

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/.

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 и включением ссылки на сайт «Здоровья Евразии» (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/

Комбинация амфотерицина В и высокодозового флюконазола улучшает выживаемость у больных с ВИЧ-ассоциированным криптококковым менингитом.

Источники.

Pappas PG et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis
Clin Infect Dis. 2009 Jun 15;48(12):1775-83

Clin Infect Dis. 2009 Jun 15;48(12):1784-6 Amphotericin B plus fluconazole for HIV-associated cryptococcal meningitis. Harrison TS.

Реферат.

<http://www.journals.uchicago.edu/doi/abs/10.1086/599112>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19441979>

Клинические рекомендации по лечению криптококкового менингита – грозной оппортунистической инфекции у больных со СПИДом – нуждаются в пересмотре. Принятый в развитых странах стандарт комбинации деоксихолата амфотерицина В (amphotericin B deoxycholate, амфо-В) и флюцитозина (flucytosine) не приемлем в более бедных регионах из-за дороговизны флюцитозина. По этой причине представляет интерес комбинация амфо-В и флюконазола (fluconazole). Однако теоретически и в экспериментах *in vitro* между этими противогрибковыми препаратами возможен антагонизм. Именно такую комбинацию для раннего лечения криптококкового менингита испытал международный коллектив учёных во главе с д-ром Peter G. Pappas из университета шт. Алабама, США. Их результаты опубликованы в онлайн-версии журнала *Clinical Infectious Diseases* 14 мая 2009 г.

Методы и ход исследования.

Открытое рандомизированное клиническое испытание второй фазы проводилось Исследовательской Группой Бактериологии и Микозов (Bacteriology and Mycoses Study Group) в восьми центрах в США и пяти центрах Таиланда. Включались больные в возрасте ≥ 13 лет с первым эпизодом ВИЧ-ассоциированного криптококкового менингита. Среди критериев исключения были активный туберкулёз, недостаточность функции печени и почек, сопутствующие поражения ЦНС, кома. Исключались также терминальные больные и беременные или кормящие женщины. Больных рандомизировали в три группы: а) группа стандартного лечения (14 дней амфо-В по 0,7 мг/кг раз в сутки, затем 56 дней флюконазола по 400 мг в сутки); б) группа низкодозового флюконазола (амфо-В в той же дозе и флюконазол по 400 мг/сутки 14 дней, затем только флюконазол по 400 мг раз в сутки 56 дней); в) группа высокодозового флюконазола (две недели та же доза амфо-В и флюконазол по 800 мг раз в сутки, флюконазол по 800 мг в сутки продолжали ещё 56 дней). Больные с весом до 40 кг получали флюконазол в половинной дозе. Всем участникам активно снижали внутричерепное давление при помощи люмбальных пункций. Посевы на криптококк выполнялись при вступлении в исследование, на 14 день, на 42 и 70 дни, по возможности с количественным определением криптококкового антигена. Больные, уже получавшие антиретровирусную терапию (АРТ), продолжали её получать, остальным АРТ откладывали до 42 дня. Цель исследования – оценить эффективность и безопасность комбинированного лечения на предмет возможности третьей фазы клинических испытаний. Основная конечная точка по безопасности – процент больных с минимум одним токсическим осложнением. Основная конечная точка по эффективности была композитной и состояла из отрицательного посева спинномозговой жидкости (СМЖ), стабилизации неврологического статуса и выживания к 14 дню.

Результаты

Всего с мая 2005 г. по август 2007 г. в исследование вошли 100 больных в США и 43 в Таиланде. Средний возраст в группах стандартного лечения, низко- и высоко- дозового флюконазола составил соответственно 36,5, 36,4 и 35,8 лет. Мужчин было около 64%. Медиана числа CD4 клеток – соответственно 18 (от 1 до 123), 17 (0–80) и 15 (0–94) клеток/мкл. Медиана титра антигена криптококка – соответственно 2048 (от 4 до 32768), 1024(4–71024) и 1024 (4–16384). Первые две недели больные находились в стационаре. Средняя длительность лечения флюконазолом составила соответственно 51,1 ± 15,8, 54,1 ± 24,2 и 58,0 ± 20,3 дней в группах стандартного лечения, низко- и высокодозового флюконазола. Медиана длительности всего курса лечения составила 57 дней в группе стандартного лечения и по 70 дней в группах комбинированного лечения. До 70 дня не долечились 39 человек: 19 умерли, у троих развились осложнения и с 7 потеряна связь.

Токсические осложнения наблюдались у более 30% больных, в порядке убывания частоты это были гипомагниемия, гипокалиемия, анемия, непереносимость инфузии амфо-В, нарушение функции почек, психоз и субдуральная гематома. Значимых различий по числу этих осложнений между группами не было. Большей частью осложнения были связаны с амфо-В. Имели место только два тяжёлых осложнения от флюконазола (высокодозовая группа: психоз после приёма 1600 мг флюконазола в сутки и субдуральная гематома у больного на флюконазоле и варфарине одновременно). Клиренс креатинина снижался во всех группах. Дозировку флюконазола в связи с нарушениями функции почек меняли часто, соответственно у 10 (22%), 17 (36%) и 27 (55%) больных групп стандартного лечения, низко- и высокодозового флюконазола. На тошноту чаще жаловались в группах комбинированного лечения, однако разница с группой монотерапии по данному показателю статистически недостоверна ($p = 0,19$). В группе стандартного лечения летальность была выше: 22,2% против 17% в группе низкодозового и 18,4% высокодозового флюконазола. Композитный положительный исход чаще достигали больные в группе высокодозового флюконазола, однако в группе низкодозового флюконазола эффективность лечения к 14-му дню оказалась ниже, чем в группе стандартного лечения. Во всех группах в США результаты были лучше (с меньшей разницей в исходах) по сравнению с больными из Таиланда. К 42 и 70 дням успех в лечении во всех группах превышал 70%, причём опять самый высокий процент успешного лечения оказался в группах комбинированного лечения. Неврологическое ухудшение к 14-му дню отмечено у незначительного числа больных, композитная конечная точка определялась в основном по летальности и по санации СМЖ.

Из 26 смертей 10 произошли в подгруппе больных с давлением СМЖ (давление открытия) ≤ 250 мм (15%, 21% и 18% в группах стандартного лечения, низкодозового и высокодозового флюконазола соответственно), 16 – в подгруппе с давлением СМЖ > 250 мм (32%, 19% и 18%). Отмечена тенденция к лучшему раннему выживанию у больных высокодозовой группы по сравнению с группой стандартного лечения. Основными причинами смерти в данной когорте были сепсис, криптококковый менингит и другие оппортунистические инфекции. Доля больных на АРТ при включении в исследование между группами не различалась: 8,7%, 4,2% и 7,3% в группах стандартного лечения, низко- и высокодозового флюконазола соответственно. К 42-му дню соответствующие показатели составили 17,4%, 4,2% и 22,0% ($p < 0,05$). Синдром иммунной реконституции наблюдался у 8,3%, 10,3% и 21,9% среди больных, получавших АРТ в соответствующих группах ($p = 0,22$).

Выводы.

Авторы убедительно показали, что раннее комбинированное лечение криптококкового менингита амфотерицином В и флюконазолом хорошо переносится, а при применении высокодозового (800 мг в сутки) флюконазола ещё и улучшает результаты.

В сопутствующей редакционной статье д-р Harrison T.S. из университета St.George в Лондоне отмечает, что худшие результаты в группе низкодозового флюконазола могли быть связаны с

антагонизмом между амфотерицином В и флюконазолом, а различия по ранним исходам между американскими и тайландскими больными обусловлены тем, что последние в целом были тяжелее. Результаты исследования должны быть учтены при составлении клинических руководств. Теперь необходимо проведение третьей фазы клинических испытаний раннего комбинированного лечения криптококкового менингита амфотерицином В и флюконазолом.