

## МИКРОБИОЛОГИЯ



<https://elibrary.ru/pmhvkm>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Буркин М.А.<sup>1</sup>, Суровой Ю.А.<sup>2</sup>, Алимов А.И.<sup>1,3</sup>, Царенко С.В.<sup>3</sup>, Гальвидис И.А.<sup>1</sup>

### МОНИТОРИНГ УРОВНЯ АМФОТЕРИЦИНА В У ПАЦИЕНТОВ НА ЭКМО ПРИ ТЕРАПИИ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ И ДЕЗОКСИХОЛАТНОЙ ФОРМАМИ ПРЕПАРАТА

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», 105064, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Больница Университетского колледжа Лондона, Лондон NW1 2BU, Великобритания;

<sup>3</sup>Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова. 119234, Москва, Россия

*Амфотерицин B (ATB), представитель полиеновых макролидов, несмотря на более чем 60-летнюю историю использования, остается золотым стандартом для лечения тяжелых микозов. Терапия липосомальной (Л-ATB) и дезоксихолатной (Д-ATB) лекарственными формами ATB характеризуется разным дозированием, токсическими проявлениями, сочетаемостью с экстракорпоральными методами лечения, требующими выяснения особенностей их фармакокинетики (ФК) и мониторинга уровня в крови пациентов.*

**Материал и методы.** На основе ранее полученных антител разработан иммуноферментный анализ (ИФА) для определения ATB в сыворотке крови. Чувствительность ИФА ( $IC_{50}$ ) и предел обнаружения ATB составили 6,3 и 0,1 нг/мл, соответственно. Широкий диапазон анализа 1,0–49,2 нг/мл позволил измерять терапевтические концентрации препарата в пределах 0,2–80,0 мг/л с точностью 81,9–105,8 %. Для определения общего уровня антимикотика в сыворотке крови в качестве пробоподготовки предложена простая процедура деструкции липосом и депротеинизации образцов.

**Результаты.** С помощью разработанного метода проведено фармакокинетическое исследование у пациентов в критическом состоянии с инвазивным микозом, у которых терапия Л-ATB/Д-ATB сопровождалась экстракорпоральной мембранный оксигенацией (ЭКМО).

**Заключение.** Предложенный ИФА пригоден в качестве средства за контролем уровня ATB при назначении как дезоксихолатной, так и липосомальной форм препарата.

**Ключевые слова:** терапевтический лекарственный мониторинг; иммуноанализ; амфотерицин B; инвазивный микоз; ЭКМО

**Для цитирования:** Буркин М.А., Суровой Ю.А., Алимов А.И., Царенко С.В., Гальвидис И.А. Мониторинг уровня амфотерицина в у пациентов на ЭКМО при терапии липосомальной и дезоксихолатной формами препарата. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70(12): 886-891

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-886-891>

EDN: PMHVKM

**Для корреспонденции:** Буркин Максим Алексеевич, д-р биол. наук, гл. науч. сотрудник, зав. лаб., e-mail: burma68@yandex.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 23.07.2025

Принята к печати 07.11.2025

Опубликовано 01.12.2025

*Burkin M.A.<sup>1</sup>, Surovoy Yu.A.<sup>2</sup>, Alimov A.I.<sup>1,3</sup>, Tsarenko S.V.<sup>3</sup>, Galvidis I.A.<sup>1</sup>*

### MONITORING AMPHOTERICIN B LEVELS IN ECMO PATIENTS TREATED WITH LIPOSOMAL AND DEOXYCHOLATE DRUG FORMULATIONS

<sup>1</sup>I. Mechnikov research institute of vaccines and sera, 115088, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>University College of London Hospital, London NW1 2BU, UK;

<sup>3</sup>Faculty of Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russia

*Amphotericin B (ATB), a representative of polyene macrolides, despite more than 60 years of use, remains the gold standard for the treatment of severe fungal infections. Therapy with liposomal (L-ATB) and deoxycholate (D-ATB) ATB formulations is characterized by different dosages, toxic manifestations and compatibility with extracorporeal methods of treatment, requiring clarification of their pharmacokinetics (PK) and monitoring of the level in the blood of patients.*

**Materials and methods.** Based on previously obtained antibodies, an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was developed to quantify ATB in blood serum. The sensitivity of ELISA ( $IC_{50}$ ) and the detection limit of ATB were 6.3 and 0.1 ng/ml, respectively. A wide dynamic range of the assay of 1.0–49.2 ng/ml made it possible to measure therapeutic concentrations of the drug in the range of 0.2–80.0 mg/l with an accuracy of 81.9–105.8 %. To determine the total level of antifungal in blood serum, a simple procedure of liposome destruction and sample deproteinization is proposed as a sample preparation.

**Results.** Using the developed method, a pharmacokinetic study was conducted in critically ill patients with invasive mycosis, in whom L-ATB/D-ATB therapy was accompanied by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

**Conclusion.** The proposed ELISA is suitable as a means for monitoring the ATB level when prescribing both deoxycholate and liposomal forms of the drug.

**Key words:** therapeutic drug monitoring; immunoassay; amphotericin B; invasive mycosis; ECMO

**For citation:** Burkin M.A., Surovoy Yu.A., Alimov A.I., Tsarenko S.V., Galvidis I.A. Monitoring amphotericin b levels in ECMO patients treated with liposomal and deoxycholate drug formulations. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70(12): 886-891 (in Russ.).  
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-886-891>  
EDN: PMHVKM

**For correspondence:** Burkin M.A., Dr. Sci. Biol., principal researcher, head of the laboratory; e-mail: burma68@yandex.ru

Information about authors:

Burkin M.A., <https://orcid.org/0000-0003-1946-430X>;

Surovoy Yu.A., <https://orcid.org/0000-0002-2300-048X>;

Alimov A.I., <https://orcid.org/0000-0002-0123-3899>;

Tsarenko S.V., <https://orcid.org/0000-0002-7065-5331>;Galvidis I.A., <https://orcid.org/0000-0001-6442-7343>.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Funding.** The study had no sponsor support.

Received 23.07.2025

Accepted 07.11.2025

Published 01.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Амфотерицин В (АТВ), представитель полиеновых макролидов является золотым стандартом для лечения тяжелых инвазивных микозов, в том числе системных. Несмотря на эффективность триазолов и эхинокандинов для терапии микозов, в настоящее время АТВ обладает самым широким спектром действия и низким потенциалом формирования резистентности [1]. Препарата активен не только в отношении дрожжевых грибов *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Malassezia* spp., микромицетов *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., диморфных грибов *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* и др., но и простейших рода *Leishmania* [2]. Хотя *Candida* и *Aspergillus* spp. доминируют среди возбудителей микозов, в последнее время стали встречаться и более редкие виды (из порядка *Mucorales-Rhizopus* spp.) чувствительные к АТВ [3].

Риску инвазивных микозов подвержены лица с выраженной иммуносупрессией, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями. Острые вирусные инфекции (грипп А/В, SARS-CoV-2), протекающие с тяжелым респираторным синдромом, являются факторами риска развития микозов [4]. Особую группу риска представляют пациенты реанимации, подверженные длительной терапии антибиотиками широкого спектра действия. Экстракорпоральные методы лечения, часто дополняющие терапию таких пациентов, могут способствовать нарушению барьерных функций тканей и возникновению микотической инвазии [5].

Ограничено применение АТВ за его более чем 60-летнюю историю связано с его плохой растворимостью, но включение в состав препарата дезоксихолата натрия (Д-АТВ) обеспечило растворимость в водной среде и позволило создать инъекционную лекарственную форму. Осталась существенная нефро-, гепато- и гематотоксичность препарата, обусловленная взаимодействием АТВ с холестерином мембран клеток человека и нарушением целостности клеточных

мембран. Несмотря на то, что связывающая способность АТВ с эргостеролом в мембранах грибов примерно в 10 раз выше, чем с холестерином клеток человека, дозирование Д-АТВ ограничено 1 мг/кг. При этом терапия не исключает осложнений в виде остановки сердца и поражения почек [2].

Улучшить терапевтическую эффективность и одновременно снизить токсичность удалось в результате разработки липосомального АТВ (Л-АТВ). АТВ интегрирован в бислойную мембрану липосомы (рис. 1), присутствие холестерина в ее составе удерживает АТВ, ограничивая его взаимодействие с холестерином клеток человека, тем самым минимизируя его цитотоксичность.

Создание Л-АТВ решило проблему плохой растворимости АТВ, снизило токсичность по сравнению с Д-АТВ и позволило достигать более высоких концентраций препарата как в плазме, так и в тканях [2, 6]. В отчете о нежелательных лекарственных эффектах FDA за 2004-2024 годы отмечается, что при минимизации воздействия на почки, применение липосомальной формы АТВ увеличивает вероятность поражения печени, участвующую в липидном обмене, может приводить к доброкачественным, злокачественным новообразованиям и опухолям неизвестной природы [7].

Фунгицидная активность АТВ имеет концентрационно-зависимый характер с нелинейной фармакокинетикой (ФК). Считается, что уровни максимальной концентрации (С<sub>max</sub>) и площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC), достигаемые у пациентов, в основном соответствуют параметрам, полученным от здоровых добровольцев при дозах Л-АТВ 3-5 мг/кг/день, поэтому применение Л-АТВ не требует рутинного клинического мониторинга. У детей, лиц с повышенной массой тела, в критическом состоянии, при терапии экстракорпоральными методами, данные о ФК препарата недостаточны и противоречивы [8]. Редкие случаи инвазивного мукомикоза, сопровождающиеся высокой летальностью, не способ-

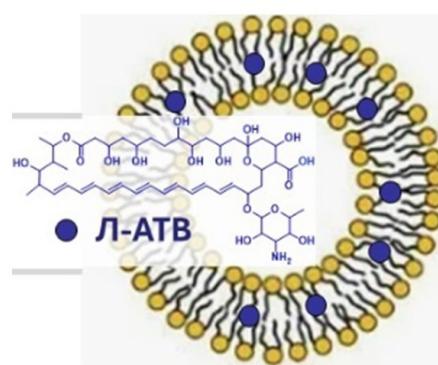


Рис.1. Схема строения Л-АТВ. Препарата равномерно распределен в двойном фосфолипидном слое липосомы

ствуют накоплению информации об особенностях ФК АТВ [9]. Описание индивидуальной ФК дезоксихолатной и липосомальной форм АТВ у пациентов реанимации при проведении экстракорпоральной мембранный оксигенации (ЭКМО), ограничивается единичными случаями, свидетельствующими о неоптимальных концентрациях АТВ в организме при стандартном дозировании препарата [5].

Для дальнейших исследований в этом направлении необходим простой и доступный в клинической лабораторной практике анализ для определения концентрации Л-АТВ у пациентов. Использование хроматографических методов для мониторинга Л-АТВ ограничивается сложностью, высокой стоимостью анализа и доступностью оборудования. При проведении твердофазной экстракции липосомальная форма препарата нарушает функционирование картриджа и приводит к искажению результатов [10] вплоть до невозможности определения уровня препарата [11].

Иммунохимические методы анализа обладают высокой чувствительностью, просты и более доступны для количественного определения АТВ в условиях клинических лабораторий [12–14]. Имеются сообщения о создании иммуноферментного анализа (ИФА) для определения АТВ, но возможность мониторинга АТВ в сыворотке крови пациентов при назначении липосомальной формы препарата с помощью иммуноанализа ранее не исследована.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – применение ИФА для проведения лекарственного мониторинга и контроля терапии дезоксихолатной и липосомальной формами АТВ у пациентов с инвазивными микозом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве стандарта использована субстанция АТВ (ФГБНУ НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Гаузе, Москва), лекарственные формы представлены дезоксихолатом АТВ (ООО «Синтез» Курган, Россия) и липосомальным АТВ (Jodas Expoim, Pvt. Ltd., Индия). Для ИФА использованы козьи антитела к IgG кроличка, конъюгированные с пероксидазой хрена (АК-ПХ) «Имтек» (Москва, Россия), двухкомпонентный раствор субстрата тетраметилбензидина (ТМБ) «Биосервис» (Москва, Россия), метанол (МеОН) (Fisher Chemical, Великобритания) в качестве эктрагента. Используемые буферы – для адсорбции на планшетах 0,05 М карбонатно-бикарбонатный буфер (КББ, рН 9,5), для отмыки планшетов и разбавления проб – фосфатно-солевой раствор (ФСБ, рН 7,2), содержащий 0,05% твина 20 (ФСБ-Т).

Сыворотки крови здоровых доноров и пациентов реанимации получены в Национальном медицинском исследовательском центре «Лечебно-реабилитационном центре» Минздрава РФ и в клинике МЕДСИ (Москва). Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, одобрено независимыми этическими комитетами клиник (протокол № 061 от 22.01.2025 г. и протокол № 29 от 15.04.2021 г.). Форма информированного согласия подписана законными представителями пациентов. Пациенту № 1 (70 лет, 70 кг) с инвазивным легочным микозом, вызванным *Aspergillus* spp., *Rhizopus* spp., Л-АТВ вводился в дозе

400 мг в день (5,7 мг/кг/день). Пациенту № 2 (19 лет, 120 кг) с COVID-19 и вторичной инфекцией легких, спровоцированной *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Rhizopus microspores*, Д-АТВ вводился в дозе 2 мг/кг/день. У обоих пациентов терапия антимикотиками сочеталась с процедурой ЭКМО. Взятие образцов крови выполнено в стадии устойчивого равновесия (steady state) в течение 24-часового интервала, до инфузии (0 ч) и в 9 временных точках между введениями АТВ.

Эффективность извлечения Л-АТВ при пробоподготовке исследована на панели сывороток здоровых добровольцев, обогащенных препаратом в широком диапазоне концентраций (2,0–80 мг/л) и анализируемых в ИФА. Подготовка образцов сыворотки крови перед анализом заключалась в разрушении мицеллярных структур с высвобождением АТВ и преципитации белков сыворотки/плазмы для устранения возможных помех. Для этого обогащенные сыворотки выдерживались 1 ч в термостате при 37 °С, имитируя условия *in vivo*, затем к 100 мкл сыворотки добавляли 150 мкл МеОН, интенсивно встряхивали на вортексе в течение 10 мин, центрифугировали в течение 5 мин при 10 тыс. об/мин (6900 g) в центрифуге CM-50M (ELMI Ltd., Латвия). Отделенный супернатант разводили в 1000 раз ФСБ-Т и анализировали в ИФА.

Непрямой конкурентный ИФА выполняли в полистироловых 96-луночных планшетах («Costar», США). Для адсорбции антигенного материала ячейки планшетов заполняли раствором в КББ и инкубировали 16 ч при 4 °С. Планшеты отмывали 3–5 раз ФСБ-Т, в лунки вместе с растворами стандартов АТВ (1000-0,1 и 0 нг/мл) и/или образцов в ФСБ-Т вносили рабочие растворы антител в 1% БСА-ФСБ-Т. Планшеты помещали в термощайкер и инкубировали 1 ч при 25 °С. После отмычки лунки планшетов заполняли раствором АК-ПХ и инкубировали 1 ч при 37 °С. Для детекции ферментативной активности образованных иммунных комплексов, в ячейки вносили ТМБ/Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>-содержащий субстратный раствор. Через 30 минут ферментативную реакцию останавливали добавлением 100 мкл 5% серной кислоты и проводили фотометрию при 450 нм с помощью планшетного ридера. Уровень связывания антител в лунках с нулевой концентрацией (B<sub>0</sub>) принимали за 100%. Процент связывания антител для каждой концентрации определяли по формуле:

$$\% \text{ связывания антител} = B/B_0 \times 100.$$

За чувствительность анализа принимали показатель, соответствующий концентрации половинного ингибирования связывания антител (IC<sub>50</sub>). Пределом определения (ПО) анализа служила концентрация, отличающаяся от 100 % связывания антител (B<sub>0</sub>) на троекратную величину ошибки измерения:

$$\text{ПО} = B_0 - 3 \times \text{SD}.$$

Диапазоном измерения анализа считали концентрации аналита, обеспечивающие уровень связывания в пределах IC<sub>20</sub>–IC<sub>80</sub>.

Правильность измерения оценивали в teste на извлечение с обогащенными образцами. Степень извлечения (C<sub>изм</sub>) вычисляли по формуле:

$$C_{изм} = 100\% \times (C_{изм} - C_0) / C_{внес}$$

где: C<sub>изм</sub> – концентрация, измеренная в анализе, C<sub>внес</sub> – известная концентрация АТВ, введенного в образец.

Программное обеспечение GraphPad Prism 9 использовано для построения калибровочных кривых, статистического анализа, вычисления концентрации в образцах. Количественные показатели оценены вычислением среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Фармакокинетический анализ осуществляли, используя программное обеспечение MonolixSuite 2024 R1 (Lixoft SAS, Франция).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

ИФА реализован в виде непрямого конкурентного формата на основе кроличьих поликлональных антител к АТВ, конъюгированному со столбнячным антитоксином в реакции циклоприсоединения, и иммобилизованного на полистироле 96-луночных планшетов конъюгата натамицина с желатиной (ЖЕЛ(пи)-НАТ) [13]. Анализ адаптирован для определения концентрации общего АТВ в сыворотке крови пациента после назначения дезоксихолатной или липосомальной формы препарата, Л-АТВ (см. рис. 1). Рабочий диапазон анализа составил 1,0–49,2 нг/мл. Чувствительность ИФА ( $IC_{50}$ ) и предел обнаружения АТВ составили 6,3 и 0,1 нг/мл, соответственно (рис. 2).

В экспериментах с внесением лекарственных форм АТВ в сыворотку здоровых добровольцев и определением его концентрации в ИФА оценена точность производимых измерений. Разрушение мицелл и одновременная депротеинизация образцов при помощи МeОН с последующим разведением образцов буфером ФСБ-Т в 40/400 раз обеспечивало эффективность извлечения Л-АТВ 81,9–98,5 % с коэффициентом вариации (КВ), не превышающим 10%, вполне сравнимую с извлечением дезоксихолатной формы АТВ – 95,2–105,8 % при КВ < 10,4 % (табл. 1).

С помощью разработанного метода проведено ФК исследование у пациентов в критическом состоянии с инвазивным микозом, у которых терапия Л-АТВ и Д-АТВ сопровождалась процедурой ЭКМО. Сравнительные ФК профили Л-АТВ и Д-АТВ у пациентов на ЭКМО представлены на рис. 3, А, Б. Пиковая концентрация Л-АТВ достигла 21,5 мкг/мл, минимальная сывороточная концентрация снижалась до 4,9 мкг/мл. Значение площади под ФК кривой за 24 часа  $AUC_{24}$  составило 220 мг·ч/л. При назначении Д-АТВ экспозиция препарата оказалась втрое меньшей ( $AUC_{24} = 70,3$  мг·ч/л), максимальная концентрация достигала уровня 4,3 мкг/мл.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Недостаток новых эффективных антимикотиков в клинике обуславливает необходимость оптимизации использования имеющихся в настоящее время препаратов. До недавнего времени Л-АТВ фактически использовался в качестве замены Д-АТВ с сохранением тех же схем внутривенного введения [9]. Для более полного понимания особенностей его применения при различных клинических ситуациях, необходимы доступные методы определения концентрации АТВ в биожидкостях пациентов. Разработанный ИФА для коли-

Таблица 1  
 Эффективность извлечения (степень обнаружения) Л-АМВ в обогащенных образцах сыворотки здоровых добровольцев

Лекарственная форма	Фактор разведения	Концентрация Л-АТВ (n = 4)	
		Введено, нг/мл	$C_{ii}$ , % ± КВ, %
Л-АТВ	1000	80000	81,9 ± 3,7
		50000	84,9 ± 9,5
		20000	85,6 ± 10,0
		10000	98,5 ± 5,8
		2000	82,9 ± 3,6
Д-АТВ*	100	5000	99,2 ± 5,0
		2000	105,8 ± 8,2
		200	95,2 ± 10,4

Примечание. \* - По результатам исследования, представленного ранее [13].  $C_{ii}$  – степень извлечения, КВ – коэффициент вариации.

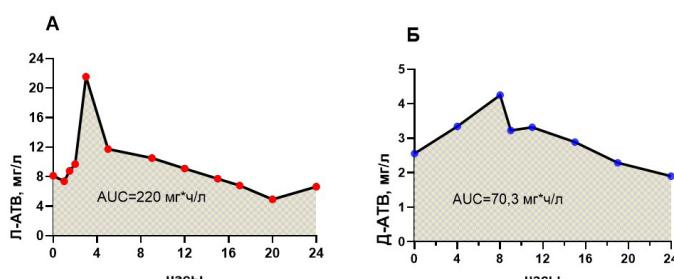


Рис. 3. Фармакокинетические кривые у пациентов с микозом на ЭКМО терапии. А – пациент № 1 получал Л-АТВ, Б – пациент № 2 получал Д-АТВ.

чественного определения АТВ испытан на сыворотке крови пациента после терапии Л-АТВ. Этот же метод использован для определения концентрации Д-АТВ. АТВ в высокой степени (> 95 %) связывается с липопротеинами плазмы, сывороточным альбумином и  $\alpha$ -1-кислым гликопротеином. АТВ, связанный с белками плазмы или инкорпорированный в липосомы, является временной транспортной формой лекарства до его связывания с мишенью или элиминации из организма [10, 13]. Общее количество АТВ в сыворотке крови возможно определить только после деструкции липосом и диссоциации белковых комплексов. Решение обоих задач достигнуто в результате воздействия органического растворителя, МeОН. В качестве пробоподготовки этот прием использовался для анализа Л-АТВ в ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии с фото-диодным матричным детектированием [15]. Подобная пробоподготовка показала хорошие результаты для депротеинизации образцов с Д-АТВ [13]. Эффективность предложенного подхода оценена в модельных экспериментах по извлечению аналита из сывороток добровольцев, обогащенных обеими лекарственными формами – Л-АТВ или Д-АТВ. Высокая чувствительность анализа позволяла минимизировать объем исследуемых образцов до нескольких микролитров и определять анализ в требуемых терапевтических концентрациях после разведения в 100 раз для Д-АТВ и в 1000 раз для Л-АТВ. Независимо от вида ле-

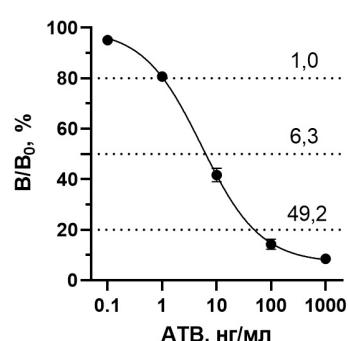


Рис. 2. Калибровочная кривая ИФА количественного определения АТВ.

карственной формы, метод позволял количественно определять концентрацию общего АТВ.

Для апробации разработанного анализа на реальных объектах проведен мониторинг концентраций Л-АТВ и Д-АТВ у пациентов с инвазивным микозом на процедуре ЭКМО. Показано, что при рекомендуемом в инструкции режиме дозирования Л-АТВ, средние целевые ФК показатели ( $C_{\text{max}} \geq 83 \text{ мкг/мл}$ ,  $AUC = 555 \text{ мкг}\cdot\text{ч}/\text{мл}$ , полученные на здоровых добровольцах [16]), у пациентов в критическом состоянии не достигаются (табл. 2). Как показало предыдущее наблюдение, приемлемое значение  $C_{\text{max}} = 92,5 \text{ мг/л}$  достигнуто лишь при увеличении дозы Л-АТВ в два раза [17].

Ранее у пациента с COVID-19 и вторичной инфекцией легких *Rhizopus microspores*, терапия Д-АТВ (2 мг/кг/сутки) сочеталась с процедурой ЭКМО и привела к значительному увеличению экспозиции препарата по сравнению со стандартной дозировкой (70,3 мг·ч/л vs. 29 мг·ч/л), что обусловлено, по-видимому, малым объемом распределения препарата [13]. При этом максимальная концентрация сопоставима с  $C_{\text{max}}$  у аналогичного пациента [20] при стандартной дозировке (4,3 и 4,2 мкг/мл). К сожалению, отсутствие полноценного ФК исследования в данной работе не позволяет объяснить этот феномен.

Рекомендуемые в инструкциях к лекарственным препаратам терапевтические уровни концентраций, в результате применения Д-АТВ и Л-АТВ достигаются с использованием стандартного режима дозирования 1 мг/кг/день и 3-5 мг/кг в день, соответственно [21]. Исследования по влиянию ЭКМО на ФК АТВ (PubMed за период 1988-2024 гг.) ограничиваются лишь несколькими отчетами с противоречивыми наблюдениями (см. табл. 2). Описано пять клинических случаев применения Л-АТВ во время ЭКМО, из которых лишь два охарактеризованы по ФК. Кроме представленных, есть сообщения об окклюзии и повреждении фильтра ЭКМО в результате прохождения липосомальной формы АТВ с критическим снижением концентрации препарата у пациента, что вызывало необходимость увеличения дозы или смены препарата на Д-АТВ с достижением минимальной концентрации 3,8 мкг/мл [11]. На основе этой информации в рекомендациях 2024 года предлагается увеличивать дозы Л-АТВ (до 5-8 мг/кг/день и выше) при проведении ЭКМО с тщательным мониторингом клинического ответа [22].

Разработанный тест в качестве простого и доступного аналитического инструмента может оказаться полезен для пополнения скучных сведений об особенностях ФК АТВ при экстракорпоральных методах лечения и для оптимизации терапии АТВ в зависимости от вида назначаемой лекарственной формы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный метод пригоден для терапевтического мониторинга АТВ после назначения как дезоксихолатной, так и липосомальной форм препарата, и в дальнейшем может использоваться для оптимизации антимикотической терапии у разных групп тяжелобольных

Таблица 2  
Фармакокинетические параметры Л-АТВ и Д-АТВ у пациентов на ЭКМО по данным литературы и инструкций к препаратам

ФК параметры	Лекарственная форма						
	Л-АТВ			Д-АТВ			
	[16]	*	[18]	[17]	[19]	[20]	[13]
Доза (мг/кг/день)	5	5,7	4	10	1	1	2
$C_{\text{max}}$ (мкг/мл)	$83 \pm 35,2$	21,5	8,7	92,5	$1,7-2,8$	4,2	4,3
$AUC_{24}$ (мкг·ч/мл)	$555 \pm 311$	220,3	133	-	14-29	-	70,3
$V_d$ (л/кг)	$0,10 \pm 0,07$	0,3	0,4	0,14	0,5-20	-	0,34
$T_{1/2}$ (ч)	$6,8 \pm 2,1$	7,6	18,3	11,6	15-27	-	16,1
$CL$ (мл/ч/кг)	$11 \pm 6$	27,4	16,2	8	10-30	-	14,6

Примечание. \* - Результаты настоящего исследования.

пациентов. Полученные данные, в сравнении с данными из аналогичных отчетов, отражают индивидуальную вариабельность фармакокинетики как Д-АТВ, так и Л-АТВ. Необходимость использования терапевтического лекарственного мониторинга для персонализированного подбора и коррекции дозировок актуальна у пациентов реанимации, особенно при проведении терапии ЭКМО.

## ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-13, 15-22 см. REFERENCES)

14. Гальвидис И.А., Суровой Ю.А., Алимов А.И., Царенко С.В., Соболев П.Д., Шарипов В.Р., Буркин М.А. Иммуноферментный анализ для изучения фармакокинетики нагрузочной дозы тигециклина у пациентов с сепсисом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (8): 551-7. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-8-551-557.

## REFERENCES

1. Cavassini F.B., Baú-Carneiro J.L., Vilas-Boas R.R., Queiroz-Telles F. Sixty years of amphotericin B: an overview of the main antifungal agent used to treat invasive fungal infections. *Infectious diseases and therapy*. 2021; 10(1):115-47. DOI: 10.1007/s40121-020-00382-7.
2. Brüggemann R., Jensen G., Lass-Flörl C. Liposomal amphotericin B—the past. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2022; 77(Suppl. 2):ii3-ii10. DOI: 10.1093/jac/dkac351.
3. Chen L., Su Y., Xiong X.-Z. Rhizopus microsporus lung infection in an immunocompetent patient successfully treated with amphotericin B: A case report. *World journal of clinical cases*. 2021; 9(35):11108. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i35.11108.
4. Maertens J., Pagano L., Azoulay E., Warris A. Liposomal amphotericin B—the present. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2022; 77(Suppl.2):ii11-ii20. DOI: 10.1093/jac/dkac352.
5. Bussini L., Bartoletti M., Bassetti M., Cortegiani A., De Pascale G., De Rosa F.G. et al. Role of liposomal amphotericin B in intensive care unit: an expert opinion paper. *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*. 2025; 5(1):23. DOI: 10.1186/s44158-025-00236-z.
6. Lee J.S.F., Cohen R.M., Khan R.A., Burry J., Casas E.C., Chung H.Y. et al. Paving the way for affordable and equitable liposomal amphotericin B access worldwide. *The Lancet Global Health*. 2024; 12(9):e1552-e9. DOI: 10.1016/S2214-109X(24)00225-0.
7. Tong B., Wang J., Zhang Y., Liu Y., Wang J., Duan L. et al. A real-world study based on the FAERS database evaluating adverse drug reactions in three amphotericin B lipid formulations. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2025; 18(1):2514155. DOI: 10.1080/20523211.2025.2514155.
8. Lai T., Yeo C.-Y., Rockliff B., Stokes M., Kim H.Y., Marais B.J. et al. Therapeutic drug monitoring of liposomal amphotericin B in children. Are we there yet? A systematic review. *Journal of Antimicrobial*

- Chemotherapy*. 2024; 79(4):703-11. DOI: 10.1093/jac/dkae003.
- 9. Stone N.R., Bicanic T., Salim R., Hope W. Liposomal amphotericin B (AmBisome®): a review of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical experience and future directions. *Drugs*. 2016; 76:485-500. DOI: 10.1007/s40265-016-0538-7.
  - 10. Jin Y., Wu B., Gong Y., Wei H., Ma R., Wang Y. et al. A convenient and rapid LC-MS/MS method for determination of free and liposomal amphotericin B in human plasma by simultaneous separation using SPE. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2025;262:116884. DOI: 10.1016/j.jpba.2025.116884.
  - 11. Branick K., Taylor M.J., Trump M.W., Wall G.C. Apparent interference with extracorporeal membrane oxygenation by liposomal amphotericin B in a patient with disseminated blastomycosis receiving continuous renal replacement therapy. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2019;76(11):810-3. DOI: 10.1093/ajhp/zxz054.
  - 12. Marena G.D., Ramos MAdS, Bauab T.M., Chorilli M. A critical review of analytical methods for quantification of amphotericin B in biological samples and pharmaceutical formulations. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. 2022;52(3):555-76. DOI: 10.1080/10408347.2020.1811947.
  - 13. Burkin M.A., Surovoy Yu.A., Arzumanian V.G., Galvidis I.A. Development and application of amphotericin B immunoassay for pharmacokinetic studies and therapeutic drug monitoring in critically ill patients. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2022;114875. DOI: 10.1016/j.jpba.2022.114875.
  - 14. Galvidis I.A., Surovoy Yu.A., Alimov A.I., Tsarenko S.V., Sharipov V.R., Sobolev P.D., Burkin M.A. Enzyme-linked immunosorbent assay used to study the pharmacokinetics of tigecycline loading dose in patients with sepsis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70(8):551-7. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-8-551-557. (in Russian)
  - 15. Van Daele R., de Beer Y., Croes S., Aarnoutse R., Wauters J., Maertens J. et al. Ultra-performance liquid chromatography for quantification of amphotericin B plasma concentrations after use of liposomal amphotericin B. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;76(4):961-6. DOI: 10.1093/jac/dkaa515.
  - 16. Food and Drug Administration. AmBisome®(amphotericin B) liposome for injection.
  - 17. Zhao Y., Seelhammer T.G., Barreto E.F., Wilson J.W. Altered pharmacokinetics and dosing of liposomal amphotericin B and isavuconazole during extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2020; 40(1):89-95. DOI: 10.1002/phar.2348.
  - 18. Foulquier J., Berneau P., Frérou A., Verdier M., Saint-Marcoux F., Petitcollin A. et al. Liposomal amphotericin B pharmacokinetics in a patient treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2019;49(1):69-71. DOI: 10.1016/j.medmal.2018.10.011.
  - 19. Bellmann R., Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection*. 2017; 45:737-79. DOI: 10.1007/s15010-017-1042-z.
  - 20. Hertzog J.H., Brackett E., Sale M., Hauser G.J., Dalton H.J. Amphotericin B pharmacokinetics during extracorporeal/membrane oxygenation: A case report. *The Journal of ExtraCorpororeal Technology*. 1996; 28(2):94-8. DOI: 10.1051/ject/199628294.
  - 21. Jendoubi A., Pressiat C., De Roux Q., Hulin A., Ghaleh B., Tissier R. et al. The impact of extracorporeal membrane oxygenation on antifungal pharmacokinetics: a systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2024; 63(2):107078. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107078.
  - 22. Kim M., Mahmood M., Estes L.L., Wilson J.W., Martin N.J., Marcus J.E. et al. A narrative review on antimicrobial dosing in adult critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Critical Care*. 2024; 28(1):326. DOI: 10.1186/s13054-024-05101-z.

# Эпимед ЭКОлаб

Интимное здоровье  
ДО и ПОСЛЕ

Спрей для наружного  
и местного применения



Покупайте  
на маркетплейсах

АО "ЭКОЛАБ"  
142530, Московская обл., г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1  
ИНН 5035025076 ОГРН 1035007106958

ЭКОЛАБ  
красота и здоровье

РЕКЛАМА

ЭКОЛАБ  
красота и здоровье

## ОНКОРЕМИС ЭКОЛАБ

**Витамины группы В** (Пантотеновая кислота (витамин B5), Витамин B6, Фолиевая кислота, Витамин B12)  
**оптимизируют обмен веществ  
в костной и мышечной тканях  
и способствуют повышению уровня  
тромбоцитов в крови**



Оптимизация обмена веществ  
в костной и мышечной тканях



Устраняет повышенную  
раздражительность



Поддержка организма  
во время облучения



142530, Московская обл., г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1  
ИНН 5035025076 ОГРН 1035007106958  
АО "ЭКОЛАБ"

покупайте  
на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ