

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АМФОТЕРИЦИНА В И ЕГО КОМПОЗИЦИИ

*[Л. В. Пашкова, Е. А. Ивановская](#)*

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава  
России (г. Новосибирск)*

Цель данной работы — сравнительная оценка биохимических показателей Амфотерицина В и его композиции. Для сравнительной оценки нефротоксичности двух препаратов были определены два почечных маркера: креатинин и мочевины. Для оценки гепатотоксичности были определены два печеночных маркера АЛТ и АСТ и два почечных: креатинин, мочевины.

*Ключевые слова:* Амфотерицин В, почечные маркеры, печеночные маркеры.

---

**Пашкова Леся Владимировна** — старший преподаватель кафедры фармацевтической химии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 226-98-11, e-mail: pashkova.80@mail.ru

**Ивановская Елена Алексеевна** — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 226-98-11, e-mail: el-ivanovskaja@yandex.ru

---

*Введение.* Известно, что Амфотерицин В обладает рядом побочных эффектов. При внутривенном введении возникают тошнота, рвота, озноб, диарея, температурные реакции, головная боль, изменения электролитного состава крови, изменения электрокардиограммы (ЭКГ). К наиболее серьезным осложнениям относятся нефротоксический эффект и гипокалиемия. У некоторых больных развивается анемия, в месте введения возможно появление флебитов [2].

Амфотерицин В — это полиеновый антибиотик, проявляющий свой эффект на микроорганизмах, взаимодействуя со стеринами как компонентами, присутствующими в поверхностных мембранах чувствительных клеток. Полиены не действуют на бактерии, в мембранах которых нет стерина. У грибов в мембранах имеется эргостерин, а потому они теряют целостность своей поверхности после воздействия полиеновых антибиотиков. Точно также клетки млекопитающих, содержащие холестерин, разрушаются полиенами.

Главным побочным эффектом этого агента является токсичность по отношению к почкам. Снижение скорости клубочковой фильтрации связано с острым эффектом этого лекарства, вызывающим вазоконстрикцию в почке, а при хроническом действии повреждаются клетки почечных канальцев [1].

Препарат противопоказан больным с сахарным диабетом, при заболеваниях печени, почек, кроветворной системы и в случае индивидуальной непереносимости. Поэтому разрабатывают различные комбинированные формы данного лекарственного препарата (композиция).

*Целью исследования* явилась сравнительная оценка биохимических показателей Амфотерицина В и его композиции.

*Материалы и методы.* Для сравнительной оценки нефротоксичности двух препаратов были определены два почечных маркера: креатинин и мочевины, повышение которых в сыворотке крови свидетельствует о нарушении клубочковой фильтрации.

Креатинин — особое значение в исследовании азотовыделительной функции почек придает его определению в сыворотке крови. Содержание креатинина в крови — наиболее достоверный критерий, отражающий состояние азотовыделительной функции почек. Креатинин выводится из организма почками только путем клубочковой фильтрации. Он не реабсорбируется и не секретирован каналцевым эпителием. Однако при некоторых патологических состояниях эпителий проксимальных отделов канальцев приобретает способность секретировать креатинин. При выраженном нефротическом синдроме из организма путем канальцевой секреции может выводиться до 30 % всего экскретируемого с мочой креатинина. Выведение креатинина из организма аналогичным путем, хотя и в незначительном количестве, возможно и в поздней стадии хронической почечной недостаточности [1].

Мочевина синтезируется в печени из аммиака. В норме содержание мочевины в сыворотке крови не превышает 8,33 ммоль/л. При почечной недостаточности оно может повышаться до 10–30 ммоль/л и более, а для мочевины в суммарном остаточном азоте возрастает. Отношение показателя концентрации мочевины к показателю содержания остаточного азота может достигать 70–90 %. У больных с хронической почечной недостаточностью, протекающей на фоне сопутствующего тяжелого заболевания печени из-за снижения синтеза мочевины, отношение азота мочевины к остаточному азоту либо существенно не повышается, либо может составлять менее 45 %.

Также для сравнительной оценки гепатотоксичности были определены два печеночных маркера — аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) [1].

АСТ — ключевой фермент обмена веществ, он обеспечивает поступление субстратов в цикл трикарбоновых кислот, занимая «центральную» роль в метаболизме. Субстраты этого фермента: аспартат, глутамат, пируват и  $\alpha$ -кетоглутарат являются самыми древними и присутствуют у всех биологических объектов, играя ключевую роль в обмене веществ [1].

АЛТ — фермент, обеспечивающий работу глюкозо-аланинового шунта. Этот шунт обеспечивает переход глюкозы в аланин и наоборот, таким образом поддерживая уровень глюкозы или белка в плазме крови. Нужно отметить, что аланин является одной из транспортных форм аммиака и представляет одну из адаптационных реакций млекопитающих. Этот фермент занимает более «периферическую» зону, чем АСТ, как по отношению к циклу трикарбоновых кислот, так и по роли в метаболизме [1].

С помощью биохимического анализатора «Сапфир-400» были получены данные по следующим показателям: АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины (табл. 1-4).

*Результаты и их обсуждение.* Исследование проводили на взрослых крысах женского пола массой  $380 \pm 20$  г. Все животные были разделены на 2 группы по 10 особей в каждой: первой группе вводили Амфотерицин В интраперитонеально в дозе 250 ЕД/кг массы тела в 0,5 мл. Второй группе вводили композицию Амфотерицина В интраперитонеально в дозе 250 ЕД/кг массы тела в 0,5 мл диальдегиддекстрана.

Забор крови производили из хвостовой вены по 2 мл 4 раза у каждого животного: 1-й раз до введения препарата, 2-й — через 1 час после введения, 3-й — через 2 часа и 4-й раз через 48 часов после введения препарата.

Кровь отбирали в сухие, чистые эпиндорфы через определенные интервалы времени после введения препарата. Полученную кровь центрифугировали в течение 10 мин и сразу анализировали на биохимическом анализаторе «Сапфир-400».

С помощью биохимического анализатора «Сапфир-400» были получены данные по следующим показателям: АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины (табл. 1-4).

Таблица 1

### Средние значения уровня АСТ и АЛТ при введении Амфотерицина В

Средние значения	АЛТ, ммоль/л	АСТ, ммоль/л	АСТ/АЛТ
До введения	49,46	208,76	4,22
Через 1 час	1,53	3,52	2,3
Через 2 часа	1,51	3,97	2,6
Через 48 часов	0,86	1,861	2,16

Таблица 2

### Средние значения креатинина и мочевины при введении Амфотерицина В

Средние значения	Креатинин, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л
До введения	64,01	4,733
Через 1 час	95,64	5,332
Через 2 часа	79,87	5,9
Через 48 часов	168,01	2,72

При введении Амфотерицина В и его композиции наблюдается резкое понижение ниже нормы уровня АЛТ и АСТ, что объясняется нарушением синтеза ферментов в организме животного под влиянием препаратов. Понижение уровня АЛТ и АСТ клинического значения не имеет. Уровень креатинина при введении Амфотерицина В и его композиции повышается выше нормы, что свидетельствует о нарушении азотовыделительной функции почек. У Амфотерицина В пик достигается через 48 часов, а у композиции Амфотерицина В — через 2 часа. Уровень же мочевины у обоих препаратов остается в норме.

Таблица 3

### Средние значения уровня АСТ и АЛТ при введении композиции Амфотерицина В

Средние значения	АЛТ, ммоль/л	АСТ, ммоль/л	АСТ/АЛТ
------------------	--------------	--------------	---------

До введения	45,125	204,216	4,5
Через 1 час	1,109	2,125	1,9
Через 2 часа	0,819	2,135	2,6
Через 48 часов	1,006	2,046	2,03

Таблица 4

**Средние значения креатинина и мочевины при введении композиции  
Амфотерицина В**

Средние значения	Креатинин, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л
До введения	63,65	4,731
Через 1 час	165,9	4,21
Через 2 часа	175,3	3,25
Через 48 часов	134,78	2,23

Существенных различий по результатам мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ у обычного Амфотерицина В и его композиции не наблюдается, что видно из изучаемых маркеров.

Продолжаются поиски наиболее оптимальных разовых доз и интервалов между вливаниями, изучаются щадящие методы введения Амфотерицина В в форме аэрозолей, электрофореза и мази.

*Список литературы*

1. Лоуренс Д. Р. Клиническая фармакология. В 2-х т. / Д. Р. Лоуренс, П. Н. Беннит ; под ред. В. И. Метелицы ; пер. с англ. А. Я. Ивлевой. — М. : Медицина, 1993. — Т. 2. — 619 с.
2. Харкевич Д. А. Фармакология : учебник / Д. А. Харкевич. — 6-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 664 с.

# COMPARATIVE ASSESSMENT OF AMPHOTERICIN B AND ITS COMPOSITION

*L. V. Pashkova, E. A. Ivanovskaya*

*SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk)*

The research objective is a comparative assessment of biochemical indicators of Amphotericin B and its composition. Two renal markers were defined for comparative assessment nephrotoxicity of two medicines: creatinine and urea. Two hepatic markers of ALT and AST and two renal markers were defined for hepatotoxicity evaluation: creatinine, urea.

**Keywords:** Amphotericin B, renal markers, hepatic markers.

---

## **About authors:**

**Pashkova Lesya Vladimirovna** — senior teacher of pharmaceutical chemistry chair of pharmaceutical faculty at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 226-98-11, e-mail: pashkova.80@mail.ru

**Ivanovskaya Elena Alekseevna** — doctor of pharmaceutical science, professor, head of pharmaceutical chemistry chair of pharmaceutical faculty at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 226-98-11, e-mail: el-ivanovskaja@yandex.ru

## **List of the Literature:**

1. Lawrence D. R. Clinical pharmacology. In 2 Vol. / D. R. Lawrence, P. N. Bennit ; under the editorship of V. I. Metelitsa ; translation from English by A. Y. Ivleva. — M.: Medicine, 1993. — Vol. 2. — 619 P.
2. Kharkevich D. A. Pharmacology : textbook / D. A. Kharkevich. — 6th is., rev. and ad. — M. : GEOTAR-MED, 2002. — 664 p.