

- 4 У всіх хворих виявляється підвищений вміст сечовини, креатиніну.
- 5 Підвищується активність печінкових ферментів, причому у багатьох випадках активність АсАТ вище ніж активність АлАТ, що говорить про глибоке ураження гепатоцитів.
- 6 У зв'язку з ураженням серцево-судинної системи бачимо підвищення активності серцевих ферментів (ЛДГ, НВДН, СК).
- 7 В періоді реконвалесценції підвищується активність ферменту глутамілтранспептидази. Зменшення його активності спостерігається поступово.

**І.Е.ЗУБОВА**

## **ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГРИБКОВИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ КАНДИДОЗУ СТРАВОХОДУ ПРИ НАЯВНОСТІ ВІЛ ІНФІКУВАННЯ**

Пфайзер, м. Чернівці

Езофагіальний кандидоз є найбільш розповсюдженою грибовою опортуністичною інфекцією і захворюванням, характерним для ВІЛ-позитивних пацієнтів. Зустрічається в середньому у 15-20% випадків. Кандидоз стравоходу – це первинна опортуністична інфекція, вона може передувати появі більш тяжкої інфекції майже у 50% випадків. Найчастіше викликається *C. albicans*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* (15-20% випадків).

Єдиного погляду на медикаментозне лікування езофагіального кандидозу у ВІЛ-позитивних пацієнтів немає. Для лікування *Candida* стравоходу використовуються різноманітні засоби, а саме – місцеві препарати, такі як ністатин, клотримазол і міконазол, пероральні суміші, наприклад, флуцитозин –6, а також препарати для внутрішньовенного введення, такі як амфотерицин В. Мало інформації про те, як *Candida* стравоходу реагує на антигрибкову терапію.

Метою проведення клінічного дослідження під довільним подвійним сліпим контролем була оцінка терапевтичної ефективності та безпечності використання двох протигрибкових препаратів, які містять азол –флуконазолу та інтраконазолу – при лікуванні

ендоскопічно діагностованого езофагіального кандидозу, підтвердженого ендоскопією у пацієнтів зі СНІДом.

Обстежено та проліковано 120 ВІЛ-позитивних пацієнтів, у яких раніше не було виявлено кандидозу, але спостерігались помірні симптоми дисфагії, біль або затруднення при ковтанні. В групу включались ті пацієнти, в яких при фіброгастроскопії виявляли білі пляшки та гриби *Candida*.

Мікологічний контроль проводився шляхом посіву ендоскопічно отриманого мазка або біоптатів слизової оболонки шлунку в агарі Сабуро з 4% глюкозою з наступною ідентифікацією.

В дослідженні брали участь 120 ВІЛ-позитивних пацієнтів (67 чоловіків, 53 жінки, середній вік  $27 \pm 5$ ). У 112 пацієнтів (93%) причиною езофагіта була *Candida albicans*, у решти - *Candida tropicalis* (4 пацієнта) та *Candida glabrata* (4 пацієнта). Інші опортуністичні інфекції не виявлені. Пацієнти співставлялись за статтю, віком та стадією ВІЛ-захворювання.

Пацієнти були поділені на 2 групи по 60 чоловік за принципом довільного подвійного сліпого контролю. I група хворих отримувала флуконазол (100 мг), II група – ітраконазол (100 мг). З метою оцінки ефективності терапії клінічне обстеження проводилось кожний тиждень протягом усього періода лікування та спостереження (2 місяці). Ендоскопічне дослідження було проведено після закінчення медикаментозної терапії (3 тижні).

Результати: ендоскопічне виліковування (ступінь 0) спостерігалось у 45 пацієнтів флуконазолової групи (43 пацієнти з *Candida albicans* і 2 пацієнти з *Candida glabrata*) та у 23 пацієнтів інтраконазолової групи з *Candida albicans* стравоходу ( $p < 0.001$  у порівнянні з інтраконазолом).

Повна клінічна ремісія (клінічна ступінь 0) спостерігалась у 47 пацієнтів флуконазолової групи (44 пацієнти з *Candida albicans* і 3 пацієнти з *Candida glabrata*) та у 44 пацієнтів інтраконазолової групи (43 пацієнти з *Candida albicans* і 1 пацієнт з *Candida tropicalis*).

Часткова клінічна ремісія (клінічна ступінь I) спостерігалась у 12 пацієнтів з *Candida albicans* і 1 пацієнта з *Candida tropicalis* у флуконазоловій групі та у 11 пацієнтів з *Candida albicans* і у 1

пацієнта з *Candida glabrata* в інтраконазоловій групі.

Відсутність клінічної відповідної реакції (клінічна ступінь II) спостерігалась у 2 пацієнтів з *Candida albicans* та у 2 пацієнтів з *Candida tropicalis* в інтраконазоловій групі.

Флуконазол та інтраконазол є антигрибковими препаратами, які містять азол та використовуються для лікування місцевих та системних мікозів.

Зв'язуючись з одним із ферментів цитохрома P – 450, вони пригнічують 14 – альфа-демітілірування ланостерола в грибах.

Незважаючи на відмічену структурну схожість з кетоконазолом, інтраконазол має певні відмінності. Пікові рівні крові нижчі, ніж при вживанні кетоконазолу, а тканинні рівні вище; остаточний період напіврозпаду інтраконазолу значно довший, ніж у кетоконазолу (24 – 42 години в порівнянні з 7-10 годинами) і більше нагадує флуконазол (22-31 години). Антигрибкова активність краща, як при тестуванні на сприйнятливість, так і в системах *in vitro* при зміні подавлення *Candida albicans* цитохрома P-450.

Присутність триазолового кільця в флуконазолі приводить до більшої полярності та розчинності в воді з пониженою сполученістю протеїну (11%), на відміну від цього сироватка інтраконазолу, як і кетоконазол, на 99% сполучає протеїн.

Флуконазол і інтраконазол продемонстрували терапевтичний вплив при лікуванні грибкових інфекцій у ВІЛ-позитивних пацієнтів. Результати нашого дослідження підтвердили той факт, що і флуконазол, і інтраконазол безпечні і гарно переносяться при лікуванні езофагіального кандидозу у пацієнтів зі СНІДом, дають позитивний клінічний результат при додержанні режиму лікування в 85%.

Флуконазол продемонстрував більш високу терапевтичну ефективність у порівнянні з ітраконазолом, даючи повну ремісію клінічної симптоматології в 78% пацієнтів (у порівнянні з 73% пацієнтів, які отримували інтраконазол) та ендоскопічних уражень у 75% пацієнтів (у порівнянні з 38% пацієнтів, які отримували інтраконазол,  $p < 0,001$ ). Порівняння клінічної та ендоскопічної відповідних реакцій виявило, що у 95,7% пацієнтів, що приймали флу-

коназол, на рівні з клінічним було зафіксоване й ендоскопічне ви- ліковування. Тільки у 52,2% пацієнтів, що приймали інтраконазол, при зниженні клінічних симптомів спостерігалось ендоскопічне ви- ліковування ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, і флуконазол, і ітраконазол безпечні та гарно переносимі препарати, характеризуються хорошим терапевтичним впливом з точки зору клінічної відповідної реакції при дотриманні режиму лікування, особливо короткочасного лікування *Candida* стравоходу у пацієнтів зі СНІДом. Лікування флуконазолом дає статистично більш високий рівень ендоскопічного ви- ліковування, ніж інтраконазол.

Проте, необхідні наступні тривалі контрольовані дослідження для того, щоб поглибити наші знання про терапевтичний вплив ан- тигрибкових препаратів при лікуванні *Candida* стравоходу при ВІЛ захворюванні.