили на флуконазол. АРТ начинали через 4 недели после старта противогрибкового лечения, последний осмотр больного производился через год. Основная конечная точка: показатель РФА, ранняя фунгицидная активность, то есть быстрота снижения числа колониеобразующих единиц (КОЕ) криптококка в ликворе. Среди вторичных исходов: нарушение функции почек, анемия, летальность к 2 и 10-й неделям, долговременное выживание на АРТ.

### **Результаты.**

Всего в исследование включены 64 больных, все с положительными мазком СМЖ и посевом на криптококк: 30 в группу №1 и 34 в группу №2. Медиана длительности наблюдения выживших составила 12 мес. (межквартильный интервал, МКИ 11–13 мес.). Ко времени диагностики КМ наличие ВИЧ-инфекции было подтверждено у 54 (84%) участников.

Значимых различий по факторам неблагоприятного исхода КМ, как то нарушение сознания (балл по шкале комы Глазго < 15 у 8 больных), нагрузка СМЖ криптококками (медиана 174750 КОЕ/мл, МКИ 19063–856250), плеоцитоз (медиана 17 на куб.мм, МКИ 1–55), давление открытия СМЖ (медиана 20 мм водн. столба, МКИ 10–29), равно как и под подсчету CD4 (медиана - 38 клеток на 1 мкл) и вирусной нагрузке (медиана 150 тыс. на 1 мл), между группами не было.

Результаты в группе №2 оказались лучше. Средняя РФА составила  $-0,56 \pm 0,24 \log$  КОЕ в группе №2 и  $-0,45 \pm 0,16 \log$  КОЕ СМЖ в сутки ( $p = 0,05$ ). РФА зависела от дозы АмфоВ (разница в  $0,11 \log$  КОЕ/сутки, 95% доверительный интервал, ДИ  $0-0,22$ ,  $p = 0,05$ ) и изначального числа КОЕ СМЖ. В анализе с применением линейной регрессии оба этих фактора независимо ассоциировались с РФА. РФА в группе №2 была выше: разница  $0,12 \log$  КОЕ/мл СМЖ в сутки (95%ДИ,  $0,02-0,23$ ,  $p = 0,02$ ). Ни пол, ни число CD4, ни другие факторы на РФА не влияли. Значимых различий по выживаемости между группами не было. Летальность составила 6% (4/64 пациентов) ко второй неделе и 24% (15/63) - к десятой. Через полгода и через год в живых оставались 68% и 60% больных соответственно.

Оба режима дозирования переносились хорошо, значимых различий по нарушению функции почек между группами не было, а диализ не потребовался никому. Часто наблюдалась анемия: снижение гемоглобина более чем на 20 мг/л отмечено у 50% и 71% больных в группах №1 и №2 соответственно (различия не значимо,  $p = 0,2$ ). При однофакторном анализе с падением гемоглобина ассоциировались группа и пол больных, более тяжелая анемия наблюдалась в группе №2 (разница в 9%, 95%ДИ  $2-15\%$ ,  $p = 0,01$ ) и у женщин: разница в 10% (95%ДИ  $4-17\%$ ,  $p = 0,002$ ). При многофакторном анализе различия по полу оставались: разница 9% (95% ДИ  $2-15\%$ ,  $p = 0,01$ ). Значимость принадлежности к лечебной группе была пограничной: разница составила 6% (95% ДИ  $0,1-13\%$ ,  $p = 0,05$ ). У 14 больных группы №1 и 20 из группы №2, у которых были известны креатинин и гемоглобин, через две недели после отмены амфоВ и флуцитозина и перехода на флуконазол поражение почек и анемия регрессировали. Медиана креатинина до лечения, на второй и на четвертой неделях составила 65, 104 и 81 мкмоль/л соответственно, а гемоглобина - 104, 77 и 85 г/л.

Прекратили прием исследуемых препаратов вследствие неблагоприятных событий 6 человек (9%). У двоих отмечался подъем креатинина (229 мкмоль/л в группе №1 на 7-й день и 231 мкмоль/л в группе №2 на 9-й день), у одного пациента в группе №2 развился тяжелый гепаторенальный синдром (подъем креатинина с 64 до 392 мкмоль/л) и АлТ с 33 до 890 МЕ, в первый же день лечения. Двоим больным из второй группы отменили препараты вследствие анемии (48 и 55 г/л), первому перелили две дозы крови, второго лечили препаратами железа. Флуцитозин отменили из-за тромбоцитопении (падение с 60000 до 26000) на 4-й день у одного пациента, у которого количество тромбоцитов стало нарастать после начала АРТ.

### **Выводы.**

Авторы исследования показали, что амфоВ в повышенной дозе (1 мг/кг) в комбинации с флуцитозином быстрее очищает СМЖ от криптококков. Небольшой размер исследования не позволяет судить о различиях в частоте токсических осложнений между группами, однако препарат переносился неплохо, а с осложнениями удалось справиться. В сопутствующей редакционной статье д-р William G. Powderly из университета в Дублине (Ирландия) предостерегает от преждевременного внедрения схемы повышенной дозировки амфоВ в широкую практику из соображений токсичности. Он подчеркивает, что для развивающихся стран амфоВ слишком дорог, а флуцитозин и вовсе малодоступен, поэтому лучше предотвращать развитие криптококкового менингита путем широкого доступа к АРТ.