



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.28.1.011>
УДК 615.03



Гавриленко Л.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Клинико-фармакологическая характеристика амфотерицина В и его липидных форм

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 08.01.2025

Принята: 10.02.2025

Контакты: larisa.gavrilenko@gmail.com

Резюме

Представлены клинико-фармакологическая характеристика противогрибкового лекарственного средства для системного применения группы полиеновые антибиотики – амфотерицина В, особенности спектра активности, эффективности и безопасности липидных форм амфотерицина В.

Ключевые слова: грибковые инфекции, инвазивные микозы, полиеновый антибиотик амфотерицин В, клинико-фармакологическая характеристика, липидные формы амфотерицина В

Gavrilenko L.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Clinical and Pharmacological Characteristics of Amphotericin B

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 08.01.2025

Accepted: 10.01.2025

Contacts: larisa.gavrilenko@gmail.com

Abstract

The article presents the clinical and pharmacological characteristics of antifungal drug for systemic use of the polyene antibiotics group – amphotericin B, features of the spectrum of activity, efficacy and safety of lipid forms of amphotericin B.

Keywords: fungal infections, invasive mycoses, polyene antibiotic amphotericin B, clinical and pharmacological characteristics, lipid forms of amphotericin B

Оставаясь до недавнего времени незамеченными в тени пандемии устойчивости бактерий к противомикробным препаратам, грибковые инфекции растут и становятся все более устойчивыми к лекарственным препаратам, что вызывает обеспокоенность общественного здравоохранения во всем мире.

Помощник Генерального директора ВОЗ по проблеме устойчивости к противомикробным препаратам д-р Ханан Балхи, 2022 г.

В октябре 2022 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала первый в мире перечень опасных для здоровья грибковых патогенов, требующих первоочередного внимания, – каталог из 19 грибов, представляющих наибольшую опасность для здоровья населения [1]. Грибковые патогены становятся все более распространенными и устойчивыми к лечению, инвазивные формы грибковых инфекций часто поражают тяжелобольных пациентов и людей с серьезными сопутствующими иммунными заболеваниями. Во время пандемии COVID-19 существенно возросло число зарегистрированных случаев заражения инвазивными грибковыми инфекциями среди госпитализированных пациентов. Наибольшему риску заражения инвазивными грибковыми инфекциями подвергаются пациенты с онкологическими заболеваниями, ВИЧ/СПИД, трансплантатами органов, хроническими респираторными болезнями и постпервичной туберкулезной инфекцией.

Основные факторы, способствующие восприимчивости к распространенным инвазивным и неинвазивным грибковым инфекциям [2]:

- наличие основного заболевания: сахарного диабета, злокачественных заболеваний и болезней крови, бронхиальной астмы, туберкулеза, иммунодефицитных состояний, нарушений клеточного иммунитета, ВИЧ-инфекции;
- особенности физиологического состояния: возраст, гормональный статус, беременность, климакс, ожирение;
- длительное использование антибиотиков широкого спектра действия, глюкокортикоидов, иммунодепрессантов, цитостатиков, цитотоксических средств, оральных гормональных контрацептивов, особенно в период полового созревания у подростков, а также длительное применение препаратов, вызывающих сухость во рту (трициклических антидепрессантов, диуретиков, клонидина, антихолинергических препаратов);
- локальные повреждения: травмы, термические поражения, хирургические вмешательства, косметические процедуры, рентгенотерапия, ношение зубных протезов, вагинальные спринцевания, длительный контакт с водой и химическими веществами;
- профессиональные особенности: постоянное увлажнение и тепло при использовании обуви, перчаток, одежды с латексом, особенно у лиц, работающих с крупным рогатым скотом, в овощеобрабатывающей и рыбной промышленности, у спортсменов;
- контакты с бездомными животными;
- нарушения санитарно-гигиенических требований в местах общественного пользования (бассейнах, банях, душевых, детских садах, школах, интернатах, больницах);



- несоблюдение личной гигиены, ношение синтетического белья, обуви;
- половой путь передачи вагинальных грибковых инфекций;
- рецидив инфекции у женщин как результат инфицирования из ЖКТ, источником может быть полость рта, кожа, а также партнер;
- развитие грибковых инфекций у новорожденных при прохождении родовых путей матери, страдающей вагинальным кандидозом. Инфекция из ротовой полости младенца может распространяться на глотку, пищевод, гортань, трахею, ЖКТ, кожу.

При наличии выраженного угнетения иммунной системы инфекция может приобретать генерализованный характер и приводить к летальному исходу.

Наиболее распространены и известны грибковые инфекции, вызываемые патогенными дрожжеподобными грибами, принадлежащими к роду *Candida*, *Tolulopsis*, *Rhodotorula*, причем *Candida albicans* является наиболее часто встречаемым условно-патогенным микроорганизмом. Среди других видов *Candida*, которые могут быть патогенными, встречаются *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. pseudotropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea*, *C. guilliermondi*. Грибковые инфекции у человека могут быть вызваны такими возбудителями, как плесневые грибы (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*, *Hystoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Sporothrix schenckii*, *Cladosporium* spp.), дерматофиты (*Trichophyton*, *Epydermophyton*, *Microsporium*) и др.

В каталоге ВОЗ из 19 грибов, представляющих наибольшую опасность для здоровья населения, на основании критериев уровня летальности патогена, числа новых случаев заражения каждый год, степени распространенности в мире, срока госпитализации при заражении, числа пациентов с долгосрочными последствиями выделены 3 категории: критический, высокий и средней приоритет [1].

В первую категорию попали: *Cryptococcus Neoformans*, возбудитель криптококкоза, в том числе его церебральной формы; *Candida auris* – возбудитель кандидоза, устойчивый к большинству противогрибковых препаратов; *Aspergillus fumigatus* – плесень, которая может вызвать легочное заболевание аспергиллез, в том числе опасный для жизни инвазивный; *Candida albicans*, которая может присутствовать в организме здорового человека, но у пациентов с иммунодефицитом вызывает инфекции, в том числе инвазивный кандидоз с высокой летальностью [1].

К категории высокого приоритета отнесены *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*), *Histoplasma* spp., *Mucorales*, *Fusarium* spp., *Candida tropicalis* и *Candida parapsilosis* [1].

К патогенам группы среднего приоритета относятся *Scedosporium* spp., *Lomentospora prolificans*, *Coccidioides* spp., *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*), *Cryptococcus gattii*, *Talaromyces marneffeii*, *Pneumocystis jirovecii* и *Paracoccidioides* spp. [1].

Локализация грибковых инфекций разнообразна: кожа, слизистые оболочки, ногти, глаза, легкие, ЖКТ, мочеполовые органы, системные инфекции – сепсис, эндокардит, менингит. Клиническая картина зависит от этиологии заболевания, распространенности, тяжести, локализации и течения патологического процесса, наличия осложнений, особенностей физиологического статуса (возраст, масса тела, беременность, кормление грудью), сопутствующих заболеваний. Инвазивные грибковые инфекции являются одной из основных причин заболеваемости и смертности среди

пациентов с выраженным снижением иммунитета, в частности больных онкогематологическими заболеваниями, реципиентов костного мозга и солидных органов.

Лечение грибковых инфекций должно быть направлено на устранение очагов инфекции, по возможности на ликвидацию факторов, предрасполагающих к развитию инфекции, повышение сопротивляемости организма и восстановление нормальной микрофлоры. Для проведения рациональной терапии противогрибковыми (антимикотическими) лекарственными средствами (далее – ЛС) необходимо следовать основным принципам [2]:

- наличие клинически обоснованных показаний для применения антимикотических ЛС;
- выбор наиболее эффективного и безопасного ЛС с учетом:
 - выделенного и идентифицированного возбудителя, его чувствительности/резистентности к противогрибковым ЛС (предусматривается определение вида возбудителя как по особенностям клинической картины, так и по лабораторным исследованиям);
 - особенностей состояния пациента: тяжести и локализации процесса, возраста, массы тела, физиологического состояния (беременность, лактация), сопутствующих заболеваний, аллергологического и фармакологического анамнезов, состояния иммунной системы, вредных привычек (прием алкоголя), профессиональных аспектов (спортсмен, ветеринар и пр.);
 - клинико-фармакологической характеристики ЛС (спектра действия, особенностей фармакодинамики и фармакокинетики, показаний и противопоказаний, лекарственных взаимодействий, нежелательных реакций);
 - выбора рационального режима дозирования (в том числе оптимального способа введения, продолжительности лечения) противогрибкового ЛС на основе особенностей течения заболевания, патофизиологии пациента и клинико-фармакологической характеристики препарата;
 - выбора методов контроля за эффективностью и безопасностью лечения;
 - комплаентности – приверженности пациента к соблюдению протокола лечения;
 - в случае необходимости – определения показаний к применению комбинированной фармакотерапии противогрибковыми препаратами и ЛС других фармакологических групп с учетом лекарственных взаимодействий;
 - предупреждения, диагностики и коррекции нежелательных реакций и осложнений антимикотической терапии;
 - фармакоэкономических аспектов антимикотической фармакотерапии.

Амфотерицин В (АмВ) – макроциклический полиеновый антибиотик, полученный из *Streptomyces nodosus*, используется в лечении глубоких микозов с 1956 г. Обладает широким спектром противогрибковой активности в отношении как дрожжеподобных, так и плесневых грибов. АмВ ингибирует большинство штаммов *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* и *Aspergillus fumigatus* в диапазоне концентраций 0,03–1,0 мкг/мл *in vitro*. Механизм действия АмВ заключается в связывании с эргостеролом цитоплазматической мембраны грибов и формировании низкоселективных ионных каналов (порообразующих белков) с очень высокой проводимостью. В результате происходит выход внутриклеточных компонентов грибковой клетки во внеклеточное



пространство и ее лизис. Особенности фармакокинетики АмВ: у взрослых, получающих препарат в дозах, составляющих примерно 0,5 мг/кг/сутки, средняя максимальная концентрация в плазме крови находится в пределах от 0,5 до 2 мкг/мл. Концентрация в плазме крови после введения быстро снижается, достигая постоянного уровня примерно 0,5 мкг/мл. Период полувыведения препарата составляет около 15 суток, а начальный период полувыведения из плазмы крови – около 24 часов. Данные о фармакокинетики АмВ у детей младшего и среднего возраста ограничены. АмВ находится в плазме крови, почти весь связан с белками плазмы крови (более 90%) и плохо удаляется с помощью диализа. В пробах воды, полученных из воспаленной плевры, брюшины, сустава, а также во внутриглазной жидкости обнаруживаются концентрации, составляющие примерно две трети от концентрации в плазме крови, которая регистрируется в это же время. Концентрация препарата в спинномозговой жидкости иногда превышает 2,5% от концентрации в плазме крови, но может и вообще не проявляться. АмВ в незначительных количествах проникает в стекловидное тело и в амниотическую жидкость. Хотя достоверных данных о характере распределения АмВ в тканях организма нет, вероятно, основное накопление препарата происходит в печени. АмВ выделяется из организма почками очень медленно, причем в биологически активной форме выводится от 2% до 5% введенной дозы. После прекращения лечения из-за малой скорости выделения препарата из организма его можно выявлять в моче в течение 3–4 недель. Выведение препарата с желчью также может быть важным путем удаления из организма. При заболеваниях почек или печени концентрация препарата в крови не меняется.

АмВ обладает фунгицидными или фунгистатическими свойствами, в зависимости от концентрации в биологических жидкостях и от чувствительности к нему конкретного вида грибов. Однако, так как активность АмВ в отношении мембран грибковых клеток не является избирательной, АмВ дезоксихолат является достаточно токсичным для человека [3]. В попытке преодолеть проблемы токсичности были созданы 3 липид-ассоциированные формы АмВ: липидный комплекс амфотерицина В (ЛКАмВ), липосомальный амфотерицин В (ЛСАмВ) и коллоидно-дисперсная форма амфотерицина В (КДАмВ). В целом относительно низкий уровень нефротоксичности этих препаратов позволяет увеличить индивидуально подобранную разовую и общую кумулятивную дозы липидных форм препарата в сравнении с АмВ [4]. Однако в ряде рандомизированных слепых исследований было показано, что КДАмВ характеризовалась более высокой частотой инфузионных реакций в сравнении с амфотерицином В, что привело к ограниченному использованию КДАмВ [5].

В 1990 г. был представлен на мировом рынке первый ЛСАмВ под торговой маркой AmBisome (компания Vestar). Успешный маркетинг продукта вывел липосомальные препараты из стадии экспериментальной неизвестности на реальную стадию клинического применения [6]. Целью разработки модифицированной рецептуры АмВ было улучшение терапевтического профиля безопасности в отношении его основного недостатка, связанного как с острыми, так и с хроническими токсическими эффектами. За 30-летний опыт применения АмВ в литературе были зарегистрированы такие острые реакции, как: лихорадка, озноб, рвота, кардиотоксичность и гипотензия, возникающие во время инфузии; длительная терапия была связана с гипокалиемией, почечной дисфункцией и гематологическими отклонениями. Другой

выявленной серьезной проблемой явился плохой терапевтический ответ на терапию у пациентов с ослабленным иммунитетом, это пациенты со СПИД/ВИЧ, нейтропенией и онкологическими заболеваниями, получающие химиотерапию. Таким образом, инкапсуляция АмВ в липосомальные везикулы была нацелена не только на расширение терапевтического диапазона приемлемой безопасности, но и на то, чтобы повысить эффективность лечения инвазивных грибковых инфекций у пациентов с ослабленным иммунитетом. Было обнаружено, что ЛСАмВ обладает лучшим терапевтическим индексом и более низкой токсичностью, чем препараты АмВ. LD50 ЛСАмВ у мышей составляет 175 мг/кг, в то время как LD50 для АмВ – 3,7 мг/кг. Кроме того, ЛСАмВ обладает продолжительным периодом циркуляции, экстравазирует в очаг инфекции и доставляет препарат непосредственно к месту инфицирования, не проявляя нефротоксичности и нейротоксичности, как при применении АмВ [6].

Липосомы – одна из наиболее известных и перспективных в настоящее время наноразмерных систем доставки ЛС. Липосомальные ЛС успешно применяются в клинической практике для лечения сердечно-сосудистых, онкологических, дерматологических и ряда других заболеваний [7–10].

Липосомы, или липидные везикулы, иногда называемые просто везикулами, представляют собой микроскопические сферические структуры, состоящие из одного или нескольких липидных бислоев, обычно включающих природные и синтетические фосфолипиды и напоминающих плазматическую мембрану клетки [11]. Чаще всего липосомы используют для защиты ЛС от деградации *in vivo*, для контролируемого высвобождения активного вещества и модификации биораспределения, для направленного транспорта активных ингредиентов, повышения биодоступности и снижения нежелательных лекарственных реакций. Значительным преимуществом липосом является их высокая биосовместимость, низкая иммуногенность, способность компонентов липосомальных мембран к биodeградации [12]. Парентеральное введение липосом позволяет исключить проблемы, обычные для перорального введения ЛС: пресистемный метаболизм ЛС, плохую проницаемость желудочно-кишечного тракта и нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта [13, 14].

В настоящее время в клиническую практику введены липосомальные ЛС как системы доставки противоопухолевых и противомикробных агентов, анальгетиков, вакцины против опоясывающего лишая [15–21]. Пути введения липосомальных ЛС включают внутривенные инфузии, внутримышечные и интратекальные инъекции, эпидуральное введение, локальную инфильтрацию и пероральные ингаляции [22].

ЛКАмВ и ЛСАмВ являются основными и наиболее часто используемыми липидными формами АмВ, столь же активными в отношении грибковых инфекций, как и АмВ, однако значительно менее нефротоксичными и обладающими меньшим количеством реакций, связанных с их инфузией [23].

Структура и фармакологический профиль этих 2 препаратов являются абсолютно разными. Так, ЛКАмВ представляет собой комплекс АмВ с фосфолипидами. Он содержит частицы диаметром 2–5 мкм и имеет уникальную лентоподобную структуру. ЛСАмВ является лиофилизированной формой АмВ, инкапсулированной в фосфолипидсодержащие липосомы, которые могут длительное время циркулировать в кровотоке. Биохимические, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики этих препаратов в достаточной степени отличаются [24, 25].



Эффективность противогрибковой терапии определяется адекватностью проникновения и длительностью нахождения активного вещества в очаге инфекции. Крупная лентоподобная структура ЛКАмВ быстро поглощается мононуклеарными фагоцитами ретикулоэндотелиальной системы, в результате чего отмечаются более низкие концентрации АмВ в крови и увеличение проникновения ЛКАмВ в ткани, особенно в легочную ткань [26]. Доклинические испытания показали, что ЛКАмВ концентрируется в печени, селезенке и легких и в меньшей степени в костном мозге [27]. После внутривенного введения большая часть АмВ в составе ЛСАмВ сохраняется в печени и селезенке, меньшая – в легких и почках [25, 27]. То есть концентрация АмВ в легких после введения ЛКАмВ выше, чем после введения ЛСАмВ. Учитывая высокую смертность при инвазивных легочных грибковых инфекциях, информация о тропности ЛКАмВ к легочной ткани может быть важной при лечении грибковых пневмоний [28].

В связи с практически полным отсутствием прямых сравнений токсичности липидных форм АмВ соотнести данные по их переносимости можно лишь на основании сравнений, которые были произведены для каждого из препаратов в сравнении с АмВ [29].

АмВ характеризуется высокой частотой нефротоксичности и инфузионных реакций, которые ограничивают его применение и часто требуют редукции доз [30]. Считается, что причиной инфузионных реакций, таких как лихорадка, потрясающие ознобы, гипотензия, анорексия, тошнота, рвота, головная боль и тахипноэ, является активация провоспалительных цитокинов [31], а сами реакции часто могут быть уменьшены путем снижения скорости инфузии, а также добавления антипиретиков, антигистаминных препаратов и антиэметиков [32, 33].

В процессе быстрой инфузии АмВ в результате выхода калия из клеток возможно развитие гиперкалиемии, что может приводить к развитию фатальных аритмий [34]. АмВ характеризуется значительной сердечно-сосудистой токсичностью, при этом развитие вентрикулярных аритмий и брадикардии наблюдалось даже при введении стандартных доз и обычной частоте инфузий АмВ.

Нефротоксичность относится к хронической токсичности АмВ. Она проявляется на ранних этапах лечения и выражается в виде повышения уровня креатинина, реже – манифестной почечной недостаточности. Причиной является нарушение гломерулярной фильтрации, вторичной по отношению к вазоконстрикции афферентных артериол. Предполагают, что нефротоксичностью обладает дезоксихолатная часть АмВ [35]. Повреждение почечных канальцев вызывает гипокалиемию и гипوماгниемию, а также потерю бикарбонатов и аминокислот. Факторами риска нефротоксичности АмВ являются мужской пол, большая ежедневная доза АмВ (≥ 35 мг/день), использование диуретиков, вес пациента ≥ 90 кг, одновременное использование других нефротоксичных препаратов (аминогликозидов, циклоспорина, ванкомицина, НПВП и др.) и исходное нарушение функции почек. У пациентов с 2 или более факторами риска АмВ следует предпочесть альтернативную терапию [34, 36]. По меньшей мере двукратное повышение сывороточного уровня креатинина после полного курса лечения АмВ отмечалось у 53% пациентов в исследовании J.R. Wingard [37].

Среди других хронических осложнений следует отметить нормохромную нормоцитарную анемию, возникающую в 75% случаев при лечении АмВ (иногда вместе с тромбоцитопенией) в результате прямого подавления эритропоэза. Описаны случаи

развития гипербилирубинемии и повышения печеночных ферментов, что требует мониторинга печеночных тестов у пациентов, получающих АмВ [38].

Основные виды острой токсичности АмВ (тошнота, рвота, лихорадка, ознобы, гипертензия/гипотензия) при использовании липид-ассоциированных форм амфотерицина В (за исключением КДАМВ) встречаются значительно реже. Инфузионные реакции (помимо лихорадки) возникали у 21% пациентов при применении ЛСАМВ и у 52% при использовании АмВ ($p < 0,001$). Отмечалась достоверно меньшая частота сердечно-сосудистых осложнений, в частности гипертензии, тахикардии, гипотензии. Пациенты, получавшие ЛСАМВ, достоверно реже получали препараты (ацетаминофен, дифенгидрамин, меперидин, гидрокортизон или лоразепам) для преодоления этих осложнений [39]. В исследовании T.J. Walsh et al. достоверно меньшее количество пациентов, получавших ЛСАМВ, имели нефротоксические последствия, проявлявшиеся двойным и тройным повышением креатинина ($p < 0,0001$) или пиковыми значениями креатинина > 265 мкмоль/л. Такие значения наблюдались у 12% пациентов, получавших ЛСАМВ, в сравнении с 26% пациентов, получавших АмВ ($p < 0,001$). Достоверное уменьшение азотемии, гипокалиемии, тенденция к уменьшению гипوماгнемии имели место у пациентов, получавших ЛСАМВ. Липидные формы обеспечивают существенную защиту почечной функции у пациентов с грибковыми инфекциями, ранее леченных АмВ, которые были рефрактерны или не переносили лечение АмВ.

Менее выраженная нефротоксичность в сравнении с АмВ позволяет применять большие дозы липид-ассоциированных форм АмВ [40, 41]. Возможно, это связано с особенностями их распределения в организме и более низкими концентрациями АмВ в почках. При этом концентрации ЛКАМВ и ЛСАМВ в почках после их введения сопоставимы и для обоих препаратов значительно ниже, чем после введения АмВ [42].

По сводным данным, почечная токсичность при применении липидных форм АмВ составляет 13% для ЛКАМВ и 12% для ЛСАМВ [43]. Более того, частота развития и степень выраженности нефротоксичности при применении липидных форм АмВ лишь слабо коррелируют с дозами препаратов [44].

Редко диагностируемым осложнением является гиперфосфатемия, которая может наблюдаться при лечении инвазивной грибковой инфекции ЛСАМВ за счет фосфолипидного носителя. Гиперфосфатемия чаще встречается у пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью.

В ходе постмаркетинговых исследований ЛСАМВ были зарегистрированы случаи агранулоцитоза. В единичных случаях отмечалось повышение трансаминаз и щелочной фосфатазы. При введении ЛКАМВ побочные явления со стороны печени встречались реже по сравнению с ЛСАМВ и варьировали от повышения печеночных ферментов до печеночной недостаточности, гепатита, желтухи. Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта также встречались несколько реже при применении ЛКАМВ по сравнению с ЛСАМВ и включали боли в животе, анорексию, диспепсию и др.

В доказательство терапевтических преимуществ липид-ассоциированных форм АмВ следует отметить, что их использование позволило значительно снизить риск смертности от любых причин по сравнению с АмВ (отношение рисков (ОР) 0,72; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,97) [45].



Таким образом, основным преимуществом липидных форм АмВ является уменьшение количества и выраженности характерных нежелательных реакций АмВ. При необходимости назначения АмВ выбор должен быть основан в первую очередь на клинической эффективности и безопасности. Выбор наиболее подходящей липидной формы АмВ по-прежнему остается сложным для большинства клиницистов, так как количество сравнительных контролируемых исследований, проведенных рандомизированно двойным слепым методом, и число участвующих в них пациентов невелико. Проведенные исследования в совокупности подтверждают эффективность обеих липидных форм АмВ в лечении серьезной грибковой инфекции. И хотя отдельные сравнительные исследования не обнаружили достоверной разницы в эффективности ЛКАмВ и ЛСАмВ, их совокупный анализ склоняется в сторону более высокой клинической эффективности ЛКАмВ. При назначении терапии и выборе препарата следует учитывать комплекс нежелательных явлений, иметь в виду не только показания к применению, но и лекарственные взаимодействия и совместимость с другими лекарственными препаратами.

Во время пандемии COVID-19 значительно увеличилась частота мукормикоза, который до этого диагностировали преимущественно у онкогематологических пациентов. При COVID-19 мукормикоз возникает реже (0,5–1,5% у пациентов в ОПИТ), чем инвазивный аспергиллез и инвазивный кандидоз. Возбудители мукормикоза (*Rhizopus* spp., *Lichthemia* spp., *Mucor* spp. и пр.) чувствительны *in vitro* только к АмВ, изавуконазолу и позаконазолу, устойчивы к остальным доступным противогрибковым ЛС. Летальность при COVID-ассоциированном мукормикозе составляет около 50%. Основные фоновые заболевания у пациентов с COVID-19 и мукормикозом – сахарный диабет, гематологические и онкологические болезни. Факторы риска развития мукормикоза при COVID-19 – применение больших доз глюкокортикоидов, использование биологических иммуносупрессоров, длительная лимфопения, декомпенсированный сахарный диабет. Для «ковидного» мукормикоза характерно поражение околоносовых пазух с очень быстрым развитием диссеминации, с частым поражением ЦНС, органов зрения и легких. Для стартового лечения мукормикоза используют ЛСАмВ (в/в 5–10 мг/кг/сут) или ЛКАмВ (5 мг/кг/сут). АмВ деоксихолат (1,0–1,5 мг/кг/сут) менее эффективен и более токсичен; его применение возможно только при отсутствии липидных форм препарата. Изавуконазол или позаконазол назначают при невозможности (почечная недостаточность и пр.) или неэффективности применения указанных форм АмВ, а также после стабилизации состояния пациента. Важные условия успешного лечения – хирургическое удаление пораженных тканей, стабилизация фоновых заболеваний и уменьшение степени иммуносупрессии (отмена или уменьшение дозы глюкокортикостероидов и пр.) [46].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из наиболее тяжелых осложнений современной полихимиотерапии и иммуносупрессивной терапии, особенно онкологических и гематологических заболеваний, являются инвазивные микозы. Вопрос выбора системного антимикотика для стартовой эмпирической терапии остается по-прежнему сложным. В настоящее время существует целый ряд классов препаратов (полиены, азолы, триазолы, эхинокандины), удовлетворяющих требованиям по эффективности и безопасности для стартовой эмпирической терапии инвазивных микозов у гематологических

и онкологических пациентов. У каждого из этих препаратов существуют свои преимущества и недостатки. Преимуществами полиеновых антибиотиков для системного применения являются отсутствие формирования резистентности грибов в процессе лечения, возможность влияния на защитные свойства макроорганизма (активация фагоцитоза), а также наиболее широкий спектр антимикотического действия [51, 52]. Полиены активны против большинства известных в настоящее время видов грибов – возбудителей инвазивных микозов у пациентов с миелосупрессией, в том числе против мицелиальных грибов, рефрактерных к азолам и эхинокандинам. К основным недостаткам полиенов можно отнести токсичность основного действующего вещества – АмВ. При его использовании у пациентов отмечаются нефротоксичность, электролитные нарушения и различные реакции на введение, связанные с высвобождением цитокинов, такие как лихорадка, озноб, тошнота, рвота. Для преодоления токсичности АмВ (прежде всего нефротоксичности) в практику были внедрены 3 препарата, в которых АмВ соединен с различными фосфолипидами: коллоидная дисперсия АмВ, липосомальный АмВ и липидный комплекс АмВ. При этом концентрация АмВ в почках всегда ниже, а в ретикулоэндотелиальной системе всегда выше при применении липидных препаратов, чем при использовании АмВ. Этим объясняют более редкое развитие нефротоксичности и электролитных нарушений при использовании липидных форм АмВ.

Липид-ассоциированные препараты ЛКАмВ и ЛСАмВ сопоставимы по эффективности между собой, их отличает значительно меньшая нефротоксичность по сравнению с обычным АмВ. Они концентрируются и распределяются в ретикулоэндотелиальной системе, достигая более высокой доставки дозы в ткани. Липидный носитель кардинально меняет фармакологию и доставку этих соединений, значительно снижая токсичность АмВ. Липид-ассоциированные препараты проявляют активность в отношении того же спектра грибковых инфекций, который можно лечить АмВ. Уникальное свойство этих форм при внутривенном введении заключается в создании максимальной концентрации АмВ в очагах инвазивной грибковой инфекции, расположенных в паренхиматозных органах (печени, почках, легких). Достоверных различий в частоте положительного эффекта между стандартным АмВ и ЛКАмВ не отмечается. Однако при применении ЛКАмВ и ЛСАмВ по сравнению с АмВ достоверно реже отмечаются токсические реакции на введение препарата, нефротоксичность и дизэлектролитемия.

Липид-ассоциированные формы АмВ (ЛКАмВ и ЛСАмВ) представлены в национальных клинических протоколах [47–50].

Нарастающая проблема инвазивных микозов и одновременный рост резистентности их возбудителей требуют от клинициста не только грамотных диагностических действий, но и своевременного назначения адекватной противогрибковой терапии в соответствии с клинико-фармакологическими характеристиками лекарственных препаратов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. <https://www.who.int/ru/news/item/25-10-2022-who-releases-first-ever-list-of-health-threatening-fungi>
2. Kevra M.K., et al. (2015) *Clinical pharmacology*. Minsk : Vysheyshaya shkola.
3. Rex J.H., Stevens D.A. (2010) Systemic antifungal agents. Chapter 40. In: *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition*. G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin (eds.). Churchill Livingstone : Elsevier. Bl. 1, pp. 549–563.

4. Mehta J. Do variations in molecular structure affect the clinical efficacy and safety of lipid-based amphotericin B preparations? *Leuk Res.* 1997;21:183–8.
5. Bowden R., Chandrasekar P., White M.H., et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 2002;35:359–66.
6. Gulati M., Bajad S., Singh S., et al. Development of liposomal amphotericin B formulation. DOI: 10.3109/02652049809006844
7. Burdaev N.I., Nikolaeva L.L., Kosenko V.V., et al. Liposomes as carriers of drugs: classification, methods of production and application. *Bulletin of the Scientific Center of Expertise of Medical Devices. Regulatory studies and expertise of medicinal products.* 2023;13(2–1):316–332.
8. Filipczak N., Pan J., Yalamarty S.S.K., et al. Recent advancements in liposome technology. *Adv Drug Deliver Rev.* 2020;156:4–22. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.06.022>
9. Sanarova E., Lantsova A., Oborotova N., et al. Liposome drug delivery. *J Pharm Sci & Res.* 2019;11(3):1148–55.
10. Pattni B.S., Chupin V.V., Torchilin V.P. New developments in liposomal drug delivery. *Chem Rev.* 2015;115(19):10938–66. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00046>
11. Gregoriadis G. Liposomes in drug delivery: how it all happened. *Pharmaceutics.* 2016;8(2):19. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics8020019>
12. Almeida B., Nag O.K., Rogers K.E., et al. Recent progress in bioconjugation strategies for liposome-mediated drug delivery. *Molecules.* 2020;25(23):5672. <https://doi.org/10.3390/molecules25235672>
13. Crommelin D.J.A., van Hoogevest P., Storm G. The role of liposomes in clinical nanomedicine development. What now? Now what? *J Control Release.* 2020;318:256–63. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.12.023>
14. Shan X., Gong X., Li J., et al. Current approaches of nanomedicines in the market and various stage of clinical translation. *Acta Pharm Sin B.* 2022;12(7):3028–48. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.0257>
15. Liu P., Chen G., Zhang J. A review of liposomes as a drug delivery system: current status of approved products, regulatory environments, and future perspectives. *Molecules.* 2022;27(4):1372. <https://doi.org/10.3390/molecules27041372>
16. Filipczak N., Pan J., Yalamarty S.S.K., et al. Recent advancements in liposome technology. *Adv Drug Deliver Rev.* 2020;156:4–22. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.06.022>
17. Zhao M., Ding X., Shen J., et al. Use of liposomal doxorubicin for adjuvant chemotherapy of breast cancer in clinical practice. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2017;18(1):15–26. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1600303>
18. Taléns-Visconti R., Díez-Sales O., de Julián-Ortiz J.V., et al. Nanoliposomes in cancer therapy: marketed products and current clinical trials. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4249. <https://doi.org/10.3390/ijms23084249>
19. Stone N.R., Bicanic T., Salim R., et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome[®]): a review of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical experience and future directions. *Drugs.* 2016;76(4):485–500. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0538-7>
20. Andra V.V.S.N.L., Pammi S.V.N., Bhatraju L.V.K.P., et al. A comprehensive review on novel liposomal methodologies, commercial formulations, clinical trials and patents. *Bionanoscience.* 2022;12(1):274–91. <https://doi.org/10.1007/s12668-022-00941-x>
21. Bulbake U., Doppalapudi S., Kommineni N., et al. Liposomal formulations in clinical use: an updated review. *Pharmaceutics.* 2017;9(2):12. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9020012>
22. Burdaev N.I., Nikolaeva L.L., Kosenko V.V., et al. Liposomes as carriers of drugs: classification, methods of production and application. *Bulletin of the Scientific Center of Expertise of Medical Devices. Regulatory studies and expertise of medicinal products.* 2023;13(2–1):316–332. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-508>
23. Clark A.D., Mc Kendrick S., Tansley P.J., et al. A comparative analysis of lipid-complexed and liposomal amphotericin B preparations in haematological oncology. *Br J Haematol.* 1998;103:198–204.
24. Mehta J. Do variations in molecular structure affect the clinical efficacy and safety of lipid-based amphotericin B preparations? *Leuk Res.* 1997;21:183–8.
25. Smith P.J., Olson J.A., Constable D., et al. Effects of dosing regimen on accumulation, retention and prophylactic efficacy of liposomal amphotericin B. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:941–51.
26. Clark J.M., Whitney R.R., Olsen S.J., et al. Amphotericin B lipid complex therapy of experimental fungal infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:615–21.
27. Olson J.A., Adler-Moore J.P., Schwartz J., et al. Comparative efficacies, toxicities and tissue concentrations of amphotericin B lipid formulations in a murine pulmonary aspergillosis model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2122–31.
28. Paterson P., Seaton S., Prentice H.G., et al. Treatment failure in invasive aspergillosis: susceptibility of deep tissue isolates following treatment with amphotericin B. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:873–6.
29. Dmitrieva N.V., Petukhova I.N. Undesirable phenomena observed when using modern antifungal drugs in the treatment of invasive mycoses. *Oncohaematology.* 2013;2:47–60.
30. Dodds A.E., Lewis R., Lewis J., et al. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin Infect Dis.* 2006;43:28–39.
31. Sau K., Mambula S.S., Latz E., et al. The antifungal drug amphotericin B promotes inflammatory cytokine release by a toll-like receptor and CD14-dependent mechanism. *J Biol Chem.* 2003;278:37561–8.
32. Malani P.N., Depestel D.D., Riddell J., et al. Experience with community-based amphotericin B infusion therapy. *Pharmacotherapy.* 2005;25:690–7.
33. Craddock C., Anson J., Chu P., et al. Best practice guidelines for the management of adverse events associated with amphotericin B lipid complex. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;9:139–47.
34. Laniado-Laborin R., Cabrales-Vargas M.N. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol.* 2009;26(4):223–7.
35. Klepser M. The value of amphotericin B in the treatment of invasive fungal infections. *J Crit Care.* 2011;26:225–35.
36. Fisher M.A., Tailor G.H., Maislin G., et al. Risk factors for amphotericin B-associated nephrotoxicity. *Am J Med.* 1989;87:547–52.
37. Wingard J.R., White M.H., Anassie E., et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1155–63.
38. Olin J.L., Spooner L.M. Amphotericin B-associated hyperbilirubinemia: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2006;26:1011–7.
39. Walsh T.J., Finberg R.W., Arndt C., et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 1999;340:764–71.
40. Slain D., Miller K., Khakoo R., et al. Infrequent occurrence of amphotericin B lipid complex-associated nephrotoxicity in various clinical settings at a university hospital: a retrospective study. *Clin Ther.* 2002;24(10):1636–42.
41. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49(Suppl. 1):37–41.
42. Andes D., Safdar N., Marchillo K., et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic comparison of amphotericin B (AMB) and two lipid-associated AMB preparations, liposomal AMB and AMB lipid complex, in murine candidiasis models. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:674–84.

43. Wang J.L., Chang C.-H., Young-Xu Y., et al. Systematic review and metaanalysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2409–19.
44. Kleinberg M. What is the current and future status of conventional amphotericin B? *Int J Antimicrob Agents.* 2006;26S:12–6.
45. Barrett J.P., Vardulaki K.A., Conlon C., et al. A systematic review of the fungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin Ther.* 2003;25:1295–320.
46. Methodological recommendations of the Russian non-profit public organization "Association of anesthesiologists-resuscitators", Interregional public organization "Alliance of clinical chemotherapists and microbiologists", Interregional Association on clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy, public organization "Russian Sepsis Forum" "Diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by multidrug-resistant strains of microorganisms" (update 2022).
47. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 94 of 13.12.2018 "On approval of the clinical protocol 'Diagnosis and treatment of patients (adult population) with infectious and parasitic diseases'".
48. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 73 of 25.07.2022 "On approval of the clinical protocol 'Provision of medical care to patients with HIV infection'".
49. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 31 of 13.02.2023 "On approval of the clinical protocols 'Kidney Transplantation', 'Heart Transplantation', 'Liver Transplantation', 'Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation', 'Lung Transplantation', 'Hematopoietic Stem Cell Transplantation', 'Transplantation of Donor Tissues for Diseases and Injuries of the Sight Organ' (Adult Population)".
50. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 113 of 05.12.2022 "On approval of the clinical protocol 'Diagnosis and treatment of children with oncologic and hematologic diseases'".
51. Chandrasekar P. Management of invasive fungal infections: a role for polyenes. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011;66(3):457–465.
52. Dotis J., Simitopoulou M., Dalakiouridou M., et al. Amphotericin B formulations variably enhance antifungal activity of human neutrophils and monocytes against *Fusarium solani*: comparison with *Aspergillus fumigatus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008;61(4):810–817.