

© Мирошніченко Д.В., Живиця Д.Г., 2021  
 УДК 616.831.9-002:616.98:578.828]-07-08  
 DOI 10.11603/1681-2727.2021.3.12489

Д.В. Мирошніченко, Д.Г. Живиця

## ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА АЛЬТЕРНАТИВНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З КРИПТОКОКОВИМ МЕНІНГОЕНЦЕФАЛІТОМ ТА ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти  
 Міністерства охорони здоров'я України»

В Україні не вирішена проблема ефективного і безпечного лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів з криптококовим менінгоенцефалітом (КМ) у зв'язку з недоступністю флуцитозину і вкрай обмеженими можливостями використання амфотерицину В дезоксихолату.

Метою дослідження була оцінка ефективності й безпеки використання монотерапії флуконазолом порівняно з комбінацією амфотерицину В дезоксихолат і флуконазол для лікування пацієнтів з КМ на фоні ВІЛ-інфекції.

**Пацієнти і методи.** Провели ретроспективне, когортне дослідження, в яке був включений 71 дорослий пацієнт. Хворих поділили на дві групи – у групу 1 було включено 49 осіб, які отримували лікування комбінацією амфотерицину В дезоксихолату (0,7-1 мг/кг маси тіла на добу внутрішньовенно) і флуконазолу (800 мг на добу). У групу 2 було включено 22 пацієнти, які отримували монотерапію флуконазолом у високих дозах (800-1200 мг на добу). Тривалість індукційної терапії в обох групах була мінімум два тижні. У фазі консолідації пацієнти отримували флуконазол 400 мг на добу впродовж восьми тижнів. Для оцінки ефективності використовували підрахунок летальності у групах через 2 і 10 тижнів лікування. Оцінка безпеки включала виявлення токсичних ефектів, тяжких побічних реакцій і контроль лабораторних показників впродовж періоду спостереження.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Через 14 днів лікування показники летальності у групі 2 були у 3,6 разу менше, порівняно з групою 1 – 4,5 % (95 % ДІ: 0,1-22,8 %) і 16,3 % (95 % ДІ: 7,3-23,7 %), відповідно, але при цьому не відрізнялися ( $P=0,17$ ) статистично. У групі 1 на 25-у добу лікування померло 14/49 (28,5 %), в той час, як у групі 2 лише 2/22 (9 %), але до кінця 10-го тижня спостереження показники летальності в обох групах зрівнялися ( $P=0,76$ ) – 36,4 %

(95 % ДІ: 17,2-59,3 %) проти 32,6 % (95 % ДІ: 20-47,5 %). Загальна кумулятивна виживаність за цей період також не відрізнялася ( $P=0,47$ ) і склала 67,1 % у групі 1 і 57,2 % у групі 2. Серед побічних реакцій впродовж 10 тижнів лікування зареєстрована суттєва різниця ( $P<0,01$ ) за частотою розвитку гострого пошкодження нирок – 87 % у групі 1 порівняно з 27 % у групі 2.

**Висновки.** Ефективність альтернативної схеми лікування пацієнтів з КМ на фоні ВІЛ-інфекції із застосуванням монотерапії флуконазолом не відрізняється ( $P=0,17$ ) від комбінації амфотерицину В дезоксихолат плюс флуконазол і 10-тижнева летальність за групами складає 36,4 % (95 % ДІ: 17,2-59,3 %) і 32,6 % (95 % ДІ: 20-47,5 %), відповідно. Частота гострого пошкодження нирок на фоні використання амфотерицину В дезоксихолату складає 87 % порівняно з 27 % при монотерапії флуконазолом.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, криптококовий менінгоенцефаліт, амфотерицин В дезоксихолат, флуконазол, гостре пошкодження нирок.

Криптококовий менінгоенцефаліт – це інфекція головного мозку і його оболонки, що викликається грибом *Cryptococcus neoformans*. За оцінками ВООЗ, у 2014 р. серед 223 100 випадків КМ у людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), 181 100 закінчилися смертю [1, 2]. КМ є важливою причиною смерті пацієнтів на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції, з ним пов'язані 15 % летальних випадків у ЛЖВ у усьому світі [3].

Лікування пацієнтів з КМ є складним завданням навіть в умовах добре забезпечених ресурсів. Рекомендована різними міжнародними настановами, в тому числі і ВООЗ, основна схема лікування включає комбінацію амфотерицину В дезоксихолату і флуцитозину – як «індукційну» фазу впродовж одного тижня, з подальшою фазою консолідації (10 тижнів) і фазою підтримки, де використовується флуконазол [1]. Комбінована схема

лікування амфотерицину В дезоксихолат і флуцитозин є високоєфективною і, за результатами багатьох досліджень, летальність у пацієнтів з КМ на 10-у тижні лікування не перевищує 10-26 % [3]. У країнах Східної Європи захворюваність на КМ досягає 500-1 000 випадків на рік, а річна летальність становить 30 % для тих, хто отримує основну схему лікування, і 45 % для тих, хто її не отримує [3].

Хоча розширення доступу до антиретровірусної терапії (АРТ) допомогло запобігати розвитку імуносупресії у багатьох ЛЖВ, КМ, як і раніше, залишається частою опортуністичною інфекцією в Україні. При цьому, не вирішена проблема ефективного і безпечного лікування у зв'язку з недоступністю флуцитозину і вкрай обмеженими можливостями використання амфотерицину В дезоксихолату. В Україні найбільш доступною альтернативною схемою для лікування пацієнтів з КМ є монотерапія флуконазолом у високих дозах (800-1 200 мг на добу). Оцінка ефективності цієї альтернативної схеми лікування проводилася у двох невеликих дослідженнях на території Африканського континенту та Південно-Східної Азії, у країнах з низьким і середнім рівнем доходу [4-7] і засвідчило 10-тижневу летальність у пацієнтів з КМ на рівні 70 %. В Україні та інших країнах Європи дослідження ефективності альтернативних схем лікування пацієнтів з КМ не проводилися.

Метою дослідження була оцінка ефективності і безпеки використання монотерапії флуконазолом у високих дозах порівняно з комбінацією амфотерицину В дезоксихолат і флуконазол для лікування пацієнтів з криптоковим менінгоенцефалітом на фоні ВІЛ-інфекції.

### Пацієнти і методи

Дослідження було ретроспективне, когортне з описовими та аналітичними компонентами. У дослідження був включений 71 дорослий пацієнт (18 років і старше) з ВІЛ-інфекцією і КМ, який лікувався на базі стаціонарного відділення Запорізького обласного центру профілактики і боротьби з ВІЛ/СНІДом (Запоріжжя, Україна) з червня 2010 по серпень 2019 р.

Діагноз КМ підтверджували на підставі характерної клінічної картини, мікроскопічного дослідження ліквору, а також позитивного результату від емпіричної протигрибової терапії.

Після включення в дослідження всіх пацієнтів поділили на дві групи. У групу 1 було включено 49 ЛЖВ з КМ, які отримували лікування комбінацією амфотерицину В дезоксихолату (0,7-1 мг/кг маси тіла на добу внутрішньовенно) і флуконазолу (у середньому 800 мг на добу внутрішньовенно, перорально або комбіновано). У групу 2 були включені 22 ВІЛ-інфіковані особи, які отримували лікування флуконазолом у високих дозах (800-1 200 мг на добу внутрішньо-

венно, перорально або комбіновано) як монотерапію. Тривалість індукційної фази в обох групах була мінімум два тижні або продовжувалась до клінічного поліпшення. У наступній фазі консолідації пацієнти отримували 400 мг флуконазолу впродовж восьми тижнів перорально або в/в один раз на добу, а потім у фазі підтримки 200 мг перорально один раз на добу впродовж принаймні року.

Всі пацієнти мали IV клінічну стадію ВІЛ-інфекції (відповідно до класифікації ВООЗ, 2006) й отримували профілактику пневмоцистної пневмонії ко-тримоксазолом в дозі 960 мг на добу. АРТ призначалася відповідно до чинних національних рекомендацій. Пацієнти, які на момент постановки діагнозу вже отримували АРТ, продовжували її прийом.

Для оцінки ефективності використовували підрахунок летальності у групах через 2 і 10 тижнів лікування. Оцінка безпеки включала виявлення токсичних ефектів, тяжких побічних реакцій і контроль лабораторних показників впродовж періоду спостереження.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням комп'ютерної програми STATISTICA 6.1. Дані представлені у вигляді Me (IQR), де Me – медіана, IQR – інтерквартильний розмах (нижній квартиль–верхній квартиль). Для порівняння незалежних груп використовувався U критерій Манна-Уїтні. Аналіз частот розподілу ознак проводили за таблицями 2×2 із застосуванням двостороннього критерію  $\chi^2$  і розрахунком 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ) за методом Клоппера-Пірсона. Вживаність пацієнтів аналізували за методом Каплана-Мейєра, порівняння летальності в групах проводили за F-критерієм Кокса й узагальненим критерієм Вілкоксона-Гехана. Розбіжності вважали статистично значущими при  $P < 0,05$ .

### Результати досліджень та їх обговорення

Характеристики пацієнтів на початковому рівні були добре збалансовані між двома досліджуваними групами (табл. 1). Середній вік хворих у групі 1 був дещо меншим – 36 (33-41) порівняно з 41,5 (36-48) у групі 2. Також у першій групі чоловіків було менше, ніж у другій групі (45 % проти 72,7 %). За іншими показниками статистично значущої різниці не виявлено. Пацієнти в обох групах мали тяжку імуносупресію – середній рівень CD4-лімфоцитів становив 24 (10-45) і 18 (8-56), відповідно. Слід зазначити, що досвід АРТ мали менше чверті пацієнтів до початку лікування КМ: у групі 1 – 8 (16 %) осіб, у групі 2 – 5 (22,7 %).

За даними стандартного клініко-лабораторного обстеження (табл. 2), у групі 1 пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, було зареєстроване збільшення ( $< 0,01$ ) початкових показників цитозу ліквору – 14 (6-42) у мкл порівняно з 3,5 (2-10) у мкл у групі 2.

Таблиця 1

Клініко-лабораторні показники до початку лікування, Ме (IQR)

Характеристика	Група 1 (n=49)	Група 2 (n=22)	P рівень
Середній вік	36 (33-41)	41,5 (36-48)	0,04
Строк спостереження, роки	0,63 (0,1-9,0)	1,24 (0,11-3,75)	0,65
Чоловіків, n (%)	22 (45)	16 (72,7)	0,03
ЛВНІ, n (%)	11 (22)	6 (27,2)	0,66
Статевий шлях інфікування n (%)	38 (78)	16 (72,7)	0,66
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	20 (19-21)	21,5 (18-24)	0,10
Вміст РНК ВІЛ у плазмі, log <sub>10</sub> МО/мл	5,7 (4,8-6,2)	4,9 (4,5-6)	0,20
Середній вміст CD4, клітин/мкл	24 (10-45)	18 (8-56)	0,84
Досвід АРТ, n (%)	8 (16)	5 (22,7)	0,85
Середній строк АРТ, міс.	0,98 (0,18-1,26)	1,47 (0,5-2,4)	0,34

Таблиця 2

Лабораторні показники на початку лікування, Ме (IQR)

Показник	Група 1 (N=49)	Група 2 (N=22)	P рівень
Гемоглобін, г/л	112 (101-133)	118 (95-132)	0,60
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	4,8 (3,5-7,9)	5,3 (2,6-7,4)	0,53
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	174 (135-236)	147 (69-191)	0,065
Нейтрофіли 10 <sup>9</sup> /л	3,17 (2,12-5,25)	3,6 (1,04-5,22)	0,48
Загальний білок крові, г/л	72,1 (65,2-80)	67,65 (59,35-75,2)	0,61
Альбумін крові, г/л	34,3 (31-38,8)	32,35 (29,5-35,35)	0,56
Сечовина крові, ммоль/л	4,6 (3,7-7,2)	5,49 (3,6-7,83)	0,49
Креатинін крові, мкмоль/л	79 (71,0-99,5)	105,6(80,0-147,2)	0,87
ШКФ СКД-ЕРІ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	95,7 (71-90)	88,9 (75,7-128,5)	0,65
АЛТ, МО/л	34 (20,3-48,0)	24,7(20,2-32,8)	0,96
Глюкоза крові, ммоль/л	5,4 (5,0-6,2)	5,2 (4,6-6,03)	0,33
Білок ліквору, г/л	0,59 (0,33-0,99)	0,44 (0,33-0,99)	0,35
Глюкоза ліквору, ммоль/л	2,3 (1,4-2,8)	2,66 (1,80-3,23)	0,28
Цитоз ліквору, кл у мкл	14 (6-42)	3,5 (2-10)	<0,01

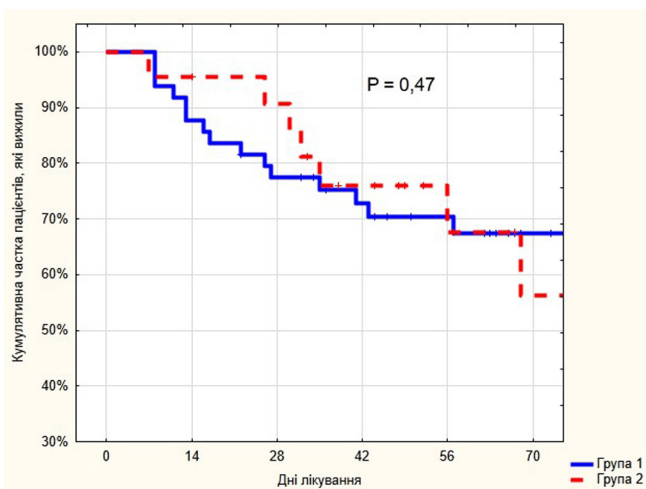
Серед супутніх ВІЛ-асоційованих захворювань у пацієнтів обох груп виявлені туберкульоз, токсоплазмоз, ЦМВ-інфекцію, кандидоз (табл. 3). При цьому значуща різниця між групами відзначена лише за супутнім туберкульозом, частота якого була у 2,7 разу більше у групі 2 (12 % проти 32 %, P=0,048).

Таблиця 3

Супутні ВІЛ-асоційовані захворювання, n (%)

Супутні захворювання	Група 1, n=49	Група 2, (n=22)	P рівень
Туберкульоз	6 (12)	7 (32)	0,05
Токсоплазмоз	4 (8)	2 (9)	0,90
ЦМВ-інфекція	3 (6)	3 (14)	0,29
Кандидоз	10 (20)	4 (18)	0,83

Через 14 днів лікування показники летальності у групі 2 були у 3,6 разу менше порівняно з групою 1, але при цьому не відрізнялися ( $P=0,17$ ) статистично – 4,5 % (95 % ДІ: 0,1-22,8 %) і 16,3 % (95 % ДІ: 7,3-23,7 %), відповідно. У групі 1 на 25-у добу лікування померло 14/49 (28,5 %), в той час, як у групі 2 лише 2/22 (9 %), але до кінця 10-го тижня спостереження показники летальності в обох групах зрівнялися ( $P=0,76$ ) – 36,4 % (95 % ДІ: 17,2-59,3 %) проти 32,6 % (95 % ДІ: 20-47,5 %). Загальна кумулятивна виживаність за цей період також не відрізнялася ( $P=0,47$ ) і склала 67,1 % у групі 1 і 57,2 % у групі 2 (мал. 1).



Мал. 1. Виживаність пацієнтів з КМ залежно від схеми лікування.

Динамічна оцінка лабораторних показників під час індукційної фази лікування не виявила значущої різниці у двох групах за показниками загального аналізу крові й більшості біохімічних показників.

Серед побічних реакцій впродовж 10 тижнів лікування зареєстрована суттєва різниця ( $P<0,01$ ) за частотою розвитку гострого пошкодження нирок, яке визначалося як підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові на  $\geq 26,5$  ммоль/л протягом 48 год або  $\geq 1,5$ -кратним підвищенням протягом останніх 7 днів (KDIGO 2012). Розвиток гострого пошкодження нирок у групі 1 (87 %) був пов'язаний передусім з нефротоксичністю амфотерицину В дезоксихолату порівняно з 27 % пацієнтів у групі 2. У більшості пацієнтів гостре пошкодження нирок, залежно від ступеня тяжкості, призводило до необхідності заміни схем або корекції доз антиретровірусних й інших препаратів. В деяких випадках це призводило до необхідності повного скасування препаратів, що значно ускладнювало та подовжувало строк стаціонарного лікування.

За останні роки проведені декілька систематичних оглядів і мета-аналізів, які підсумували наявні дослідження з оцінки ефективності лікування пацієнтів з КМ на фоні ВІЛ-інфекції. Усі дослідження проводилися в Африці й аналізували індукційні схеми, що включали флуцитозин [8].

За даними мета-аналізу Tenforde et al. [4], які підсумували результати африканських досліджень, сумарна двотижнева летальність при використанні схеми амфотерицин В і флуцитозин склала 12 % (95 % ДІ: 7-18 %), для схеми амфотерицин В і флуконазол – 23 % (95 % ДІ: 19-28 %), а для монотерапії флуконазолом – 30 % (95 % ДІ: 21-40 %). За нашими даними, летальність на 2-му тижні лікування при монотерапії флуконазолом була у 6,6 разу менше – 4,5 % (95 % ДІ: 0,1-22,8 %), а при використанні комбінації амфотерицин В дезоксихолат і флуконазол – в 1,4 разу менше – 16,3 % (95 % ДІ: 7,3-23,7 %), порівняно з даними африканських досліджень.

Показники 10-тижневої летальності за даними мета-аналізу [5] для схеми амфотерицин В і флуцитозин складають 30 % (95 % ДІ: 25-34 %), для комбінації амфотерицин В і флуконазол – 39 % (95 % ДІ: 35-43 %), а для монотерапії флуконазолом – 49 % (95 % ДІ: 39-60 %). За нашими даними, у групі монотерапії флуконазолом цей показник склав 36,4 % (95 % ДІ: 17,2-59,3 %), а у групі лікування амфотерицином В і флуконазолом – 32,6 % (95 % ДІ: 20-47,5 %). Показники 10-тижневої летальності при застосуванні комбінації амфотерицин В і флуконазол мають невеликі розбіжності з даними африканських досліджень, проте значно гірше, ніж у країнах, де амфотерицин В і флуцитозин легко доступні (від 10 до 26 %) [3]. Ефективність схеми лікування з використанням монотерапії флуконазолом за показником 10-тижневої летальності в нашому дослідженні виявилася в 1,3 разу краще, ніж за результатами лікування ЛЖВ з КМ в Африці.

Велика неоднорідність результатів між нашими даними і дослідженнями з Африканського континенту може бути пов'язана з відмінностями в ресурсах, інтенсивності отриманої допомоги і часом від появи симптомів до початку лікування, а також іншими факторами, а саме виконання лікувальних люмбальних пункцій для зниження внутрішньочерепного тиску, внутрішньовенного введення розчинів, ранній діагностиці всіх видів токсичності і своєчасному початку АРТ.

Результати нашого дослідження свідчать, що альтернативна схема лікування пацієнтів з КМ з використанням монотерапії флуконазолом у високих дозах в індукційну фазу є ефективною і, за показниками виживаності пацієнтів на 2-у і 10-у тижнях лікування не відрізняється від комбінованої схеми амфотерицин В де-

зоксихолат плюс флуконазол. При цьому використання схеми з флуконазолом дешевше і доступніше, а також безпечніше у зв'язку з можливістю перорального прийому і кращого профілю токсичності.

### Висновки

Ефективність альтернативної схеми лікування пацієнтів з криптококовим менінгоенцефалітом на фоні ВІЛ-інфекції із застосуванням монотерапії флуконазолом не відрізняється ( $P=0,17$ ) від комбінації амфотери-

цин В дезоксихолат плюс флуконазол і 10-тижнева летальність за групами складає 36,4 % (95 % ДІ: 17,2-59,3 %) і 32,6 % (95 % ДІ: 20-47,5 %), відповідно.

Серед побічних реакцій впродовж 10 тижнів лікування пацієнтів з криптококовим менінгоенцефалітом на фоні ВІЛ-інфекції частота гострого пошкодження нирок на фоні використання амфотерицину В дезоксихолату складає 87 % порівняно з 27 % при монотерапії флуконазолом.

### Література

1. Guidelines on the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization, 2018. – 62 p.
2. EACS Treatment Guidelines version 10.1. – 2020. – PART VI. P. 108–109.
3. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis / R. Rajasingham, R. M. Smith, B. J. Park [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17 (8). – P. 873–881.
4. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis / M. W. Tenforde, A. E. Shapiro, B. Rouse [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2018. – Issue 7.
5. Mortality from HIV-associated meningitis in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis / M. W. Tenforde,

A. M. Gertz, D. S. Lawrence [et al.] // *Journal of the International AIDS Society.* – 2020. – Vol. 23 (1). – e25416.

6. What is the most appropriate induction regimen for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis when the recommended regimen is not available? Evidence from a network meta-analysis / Y. Li, X. Huang, Y. Qin [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. e963.

7. Leave no one behind: response to new evidence and guidelines for the management of cryptococcal meningitis in low-income and middle-income countries / A. Loyse, J. Burry, J. Cohn [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19 (4). – P. e143–e147.

8. Long-term mortality and disability in cryptococcal meningitis: a systematic literature review / E. Pasquier, J. Kunda, P. D. Beaudrap [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 66 (7). – P. 1122–1132.

### References

1. WHO (2018). Guidelines for the diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. (Geneva: World Health Organisation).
2. EACS (2020). Treatment Guidelines version 10.1, PART VI, 108-109.
3. Rajasingham, R., Smith, R.M., Park, B.J., Jarvis, J.N., Govender, N.P., Chiller, T.M., Denning, D.W., Loyse, A., & Boulware, D.R. (2017). Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 17 (8), 873-881.
4. Tenforde, M.W., Shapiro, A.E., Rouse, B., Jarvis, J.N., Li, T., Eshun-Wilson, I., & Ford, N. (2018). Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7 (7), CD005647.
5. Tenforde, M.W., Gertz, A.M., Lawrence, D.S., Wills, N.K., Guthrie, B.L., Farquhar, C., & Jarvis, J.N. (2020). Mortality from HIV-associated meningitis in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the International AIDS Society*, 23 (1), e25416.

6. Li, Y., Huang, X., Qin, Y., Wu, H., Yan, X., & Chen, Y. (2020). What is the most appropriate induction regimen for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis when the recommended regimen is not available? Evidence from a network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 963.

7. Loyse, A., Burry, J., Cohn, J., Ford, N., Chiller, T., Ribeiro, I., Koulla-Shiro, S., et al. (2019). Leave no one behind: response to new evidence and guidelines for the management of cryptococcal meningitis in low-income and middle-income countries. *The Lancet. Infectious Diseases*, 19 (4), e143-e147.

8. Pasquier, E., Kunda, J., De Beaudrap, P., Loyse, A., Temfack, E., Molloy, S.F., Harrison, T.S., & Lortholary, O. (2018). Long-term Mortality and Disability in Cryptococcal Meningitis: A Systematic Literature Review. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 66 (7), 1122-1132.

## EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ALTERNATIVE TREATMENT SCHEMES FOR PATIENTS WITH CRYPTOCOCCAL MENINGOENCEPHALITIS AND HIV INFECTION

D.V. Myroshnychenko, D.H. Zhyvytsia

Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education

**SUMMARY.** In Ukraine the problem of effective and safe treatment of HIV infected patients with cryptococcal meningoencephalitis has not been resolved due to the unavailability of flucytosine and the extremely limited use of amphotericin B deoxycholate.

**The aim** of our study was to evaluate the efficacy and safety of using fluconazole monotherapy in comparison with the combination of amphotericin B deoxycholate and fluconazole for the treatment of patients with cryptococcal meningoencephalitis associated with HIV infection.

**Material and methods.** We conducted a retrospective, cohort study that included 71 adult patients. The patients were divided into two groups – group 1 included 49 people who received treatment with a combination of amphotericin B deoxycholate (0.7–1 mg/kg body weight per day intravenously) and fluconazole (800 mg per day). Group 2 included 22 patients treated with high doses of fluconazole (800–1200 mg per day) as monotherapy. The duration of induction therapy was at least two weeks in both groups. In the consolidation phase patients received fluconazole 400 mg daily for eight weeks. The lethality count was used in the groups after 2 and 10 weeks of treatment to evaluate its efficacy. The safety assessment included the detection of toxic effects, severe adverse reactions and monitoring of laboratory parameters during the observation period.

**Results and discussion.** In 14 days of treatment the mortality rates in group 2 were 3.6 times less than in group 1 – 4.5 % (95 % CI: 0.1–22.8 %) and 16.3 % (95 % CI: 7.3–23.7 %), respectively, but they did not differ ( $P=0.17$ ) statistically. On the day 25 of treatment 14/49 (28.5 %) died in group 1, while in group 2 only 2/22 (9 %), but by the end of the tenth week of observation, the mortality rates in both groups were equal ( $P=0.76$ ) – 36.4 % (95 % CI: 17.2–59.3 %) versus 32.6 % (95 % CI: 20–47.5 %). During this period the overall cumulative survival rate also did not differ ( $P=0.47$ ) and amounted 67.1 % in group 1 and 57.2 % in group 2. A significant difference ( $P<0.01$ ) in terms of the incidence of acute

kidney injury was recorded among the adverse reactions during 10 weeks of treatment – 87 % in group 1 compared to 27 % in group 2.

**Conclusions.** The effectiveness of an alternative treatment regimen for patients with cryptococcal meningoencephalitis associated with HIV infection using fluconazole monotherapy does not differ ( $P=0.17$ ) from the combination of amphotericin B deoxycholate plus fluconazole and 10-week mortality in groups is 36.4 % (95 % CI: 17.2–59.3 %) and 32.6 % (95 % CI: 20–47.5 %) respectively. The incidence of acute kidney injury with amphotericin B deoxycholate is 87 % compared to 27 % with fluconazole monotherapy.

**Key words:** HIV infection; cryptococcal meningoencephalitis; amphotericin B deoxycholate; fluconazole; acute kidney injury.

### Відомості про авторів:

Мирошніченко Дмитро Валентинович – асистент кафедри інфекційних хвороб державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»; e-mail: gdvmir@gmail.com

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9102-2170>

Живиця Дмитро Георгійович – д. мед. н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»; e-mail: dzmag@ukr.net

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0248-0995>

### Information about the authors:

Myroshnychenko D.V. – assistant of the Infectious Diseases Department, Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine; e-mail: gdvmir@gmail.com

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9102-2170>

Zhyvytsia D.H. – MD, Professor, Head of the Infectious Diseases Department, Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine; e-mail: dzmag@ukr.net

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0248-0995>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 27.05.2021 р.