

ШЛЯХИ ЗНИЖЕННЯ НЕФРОТОКСИЧНОСТІ АНТИБІОТИКУ АМФОТЕРИЦИНУ В

Кректун У.В.

КПІ ім. Ігоря Сікорського, ulanakrektun@gmail.com

Abstract

This article is devoted to the analysis of the use of the antibiotic amphotericin B and methods to reduce its toxic effects. Amphotericin B is a very important antifungal agent in clinical practice, but its conventional deoxycholate form often causes severe side effects, the main of which is nephrotoxicity. The main method of reducing this effect is currently the use of lipid forms of the drug.

Keywords: amphotericin B, nephrotoxicity, lipid formulations, deoxycholate form.

Вступ. Останні роки поширення грибкових інфекцій стрімко зростає, а необізнаність більшості людей на цю тему та неправильне застосування терапії значно підвищують швидкість виникнення резистентності до різноманітних протигрибкових препаратів, що призводить до все більшої кількості невдалих випадків лікування [1]. Дуже поширеним та незамінним антибіотиком проти систематичних мікозів став амфотерицин В, який вперше був представлений у 1958 році і досі є тим препаратом, якому надають перевагу при інвазивних грибкових інфекціях [2]. Важливою його перевагою серед інших протигрибкових препаратів є те, що резистентність виникає повільно. Амфотерицин В є природним протигрибковим засобом, що належить до групи полієнових антибіотиків широкого спектру дії. Проте, незважаючи на високу результативність, класична форма амфотерицину В часто викликає побічні негативні ефекти.

Метою даної роботи був розгляд проблеми нефротоксичності дезоксихолату амфотерицину В та наявних методів її вирішення.

Матеріали та методи. Для написання даної роботи було здійснено збір наукової літератури на тему використання антибіотику амфотерицину В, його побічних ефектів та токсичності, новітніх форм препарату та різних підходів для зниження токсичності. Знайдена інформація була ретельно проаналізована та узагальнена.

Результати та обговорення. Амфотерицин В вже багато років є своєрідним «золотим стандартом» при лікуванні системних мікозів. Важливою його ознакою є погана розчинність у воді, що робить можливим лише два способи введення препарату в організм: через додавання дезоксихолату натрію для формування колоїдної дисперсії для внутрішньовенної інфузії (класична форма) та за допомогою ліпосомальної системи доставки ліків (новітня форма). Обидва методи мають свої недоліки, зокрема для першого способу основним з них є висока нефротоксичність. Другий підхід потребує частішого введення антибіотику, проте великою його перевагою над першим способом є вища толерантність до дози з меншими побічними ефектами [2].

У промисловості амфотерицин В отримують в результаті біосинтезу актиноміцетом *Streptomyces nodosus*. Повний хімічний метод синтезу даного антибіотику був описаний у 1988 році [3]. Проте дана технологія є трудомісткою,

дорогою та малоефективною, оскільки можуть призвести до виникнення багатьох ускладнень та вихід продукту реакції є невисоким. Враховуючи ці аспекти, а також екологічність та безпечність виробництва, промислове виготовлення амфотерицину В здійснюється саме біотехнологічним способом. Мікроорганізмів, що також можуть синтезувати амфотерицин В, з такою ж продуктивністю, як у *Streptomyces nodosus* поки не виявлено, тому це єдиний промисловий продуцент даного протигрибкового засобу.

Дія амфотерицину В може бути як фунгіцидною, так і фунгістатичною, залежно від збудника, а також концентрації препарату. Механізм його дії полягає в інгібуванні синтезу стеролів у клітинах патогенних грибків та, як наслідок, порушенні синтезу їх клітинної стінки. Відбувається зв'язування даного антибіотика з ергостеролом у клітинній мембрані більшості грибів, що призводить до утворення іонних каналів, від чого втрачаються протони та одновалентні катіони і відбувається деполяризація та, зрештою, загибель клітини. Також він викликає окисне пошкодження клітини шляхом утворення вільних радикалів і, як наслідок, підвищення проникності мембран, що забезпечує витік внутрішньоклітинних компонентів [4].

Гостра токсичність дезоксихолату амфотерицину В включає нудоту, блювання, лихоманку, озноб, гіпоксію, гіпертензію або гіпотензію. Основним побічним хронічним заходом амфотерицину В є нефротоксичність, тобто структурно-функціональні порушення нирок. Через даний ефект часто лікарі змушені відмінити препарат пацієнтам, незважаючи на серйозну грибову інфекцію, що становить загрозу для життя [5].

Для того, щоб знизити побічні ефекти від класичної форми дезоксихолату амфотерицину В було використано багато різних методів, включаючи додавання до готового препарату додаткових продуктів, а також значна кількість досліджень була спрямована на розробці нових похідних препарату за допомогою генної інженерії [6]. Проте найбільших результатів досягнули саме ліпідні препарати, що є набагато менш нефротоксичні, ніж звичайний амфотерицин В. Серед препаратів, що пройшли клінічні випробування та комерціалізацію: ліпосомальний амфотерицин В (складається з одношарових везикул, що містять амфотерицин В), колоїдна дисперсія амфотерицину В (складається з дископодібних структур) та ліпідний комплекс амфотерицину В (антибіотик щільно упакований у стрічкоподібні структури двошарової мембрани) [5]. За допомогою використання ліпідних форм препаратів, з'являється можливість підвищувати добову дозу антибіотика, покращувати його доставку та мати таку ж ефективність, як звичайна форма амфотерицину В, проте із значно меншою нефротоксичністю [4].

Згідно з проведеним комплексним аналізом, що був здійснений науковцями Juan Pablo Botero Aguirre, Alejandra Maria Restrepo Hamid, який включав 12 різних досліджень (в яких брали участь 2298 учасників), було статистично доведено, що ліпосомальний амфотерицин В є менш нефротоксичним, ніж дезоксихолат амфотерицину В (вплив на функцію нирок вимірювався, враховуючи підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, що дорівнює або перевищує

вихідний рівень у два рази). Також спостерігалось значне зниження всіх реакцій, пов'язаних з інфузією, у групі ліпосомальних препаратів порівняно зі звичайною групою (таких як лихоманка, гарячка, озноб, нудота, блювання) [7].

З розвитком новітніх протигрибкових засобів, таких як азоли та ехінокандиди, амфотерицин В використовують тільки для окремих інвазивних грибкових інфекцій. До того ж ліпідні форми є дорожчими від звичайних, тому вони не стають повною заміною, а використовуються для лікування інвазивних грибкових інфекцій у пацієнтів, які показали резистентність або непереносимість звичайної терапії амфотерицином В [5].

Перспективами для подальшого застосування амфотерицину В та ще більшого зниження токсичності є розробка нових методів доставки, таких як наносфери та мікросфери. Їх застосування спричиняє утворення вищих концентрацій антибіотику у печінці та селезінці та нижчих у нирках та легенях, таким чином зменшуючи токсичність. Також використання нових систем доставки ліків може підвищити доступність препарату до органів і тканин, де вільний препарат недоступний [5].

Висновки. За результатами проведення літературного аналізу було визначено, що незважаючи на високу ефективність звичайного препарату амфотерицину В проти грибкових інфекцій, його токсичність часто стає перешкодою для терапевтичного використання. Для її подолання широко використовуються різноманітні ліпідні комплекси, що спричиняють значно меншу нефротоксичність. А також ведуться розробки для модифікації готового продукту різноманітними додатковими сполуками, застосування генної інженерії, використання нових систем доставки ліків тощо.

Список використаної літератури:

1. Amphotericin B Market Size, Demand & Revenue Forecast By 2030. *Market Research Business Consulting and Strategy Planning Firm | Data Bridge Market Research Private Ltd.* URL: <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-amphotericin-b-market>.
2. Synthesis and biological evaluation of amphotericin B formulations based on organic salts and ionic liquids against *Leishmania infantum* / R. Ferraz et al. *Antibiotics*. 2022. Vol. 11, no. 12. P. 1841. URL: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121841>.
3. Total synthesis of amphotericin B / K. C. Nicolaou et al. *Journal of the American Chemical Society*. 1987. Vol. 109, no. 9. P. 2821–2822. URL: <https://doi.org/10.1021/ja00243a043>.
4. Noor A., Preuss C. V. Amphotericin B - StatPearls - NCBI Bookshelf. *National Center for Biotechnology Information*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482327/>.
5. Laniado-Laborín R., Cabañes-Vargas M. N. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2009. Vol. 26, no. 4. P. 223–227. URL: <https://doi.org/10.1016/j.riam.2009.06.003>.
6. Enhanced amphotericin B production by genetically engineered *Streptomyces nodosus* / K. Huang et al. *Microbiological Research*. 2021. Vol. 242. P. 126623. URL: <https://doi.org/10.1016/j.micres.2020.126623>.
7. Botero Aguirre J. P., Restrepo Hamid A. M. Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010481.pub2>.