

**MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
BOGOMOLET'S NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
FACULTY OF PHARMACY
DEPARTMENT OF CLINICAL PHARMACOLOGY
AND CLINICAL PHARMACY**

Theme of master's work

**Post-COVID hepatological complications after antibiotic
therapy in patients with type 2 diabetes**

Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy

(Head - Doctor of Medical Sciences, Professor Khaitovich M.V.)

Scientific supervisor, Doctor of Medical Sciences, Professor Pinsky L.L.

Creator: Morhun D.H

Kyiv 2023, Ukraine

Зміст

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ПЕРЕБІГ COVID-19 НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ	7
1.1 Зв'язок між COVID-19 і цукровим діабетом 2 типу	7
1.2 Клінічне значення ураження печінки під час курсу лікування COVID-19.....	8
1.3 Роль НАСГ в ураженні печінки.....	9
1.4 Гіпоглікемічні засоби, які найчастіше використовують....	10
1.5 Взаємодія антибіотиків і гіпоглікемічних засобів.....	13
1.6 Антибіотики, які найчастіше використовуються для лікування COVID-19.....	16
1.7. Гепатотоксичність антибіотиків.....	17
1.8 Роль гепатопротекторів у відновленні печінки в постковідний період	19
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	21
2.1 Обґрунтування доцільності вибору об'єктів і методів дослідження.....	21
2.2. Методологія та методи дослідження	21
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	23
3.1. Аналіз лабораторних показників.....	23
3.2. Аналіз антибактеріальної терапії	31
3.3 Аналіз використання гепатопротекторів у постковідний період.....	39
ВИСНОВКИ.....	41
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	42
ДОДАТКИ.....	49

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АЛТ - Аланін амінотрансфераза

АСТ – Аспартат амінотрансфераза

ГГТП – Гамма -глутаміл транспептитаза

ЛФ - лужна фосфатаза

НАЖХП - Не алкогельна жирова хвороба печінки

НАСГ – Не алкогельний стеатогепатит

ЦД2 – Цукровий діабет 2 типу

ВСТУП

Актуальність проблеми. COVID-19 залишається актуальним через тяжкий перебіг у пацієнтів із супутньою патологією, зокрема з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Агресивне фармакотерапевтичне втручання, зокрема антибіотикотерапія, у гострому періоді захворювання зумовлює високу ймовірність розвитку медикаментозного токсичного ураження печінки і в постковідному періоді. Це ускладнює фармакотерапевтичну корекцію постковідних уражень внутрішніх органів.

Мета дослідження. Клініко-біохімічний аналіз вираженості цитолізу гепатоцитів і холестази у хворих на цукровий діабет 2 типу, які перенесли важкий варіант COVID-19 на тлі антибактеріальної терапії.

Цілі дослідження:

1. Аналіз маркерів цитолізу та холестатичного синдрому у хворих на ЦД 2 типу при перебігу гострої форми COVID-19;
2. Порівняння лабораторних показників хворих на ЦД 2 типу на тлі антибіотикотерапії з хворими без ЦД 2 типу в анамнезі;
3. Аналіз ферментів печінки в постковідний період та оцінка гепатотоксичної дії COVID-19 у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Предмет дослідження:

Дослідження лабораторних показників ферментів печінки в період гострого захворювання та постковідний період у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Об'єкт дослідження:

Ступінь ураження печінки при прийомі антибіотиків під час лікування COVID-19 у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Методи дослідження. У роботі використано бібліосемантичний, статистичний та графічний методи.

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблено рекомендації для лікарів і фармацевтів щодо попередження застосування гепатотоксичних антибіотиків на фоні цукрового діабету 2 типу, уникати поєднання антибіотиків із гіпоглікемічними засобами, які можуть викликати гіпоглікемію.

Апробація результатів магістерської роботи. Основні результати магістерської роботи були представлені на Сьомій Універсіаді з клінічної фармакології «Постковідні гепатологічні ускладнення після антибіотикотерапії у хворих на цукровий діабет 2 типу» (12 квітня 2023 р., м. Київ).

Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Клінічна фармація в Україні та світі» «Вираженість цитолітичного та холестатичного синдромів у хворих на нажхп після важкого перебігу covid-19 на фоні антибіотикотерапії» (16-17 березня) , 2023, Харків).

XIX Конгрес Всесвітньої федерації українських лікарських товариств (SFULT) «Постковідні гепатологічні ускладнення після антибіотикотерапії у хворих на цукровий діабет 2 типу» (27-29 жовтня 2022 р.).

Наукова новизна отриманих результатів.

1. Високий рівень цитолізу та холестази у хворих на ЦД 2 типу до початку захворювання на COVID-19, значне підвищення рівня печінкових ферментів у гострому періоді COVID-19 під час антибіотикотерапії та збереження високих показників біохімічних аналізів у постковідному періоді свідчать про медикаментозне ураження печінки антибіотиками.

2. Наявність НАСГ є частим проявом гепатологічних захворювань у хворих на цукровий діабет 2 типу, що пояснює високий рівень печінкових ферментів до появи COVID-19.

3. При застосуванні антибіотикотерапії у хворих на цукровий діабет 2 типу часто виникають лікарські взаємодії, оскільки пацієнти з цукровим діабетом приймають гіпоглікемічні засоби, і антибіотики можуть впливати на їх метаболізм, викликаючи гіпоглікемію.

4. Застосування азитроміцину при підборі антибіотикотерапії є відносно безпечним, оскільки азитроміцин не асоціюється з CYP3A4, тому спричиняє меншу кількість лікарських взаємодій та гепатотоксичність.

5. Застосування гепатопротекторів, таких як Гептрал, успішно використовується в постковідний період для відновлення показників печінки у хворих на ЦД 2 типу. Гептрал не впливає на фармакокінетику та фармакодинаміку інших препаратів, тому є препаратом вибору серед гепатопротекторів.

РОЗДІЛ 1. ПЕРЕБІГ COVID-19 НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

1.1 Зв'язок між COVID-19 і цукровим діабетом 2 типу

Цукровий діабет 2 типу та COVID-19 перебувають у зворотній залежності. Діабет 2 типу робить пацієнтів вразливими до COVID-19, підвищує тяжкість захворювання та ризик смертності. Коронавірусна хвороба призвела до підвищення рівня гіперглікемії у пацієнтів із предіабетом та сприяла розвитку ЦД 2 типу [1].

Хворі на цукровий діабет 2 типу та коронавірус частіше хворіють на важку форму пневмонії. Під час захворювання у хворих на цукровий діабет 2 типу значно підвищувалися такі маркери запалення, як інтерлейкін-6, С-реактивний білок, феритин та інші [2].

Тому люди з цукровим діабетом мають більший ризик захворіти на COVID-19.

Фурин, протеаза, яка у великих кількостях синтезується у хворих на цукровий діабет 2 типу, активує вірусний білок і дозволяє вірусу зв'язуватися з рецептором і проникати в клітину. Таким чином, порушується імунна відповідь, підвищується ризик розвитку пневмонії та знижується рівень інсуліну [3].

Клінічно доведено, що коронавірус може мати пряму гепатотоксичну дію на клітини печінки. Кілька досліджень показують, що SARS-CoV-2 може зв'язуватися з рецепторами ангіотензинперетворюючого ферменту, проникати в клітини та розмножуватися в печінці, викликаючи запалення гепатоцитів [4].

Безпосередній вплив на ангіотензинперетворювальні рецептори, цитокіновий шторм, гіпоксія, наявний стеатоз і цукровий діабет 2 типу разом викликають значну гепатотоксичність, погіршуючи клінічні показники печінки [5].

1.2 Клінічне значення ураження печінки під час курсу лікування COVID-19

Під час лікування COVID-19 значно підвищується рівень печінкових ферментів у крові. Дослідження показали, що у більшості хворих з тяжким перебігом захворювання був значно підвищений рівень аспартатамінотрансферази (АСТ). У хворих з легким або середнім ступенем тяжкості захворювання рівень АСТ підвищився менш ніж вдвічі. Це можна пояснити тим, що важкохворі проходять більш тривалий курс антибактеріальної терапії та отримують більші дози антибіотиків. Крім ураження печінки лікарськими засобами, можливий також прямий вплив вірусу на печінку.

Печінка також може бути пошкоджена прямим впливом вірусу. При дослідженні печінки пацієнтів, які померли внаслідок коронавірусу, виявлено запалення гепатоцитів, зон лімфоцитарної інфільтрації, стеатоз і некроз, що супроводжується апоптозом. Є припущення, що коронавірус більше вражає жовчні протоки, оскільки рецептори на їх поверхні більш чутливі до вірусу, що дозволяє йому розмножуватися в клітинах жовчних проток [6].

Більшість пацієнтів, які померли внаслідок COVID-19, мали підвищені рівні аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ). Виявлено також підвищений рівень альбуміну та білірубіну.

Статистика свідчить, що під час коронавірусної хвороби підвищується ризик інтоксикації та ураження печінки [7].

Високий рівень прозапальних цитокінів інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлин зумовлюють значно більший гепатотоксичний ефект антибактеріальних препаратів. В результаті різко підвищується рівень АЛТ, АСТ і білірубіну [8].

У постковідний період лабораторні показники пацієнтів залишалися відмінними від норми. У більшості пацієнтів, які перенесли важку форму COVID-19, спостерігалось підвищення активності АЛТ і АСТ і значне ураження печі-

нки. Ступінь ураження печінки залежав саме від тяжкості захворювання в гострий період. Ситуація може ускладнитися, якщо пацієнт має захворювання печінки до COVID-19, зокрема хронічний гепатит і цироз печінки [9].

1.3 Роль НАСГ в ураженні печінки

Цукровий діабет 2 типу також виникає внаслідок захворювань печінки, зокрема вірусного гепатиту С. Клінічно доведено, що пацієнти з цирозом печінки та гепатитом С частіше розвивають ЦД2. Стеатоз печінки, високий рівень глюкози в крові, цитокіновий шторм, окислювальний стрес у гепатоцитах призводять до фіброзу печінки [10].

Дослідження біопсії печінки показали, що тяжкість ЦД 2 провокує розвиток НАСГ і фіброзу печінки. Підвищення рівня фіброзу печінки при коморбідному ЦД 2 типу є фактором, що підвищує смертність пацієнтів із НАСГ [11].

Неалкогольний стеатогепатит як медичний термін був введений саме після повідомлення про певну кількість випадків хворих з накопиченням жиру в гепатоцитах і некрозом печінки на фоні вживання безалкогольних напоїв [12].

Неалкогольний стеатогепатит виникає на фоні НАЖХП, викликає запалення і фіброз тканин. Медіатори запалення, такі як адипокіни та цитокіни, стимулюють зірчасті клітини печінки виробляти велику кількість колагену та фактора росту сполучної тканини, що призводить до фіброзу [13].

Отже, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) - це стан, при якому клітини печінки накопичують надмірну кількість жиру, розвивається запалення та пошкодження клітин печінки. Пацієнти з НАСГ схильні до розвитку гепатоцелюлярної карциноми, мають порушення метаболізму глюкози та цукровий діабет 2 типу [14].

Смертність від НАСГ залежить від ранньої діагностики фіброзу та початку лікування. Дослідження, проведені в Кореї, показали, що НАСГ був виявлений у половини пацієнтів з НАЖХП, а фіброз печінки на різних стадіях - у

п'ятнадцяти відсотків. Це свідчить про те, що НАСГ сприяє розвитку фіброзу печінки [15].

1.4 Гіпоглікемічні засоби, які найчастіше використовують

Особливості лікування ЦД 2 типу на тлі НАСГ.

Пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу та НАСГ необхідно приймати препарати, що мінімально впливають на печінку. Зокрема, таким пацієнтам рекомендовано приймати піоглітазон, оскільки він покращує метаболізм глюкози та ліпідів, знижує інсулінорезистентність. Також метформін рекомендований при НАСГ і ожирінні, оскільки він не метаболізується в печінці і виводиться в незміненому вигляді. При цукровому діабеті 2 типу застосовують такі препарати, як:

- інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP-4)
- агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1)
- інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT-2) і є відносно безпечними для печінки [16].

Класи препаратів, схвалені Американською діабетичною асоціацією:

- метформін
- бігуаніди
- інгібітори котранспортера 2 натрію та глюкози
- інгібітори дипептидил-пептидази 4
- агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1
- тiazолідиндіони
- інсулін [17].

Метформін є препаратом першої лінії при лікуванні цукрового діабету 2 типу. Дослідження аналізів пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу показали, що пацієнти, які приймали метформін з приводу цирозу печінки, зокрема цирозу печінки з НАСГ, мали довшу тривалість життя [18].

Похідні сульфонілсечовини зазвичай використовуються як препарати другої лінії для контролю глікемії у пацієнтів з діабетом 2 типу.

Тіазолідиндіони (глітазони) підвищують чутливість жирової тканини до інсуліну, покращують ліпідний обмін і стеатоз печінки [18].

Інгібітори альфа-глюкозидази: акарбоза

Ці препарати впливають на здатність всмоктувати глюкозу в кишечнику шляхом інгібування α -глюкозидази та розщеплення глюкози. Має низьку печінкову токсичність і знижує рівень глікемії [19].

Терапія на основі інкретинів

Терапія на основі інкретину включає ін'єкційні агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) та пероральні інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP-4) (гліптини) [19].

Агоністи рецепторів GLP-1, такі як ексенатид і ліраглутид, імітують ефект інкретину та глюкагоноподібної пептидази 1 (GLP-1). Він стимулює секрецію інсуліну та пригнічує вивільнення глюкагону бета- та альфа-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози, тим самим знижуючи постпрандіальний рівень глюкози в плазмі [19].

Інгібітори DPP-4, такі як ситагліптин, вілдагліптин і лінагліптин, інгібують DPP-4, що призводить до збільшення секреції інкретину та GLP-1, що призводить до покращення контролю рівня глюкози в плазмі. Обидва види препаратів майже не метаболізуються в печінці і виводяться нирками в незміненому вигляді, тому вважаються безпечними для печінки [19].

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) — препарати з новим механізмом дії. Вони пригнічують реабсорбцію глюкози в проксимальній частині ниркових каналців і збільшують виведення глюкози з сечею. Лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит іпрагліфлозином та піоглітазоном дало позитивні результати. Стеатоз печінки зменшився, показники жирової тканини покращилися, резистентність до інсуліну зменшилася, зменшилася маса тіла [20].

Дослідження на прикладі канагліфлозину, проведені на тваринах, показали значне зниження рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) у плазмі крові при застосуванні канагліфлозину [21].

Останні дослідження демонструють ефективність піоглітазону на фоні НАСГ. Піоглітазон збільшує утилізацію глюкози інсуліном на тридцять відсотків. Він також запобігає накопиченню тригліцеридів у гепатоцитах і спрямовує їх у жирову тканину. Зменшує кількість прозапальних цитокінів у гепатоцитах, що запобігає розвитку стеатозу та запалення печінки [22].

Дослідження ефективності дапагліфлозину показало зниження рівня АСТ, АЛТ і ГГТП під час курсу лікування. Втрата ваги за рахунок зменшення вісцерального жиру.

Дослідження ефективності інгібіторів SGLT2 і DPP4 під час курсу показало, що поліпшення рівнів АЛТ і АСТ у сироватці більше спостерігалось в групі інгібіторів SGLT2.

Також у групі інгібіторів SGLT2 спостерігалось більш значне підвищення ЛПВЩ та зниження маси тіла [23].

Комбінації гіпоглікемічних засобів

Комбінації препаратів, які найчастіше призначають при цукровому діабеті 2 типу, - це комбінація інсуліну та сульфонілсечовини плюс метформін.

Метформін не сприяє збільшенню ваги і є найбільш широко використовуваним препаратом серед хворих на ЦД 2 типу. Метформін найчастіше зустрічається в комбінації з іншими гіпоглікемічними засобами [24].

Комбінаціями з найнижчим ризиком смертності були метформін плюс DPP-4 і метформін плюс SGLT-2. Також метформін знижує рівень інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10 і фактора некрозу пухлин. Стабілізує тучні клітини, покращує функції ендотелію [25].

Позитивний результат дали комбінації метформін плюс акарбоза.

Пацієнти, які використовували ці два препарати, мали вищі шанси на виживання як до, так і після госпіталізації, ніж пацієнти, які не приймали жодного з цих препаратів [26].

Прийом гіпоглікемічних засобів під час COVID-19

Деякі дослідження показали, що:

Прийом метформіну під час COVID-19 запобігає проникненню вірусу в клітини-мішені через активацію протеїнкінази [27].

Інгібітори SGLT2 знижують внутрішньоклітинний рН і збільшують концентрацію лактату, що може зменшити вірусне навантаження [27].

Агоністи рецепторів GLP-1 можуть викликати анорексію. Тому їх прийом не рекомендується через ризик розвитку аспіраційної пневмонії [27].

Інгібітори DPP-4, як правило, добре переносяться і, як було показано в експериментальних дослідженнях, пом'якшують запальну відповідь [27].

1.5 Взаємодія антибіотиків і гіпоглікемічних засобів

COVID-19 найчастіше викликає у пацієнтів бактеріальні ускладнення, тому для ефективного лікування призначають антибактеріальні засоби. Але варто враховувати той факт, що хворі на ЦД 2 типу постійно приймають гіпоглікемічні препарати і при призначенні антибіотиків можлива небажана взаємодія препаратів [28].

Призначення кларитроміцину на фоні прийому похідних сульфонілсечовини може призвести до різкого зниження рівня гіперглікемії. Вивчено декілька випадків одночасного застосування кларитроміцину та похідних сульфонілсечовини на фоні цукрового діабету 2 типу.

У дослідженні взяли участь двоє чоловіків старше сімдесяти років з нирковою недостатністю та діабетом 2 типу. Обом дали однакову дозу кларитроміцину, і через два дні після початку прийому антибіотика помітили зміни лабораторних показників.

Причину зміни показників крові пояснили взаємодією кларитроміцину з глібуридом і гліпізидом, які чоловіки приймали на фоні лікування цукрового діабету 2 типу. Обидва ці препарати метаболізуються в печінці ізоферментом CYP2C9, а метаболіти обох препаратів виводяться із сечею [28].

Кларитроміцин метаболізується в печінці, є інгібітором цитохрому P450 і р-глікопротеїну. Таким чином, кларитроміцин може витіснити гліпізид і глібурид із сайтів зв'язування з білками, а вільна фракція глібуриду та гліпізиду спричиняє гіпоглікемію. Тому кларитроміцин не слід призначати на тлі прийому похідних сульфонілсечовини [28].

Взаємодія кларитроміцину та гліпізиду

Інший випадок гіпоглікемії при одночасному застосуванні кларитроміцину та гліпізиду спостерігався у 70-річної жінки. Після гемодіалізу рівень глюкози стабілізувався. І цей випадок пояснюється тим, що макроліди є потужними інгібіторами CYP3A4, а похідні сульфонілсечовини є субстратом CYP3A4, що викликає порушення метаболізму останнього.

Небезпечно також ***поєднання фторхінолонів з похідними сульфонілсечовини***. Фторхінолони підсилюють фармакологічний ефект сульфонілсечовини шляхом інгібування аденозинтрифосфат-калієвих каналів (АТФ-К⁺) у бета-клітинах підшлункової залози, що підвищує рівень інсуліну та викликає гіпоглікемію [29].

Взаємодія між ***кларитроміцином і репаглінідом*** виявлена при одночасному застосуванні антибіотиків і гіпоглікемічних засобів. Кларитроміцин є інгібітором CYP3A4, а репаглінід метаболізується CYP3A4. Навіть низькі дози кларитроміцину призводили до різкого підвищення репаглініду в крові і, як наслідок, посилення гіпоглікемії [30].

Вчені виявили, що у пацієнтів, які приймали гліпізид, ко-тримоксазол, кларитроміцин і левофлоксацин, тяжка гіпоглікемія зростала більш ніж у 2 рази порівняно з пацієнтами, які приймали цефалексин.

У пацієнтів, які застосовували наступні препарати, рівень гіпоглікемії підвищувався в 5 разів:

- глібурид
- кларитроміцин
- левофлоксацин
- котримоксазол

- ципрофлоксацин
- флуконазол

Також встановлено, що пацієнти, які приймали глібурид і були госпіталізовані, найчастіше приймали ко-тримоксазол протягом першого тижня лікування [31].

Серед макролідних антибіотиків унікальними властивостями володіє азитроміцин. Він має довший період напіврозпаду, більший розподіл у клітинах і, що найважливіше, він не впливає на систему цитохрому Р 450. Дослідження на мишах показали, що азитроміцин не впливає на фармакокінетику триазоламу, субстрату СYP3A4. Крім того, встановлено, що азитроміцин є субстратом р-глікопротеїну. Тому на фоні прийому похідних сульфонілсечовини його можна призначати як антибактеріальну терапію [32].

Дослідження азитроміцину *in vitro* показали, що він ефективний проти вірусу SARS-CoV-2, оскільки запобігає проникненню та розмноженню вірусу в клітині. Він також знижує рівень цитокінів і запобігає розвитку запалення [33].

В даний час розробляється інгаляційний спосіб введення азитроміцину. Такий спосіб прийому буде ефективним при лікуванні пневмонії. Це дозволить антибіотику потрапити безпосередньо у вогнище запалення і уникнути системної дії. Це також мінімізує ризик розвитку побічних ефектів, оскільки механізм першого проходження антибіотика через печінку буде обмеженим [34].

Деякі дослідження на мишах показують, що після прийому доксицикліну толерантність до глюкози покращується, а рівень глікемії знижується.

В експерименті брали участь три групи мишей. Перша група отримувала звичайну питну воду, друга і третя — по сто і двісті мг доксицикліну відповідно. Результати дослідження показали, що у другій і третій групах, які отримували доксициклін, дещо знизилася активність АЛТ і АСТ, знизився рівень глюкози натще. Дослідження острівців Лангерганса *in vitro* підтвердили попередні дослідження [35].

1.6 Антибіотики, які найчастіше використовуються для лікування COVID-19

Статистичні дані свідчать, що найбільш часто використовуваними антибіотиками при лікуванні COVID-19 є:

- макроліди (азитроміцин, кларитроміцин)
- тетрациклін
- доксициклін
- фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин)
- цефалоспорини (цефуроксим) [36].

Інше дослідження показує, що частота прийому антибіотикотерапії у пацієнтів залежить від тяжкості перебігу захворювання, лабораторних показників, зокрема, активності С-реактивного білка в крові.

Вищий відсоток застосування антибіотиків спостерігається у пацієнтів із симптомами, які не зникають протягом десяти днів. Пацієнти також отримували антибіотики, якщо лихоманка не зникла протягом семи днів. Серед пацієнтів, які отримували антибіотики, найчастіше використовували:

- фторхінолони (ципрофлоксацин і левофлоксацин)
- цефалоспорини (цефтриаксон)
- макроліди (азитроміцин) [37].

Дослідження, проведене в Колумбії, показало, що під час антибіотикотерапії найчастіше призначають ампіцилін/сульбактам і кларитроміцин.

Проблема антибіотикотерапії часто полягала в тому, що хворим призначали антибіотики на ранніх стадіях захворювання без наявності бактеріальної інфекції. В результаті такого лікування існує ризик розвитку резистентності.

Стійкість до антибіотиків призводить до ризику підвищення смертності серед пацієнтів. Прогнозується, що відсоток резистентності значно зросте най-

ближчим часом після пандемії COVID-19. Тому вкрай важливо звести до мінімуму використання антибіотиків у випадках, коли в цьому немає необхідності [38].

1.7. Гепатотоксичність антибіотиків

Цефтріаксон-індукований токсичний гепатит

Серед медикаментозного ураження печінки антибіотиками описані випадки ураження цефтріаксоном. Цефтріаксон - цефалоспорин третього покоління, є частим вибором антибактеріальної терапії у дітей.

Один із випадків гепатотоксичності цефтріаксону спостерігався у дванадцятирічного хлопчика. Підвищена активність АЛТ/АСТ, γ -глутамілтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ).

Фізіологічно печінка була збільшена в об'ємі. Через місяць після закінчення курсу цефтріаксону лабораторні показники нормалізувалися [39].

Повідомляється про інший випадок гепатотоксичності цефтріаксону у літнього чоловіка, якого лікували від пневмонії.

Стан хворого погіршився через 2 дні після застосування цефтріаксону. Виражений цитоліз печінки, достовірно підвищені рівні АЛТ/АСТ. При цьому рівні білірубину та лужної фосфатази залишалися в межах норми.

При ультразвуковій діагностиці печінка незначно збільшена. Отже, можна зробити висновок, що у хворого розвинулось гостре нехолестатичне ураження печінки [40].

Цефіксим – цефалоспорин третього покоління, який вважається відносно безпечним антибіотиком. Відомий один клінічний випадок гепатотоксичності у семирічної дівчинки після прийому двох доз цефіксиму. Спостерігалось гепатоцелюлярне ураження печінки зі значним підвищенням рівня АЛТ/АСТ.

За даними літератури, серед цефалоспоринів спостерігається найменша кількість гепатотоксичних ускладнень з боку печінки. Тому цефалоспорини

вважаються відносно безпечними і рекомендуються для застосування у пацієнтів із ЦД 2 типу [41].

Амоксицилін-клавуланова кислота (Аугментин) є одним з антибіотиків, який найчастіше викликає лікарську гепатотоксичність. Спостерігалось, що тип ураження печінки змінювався залежно від часу від початку терапії. Через тиждень після закінчення лікування спостерігалось гепатоцелюлярне ураження печінки з високим рівнем АЛТ/АСТ. Через два-три тижні переважало холестатичне ураження печінки з високою активністю лужної фосфатази. Через три тижні і більше спостерігався змішаний тип ураження печінки [42].

Повідомлялося про випадок **гепатотоксичності макролідів** під час лікування телітроміцином (Ketec). При застосуванні цього антибіотика описують підвищення активності амінотрансфераз більш ніж у три рази.

У деяких пацієнтів через два-сім днів після початку лікування розвивалася жовтяниця та підвищення рівня печінкових ферментів. Відомий випадок десятикратного підвищення рівня печінкових ферментів після початку лікування [42].

Гепатотоксичність фторхінолонів пояснюється пошкодженням мітохондрій печінки внаслідок утворення активних форм кисню. Дослідження за участю кількох тисяч пацієнтів, у яких до початку лікування не було захворювань печінки, показало зв'язок між лікуванням фторхінолонами та ризиком розвитку гепатотоксичності.

Особливо це спостерігалось при застосуванні ципрофлоксацину та моксифлоксацину. Картина гепатотоксичності характеризувалася раптовим ураженням печінки та швидким відновленням біохімічних показників.

Було відмічено, що за три дні рівні АЛТ і АСТ зросли майже в п'ятдесят разів [43].

Ципрофлоксацин, як представник класу фторхінолонів, може викликати гіпоглікемію внаслідок блокади АТФ-чутливих калієвих каналів у бета-клітинах підшлункової залози та підвищення секреції інсуліну.

Дослідження бета-клітин підшлункової залози щурів показують, що фторхінолони стимулюють секрецію інсуліну. Варто також зазначити, що фторхінолони є інгібіторами CYP1A4, які можуть спричиняти взаємодію з іншими препаратами [44].

Моксифлоксацин відноситься до фторхінолонів четвертого покоління, має вищу біодоступність і довший період напіввиведення порівняно з іншими фторхінолонами. Дослідники встановили високий ризик гепатотоксичності моксифлоксацину та рекомендували його використовувати, якщо терапія іншими антибіотиками неефективна [45].

Дослідження, проведені в Китаї, показують, що гепатит був виявлений майже у половини пацієнтів, які отримували лікування фторхінолонами. Більшість із них мали легкий гепатит.

В середньому гепатотоксичність виявлялася через сім днів після початку лікування.

Часто фторхінолони призначають у поєднанні з іншими антибактеріальними засобами, які можуть посилювати гепатотоксичні прояви. Зокрема, одночасне застосування з карбопенемами або макролідами призводить до гострого ураження печінки внаслідок інгібування CYP P450 моксифлоксацином і накопичення токсичних метаболітів [45].

1.8 Роль гепатопротекторів у відновленні печінки в постковідний період

Медикаментозне ураження печінки антибіотиками має клінічне значення, тому в постковідний період важливо контролювати аналізи пацієнтів.

Дослідження показало, що у чверті пацієнтів після виписки з лікарні були підвищені печінкові ферменти. Аналізи цих пацієнтів показали, що більшість з них мали підвищені рівні АЛТ\АСТ і ГГТ протягом перших трьох місяців постковідного періоду. Також повідомлялося про кілька смертей після виписки з лікарні [46].

Важливо в постковідний період приймати гепатопротектори для відновлення клітин печінки, пошкоджених антибіотиками та іншими препаратами.

Аденометіонін є природною сполукою, яка зазвичай метаболізується в клітинах печінки. При хронічних захворюваннях печінки, медикаментозних ураженнях порушується синтез адеметіоніну, що призводить до порушення метаболізму та синтезу глутатіону. Основною причиною є втрата активності метіонінаденозилтрансферази I, яка відповідає за синтез адеметіоніну та глутатіону [47].

Аденозилметіонін (Гептрал) вважається одним з найефективніших гепатопротекторів. Дослідження показують, що прийом гептралу внутрішньо-венно давав перші позитивні результати вже на другому тижні лікування. Спостерігалось зниження рівня печінкових ферментів ALT/AST, GGT та білірубіну [48].

Аденозилметіонін відносно безпечний для вагітних. Дає позитивну динаміку при лікуванні хронічних захворювань печінки, використовується як допоміжна терапія до основного лікування [49].

Клінічні дослідження показують позитивний результат застосування адеметіоніну (гептралу) протягом двох років. Знижується рівень фіброзу, покращуються показники цитолізу та холестази. Пацієнти, які застосовували адеметіонін, мали довше життя.

В останні роки зросло використання адеметіоніну в політерапевтичному лікуванні захворювань печінки [50].

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Обґрунтування доцільності вибору об'єктів і методів дослідження

Вивчивши дані літературних джерел, опрацювавши статистику щодо поширеності ризику інфікування COVID-19 у:

- хворих на цукровий діабет 2 типу;
- поширеності НАСГ серед хворих на цукровий діабет 2 типу;
- ризику медикаментозного ураження печінки;
- розвиток постковідних гепатологічних ускладнень;
- ризик лікарської взаємодії на тлі лікування ЦД 2 типу та COVID-19

Стало актуальним для вивчення аналізів пацієнтів з гострою та постковідною інфекцією на тлі прийому антибіотиків.

Враховуючи актуальність теми, ми обрали такі напрями дослідження:

- аналіз лабораторних показників хворих на цукровий діабет 2 типу в гострому та постковідному періоді статистичним методом аналізу.
- вивчення лікарських взаємодій антибіотиків із гіпоглікемічними засобами за допомогою DrugBank для виявлення найбільш і найменш безпечних взаємодій. Проведення цих пошуків дозволило виконати поставлені завдання.

2.2. Методологія та методи дослідження

Під час дослідження були використані такі методи: бібліосемантичний, статистичний та графічний.

За допомогою бібліосемантичного методу досліджено Інтернет-ресурси та наукову літературу щодо ризику зараження COVID-19 у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, ризику гепатотоксичної дії антибіотиків, які призначалися для лікування хворих, змін лабораторних показників. показники хворих

під час і після захворювання. Аналіз найбільш і найменш безпечних взаємодій між антибіотиками та гіпоглікемічними засобами проводили за допомогою системи DrugBank.

Статистичним методом оцінено лабораторні показники пацієнтів у гострому та постковідному періоді. Для відображення результатів та систематизації даних використовувалися графічні методи дослідження.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методом непараметричної статистики з використанням програм STASTICA 8.0 (StatSoft, США), Microsoft Office Excel 2016. Такі статистичні характеристики, як кількість пацієнтів (n), частота вивчено зміни параметрів лабораторних показників пацієнтів, значення частотного калькулятора при оцінці відмінностей між групами порівняння.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Аналіз лабораторних показників

У нашому дослідженні взяли участь 82 пацієнти з тяжким перебігом COVID-19, у яких підтверджено наявність або відсутність порушень вуглеводного обміну.

До 1 групи увійшли 44 хворих на цукровий діабет і неалкогольний стеатогепатит з помірною активністю та невеликим ступенем фіброзу печінки.

До 2-ї групи увійшли 38 пацієнтів, у яких до початку захворювання на COVID-19 та в постковідний період не було ознак порушення толерантності до глюкози та біохімічних ознак цитолізу та холестазу гепатоцитів.

Під час лабораторного обстеження пацієнтів 1-ї групи ми виявили, що у гострому періоді COVID-19 активність аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази в сироватці крові значно перевищувала показники донорів – у 2,4 та 2,2 рази відповідно. ($p < 0,001$ за Манном-Уїтні). Дискримінантний аналіз показав значення коефіцієнта $F=20,1$; $F=17,3$, відповідно ($p < 0,001$).

Вираженість холестазу за активністю гаммаглутамілтрансферази та лужної фосфатази в сироватці крові була в 2,3 та 2,0 рази більшою, ніж у донорів ($p < 0,001$). Зберігалась висока інтенсивність холестазу в постковідному періоді ($p > 0,1$ за Wilcoxon; $F=19,4$; $F=15,1$ відповідно; $p < 0,001$)

Результати лабораторних показників 1 групи наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Динаміка біохімічних показників сироватки крові хворих на COVID-19 з цукровим діабетом 2 типу

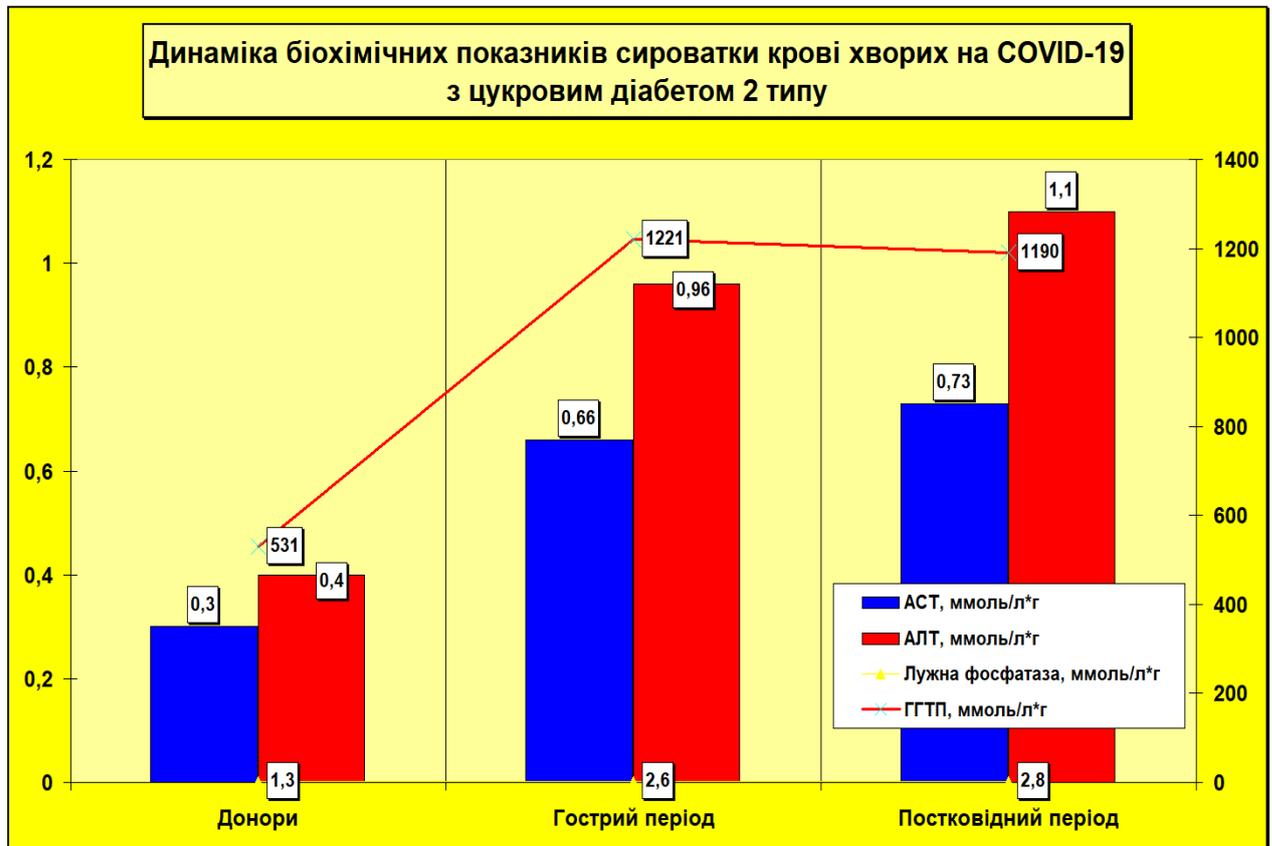
Групи Біохімічні показники	Донори (n=53)	Періоди захворювання хворих на COVID-19 із цукровим діабетом 2 типу (n=44; група 1)		Результати аналізу Wilcoxon між показниками гострого та постковідного періоду в групі 1
		Гострий період	Постковідний період	
АсАТ, ммоль/л*год	$0,3 \pm 0,01$ (0,1-0,4)	$0,66 \pm 0,1^*$ (0,5-1,0)	$0,73 \pm 0,1^*$ (0,5-1,1)	>0,1
АлАТ, ммоль/л*год	$0,4 \pm 0,01$ (0,2-0,5)	$0,96 \pm 0,1^*$ (0,7-1,2)	$1,1 \pm 0,1^*$ (0,9-1,4)	>0,1
Лужна фосфатаза, ммоль/л*год	$1,3 \pm 0,01$ (1,1-1,4)	$2,6 \pm 0,1^*$ (2,2-2,9)	$2,8 \pm 0,1^*$ (2,2-3,5)	>0,1
ГГТП, ОД/мл	531 ± 2 (470-610)	$1221 \pm 69^*$ (812-1550)	$1190 \pm 83^*$ (630-1850)	>0,1

У цій таблиці біохімічні показники представлені медіаною (Me) та її похибкою (mMe) ($Me \pm mMe$).

У дужках у другому рядку вказано 25% та 75% кватиль ($Q_{25} - Q_{75}$).

* - при $P < 0,001$ по Mann - Whitney по відношенню до показників донорів.

Рисунок 1. Динаміка біохімічних показників сироватки крові хворих на COVID-19 з цукровим діабетом 2 типу



На рис. 1 можна відмітити, наскільки суттєвими є відхилення від норми показників цитолізу (АЛТ та АСТ у 2,4 та 2,2 раза вище, ніж у донорів відповідно) та показників холестазу (лужної фосфатази та ГГТП вище у 2,0 та 2, 2 рази відповідно).

Той факт, що ці показники залишаються високими навіть у постковідний період, свідчить про те, що медикаментозне ураження печінки продовжується після перенесеної хвороби.

У 2 групі, яка не мала в анамнезі ЦД 2 типу та НАСГ у гострому періоді захворювання на фоні антибіотикотерапії спостерігаємо незначне підвищення рівня печінкових ферментів АЛТ та АСТ на 1,4 та відповідно в 1,6 раза, що значно менше порівняно з показниками групи 1.

Результати лабораторних досліджень наведені в табл. 2.

Таблиця 2. Динаміка біохімічних показників сироватки крові у хворих на COVID-19 без коморбідного ЦД 2 типу

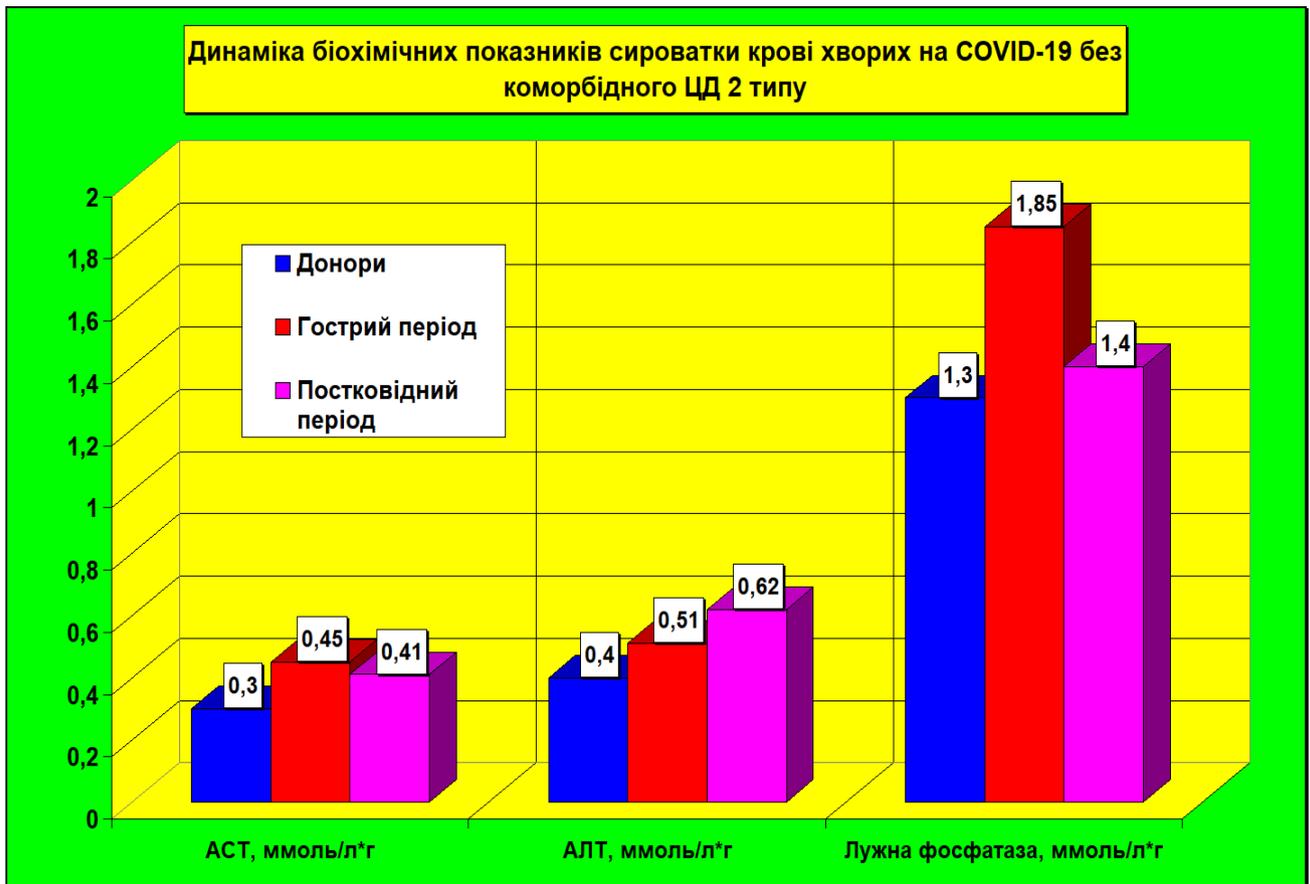
Групи Біохімічні показники	Донори (n=53)	Періоди захворювання хворих на COVID-19 без цукрового діабету 2 типу (n=38; група 2)		Результати аналізу Wilcoxon між показниками гострого та постковідного періоду в групі 2
		Гострий період (n=38)	Постковідний період (n=38)	
АсАТ, ммоль/л*год	<u>0,27±0,01</u> (0,1-0,4)	<u>0,45±0,1</u> (0,3-0,7)	<u>0,41±0,1</u> (0,2-0,9)	<0,01
АлАТ, ммоль/л*год	<u>0,37±0,01</u> (0,2-0,5)	<u>0,51±0,1</u> (0,4-0,8)	<u>0,62±0,1*</u> (0,3-1,0)	<0,001
Лужна фосфатаза, ммоль/л*год	<u>1,3±0,01</u> (1,1-1,4)	<u>1,85±0,1*</u> (1,1-1,9)	<u>1,4±0,2</u> (1,1-1,8)	<0,001
ГГТП, ОД/мл	<u>531,3±1,9</u> (470-610)	<u>975±27*</u> (630-1260)	<u>590±37</u> (540-790)	<0,001

У цій таблиці біохімічні показники представлені медіаною (Me) та її похибкою (mMe) (Me±mMe).

У дужках у другому рядку вказано 25% та 75% кватиль (Q_{25} - Q_{75}).

* - при $P < 0,001$ по Mann - Whitney по відношенню до показників донорів.

Рисунок 2. Динаміка біохімічних показників сироватки крові хворих на COVID-19 без коморбідного ЦД 2 типу



На рисунку 2 можна відзначити, що лабораторні показники цитолізу та холестазу 2 групи також відрізняються від норми. Таким чином, пацієнти без НАСГ і порушень вуглеводного обміну також схильні до медикаментозного ураження печінки.

Порівнюючи 1 і 2 групи в гострому періоді захворювання на фоні антибіотикотерапії, можна відзначити, що рівень АЛТ і АСТ значно підвищується в групі з ЦД 2 типу та НАЖХП.

Інтенсивність холестазу за активністю гаммаглутамілтрансферази та лужної фосфатази в сироватці крові була достовірно нижчою у 2 групі.

Лужна фосфатаза та ГГТП були вищими, ніж у донорів, у 1,4 та 1,8 рази відповідно. Результати лабораторних аналізів наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Порівняння показників цитолізу та холестазу у гострому періоді хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу та без нього.

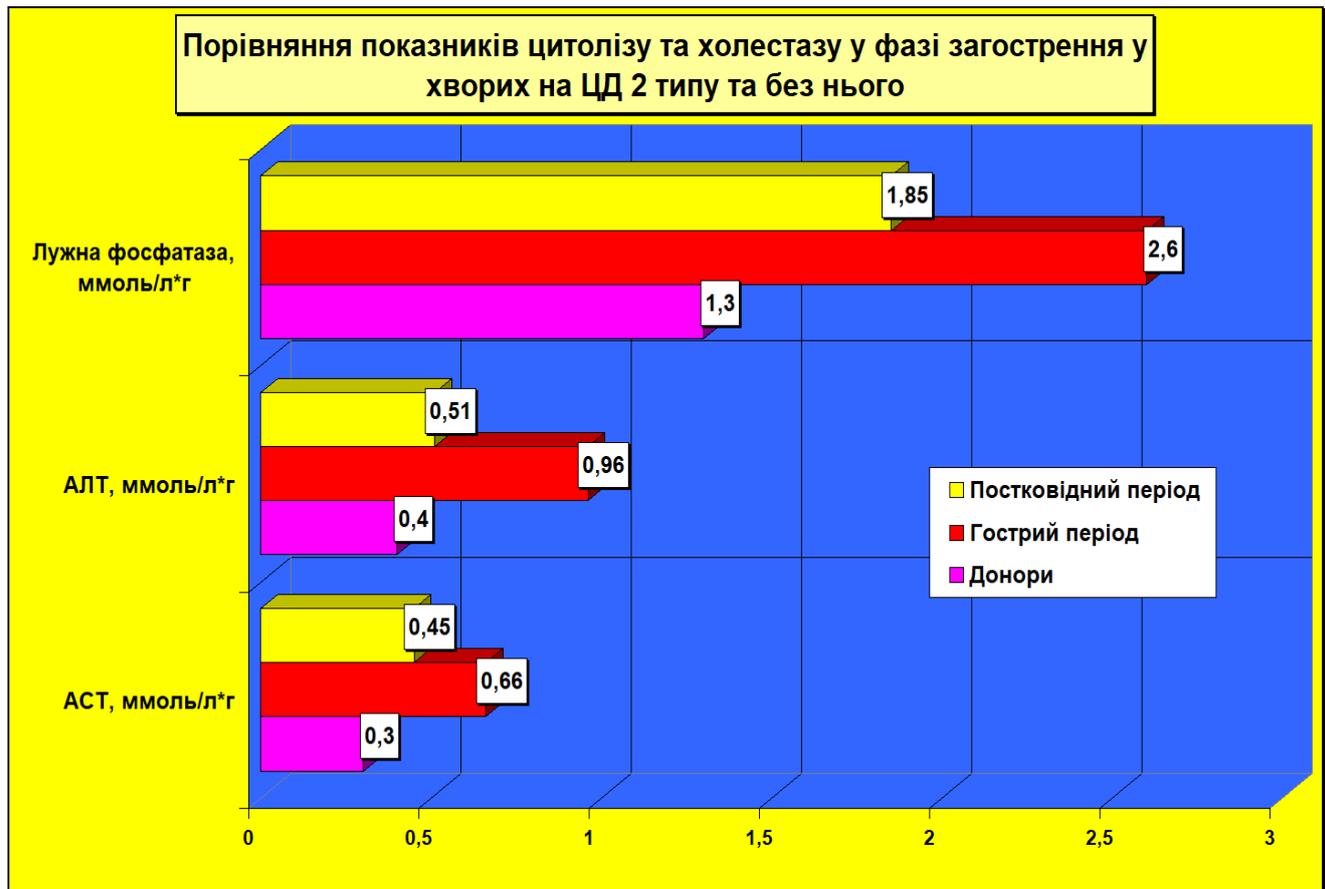
Групи	Донори (n=53)	1 група із наявністю ЦД 2 типу (n=44)	2 група із відсутністю ЦД 2 ти пу (n=38)	Результати аналізу Mann- Whitney між показ- никами 1 та 2 групи
Біохімічні показники				
АсАТ, ммоль/л*год	<u>0,3±0,01</u> (0,1-0,4)	<u>0,66±0,1*</u> (0,5-1,0)	<u>0,45±0,1</u> (0,3-0,7)	>0,1
АлАТ, ммоль/л*год	<u>0,4±0,01</u> (0,2-0,5)	<u>0,96±0,1*</u> (0,7-1,2)	<u>0,51±0,1</u> (0,4-0,8)	<0,001
Лужна фосфатаза, ммоль/л*год	<u>1,3±0,01</u> (1,1-1,4)	<u>2,6±0,1*</u> (2,2-2,9)	<u>1,85±0,1*</u> (1,1-1,9)	<0,001
ГГТП, ОД/мл	<u>531±2</u> (470-610)	<u>1221±69*</u> (812-1550)	<u>975±27*</u> (630-1260)	<0,001

У цій таблиці біохімічні показники представлені медіаною (Me) та її похибкою (mMe) (Me±mMe).

У дужках у другому рядку вказано 25% та 75% кватиль (Q₂₅ - Q₇₅).

* - при P<0,001 по Mann - Whitney по відношенню до показників донорів.

Рисунок 3. Порівняння показників цитолізу та холестазу у фазі загострення у хворих на ЦД 2 типу та без нього



На рисунку 3 показано порівняння аналізів 1 та 2 груп у гострому періоді перебігу COVID-19. Можна відмітити, що у 1 групі наявність НАСГ та ЦД 2 типу вплинула на те, що лабораторні показники 1 групи у 2 рази перевищують показники 2 групи.

Результати постковідних досліджень показали, що показники цитолізу та холестазу в 1 групі залишаються досить високими порівняно з донорами. У постковідному періоді активність цитолітичних ферментів АЛТ та АСТ підвищилась у 2,8 та 2,4 рази відповідно ($p > 0,1$ за Wilcoxon).

У 2 групі показники майже повністю нормалізувалися (24 з 38 пацієнтів; 63,2%). Результати лабораторних аналізів наведені в таблиці 4.

Таблиця 4. Порівняння показників цитолізу та холестазу в постковідному періоді у хворих із наявністю та відсутністю ЦД 2 типу

Групи Біохімічні Показники	Донори (n=53)	1 група із наявністю ЦД 2 типу (n=44)	2 група із від- сутністю ЦД 2 типу (n=38)	Результати аналізу Mann- Whitney між показ- никами 1 та 2 групи
АсАТ, ммоль/л*год	<u>0,3±0,01</u> (0,1-0,4)	<u>0,73±0,1*</u> (0,5-1,1)	<u>0,4±0,1</u> (0,2-0,9)	<0,05
АлАТ, ммоль/л*год	<u>0,4±0,01</u> (0,2-0,5)	<u>1,1±0,1*</u> (0,9-1,4)	<u>0,6±0,1</u> (0,3-1,0)	<0,005
Лужна фосфатаза, ммоль/л*год	<u>1,3±0,01</u> (1,1-1,4)	<u>2,8±0,1*</u> (2,2-3,5)	<u>1,4±0,2</u> (1,1-1,8)	<0,001
ГГТП, ОД/мл	<u>531±2</u> (470-610)	<u>1190±83*</u> (630-1850)	<u>590±37</u> (540-790)	<0,001

У цій таблиці біохімічні показники представлені медіаною (Me) та її похибкою (mMe) (Me±mMe).

У дужках у другому рядку вказано 25% та 75% кватиль (Q₂₅ - Q₇₅).

* - при P<0,001 по Mann - Whitney по відношенню до показників донорів.

Рисунок 4. Порівняння показників цитолізу та холестазу в постковідному періоді у пацієнтів з наявністю та відсутністю ЦД 2 типу



На малюнку 4 результати аналізів груп 1 і 2 у постковідний період показують, що медикаментозне ураження печінки в групі 1 має серйозне клінічне значення. За результатами аналізів 1 групи показники в постковідний період майже не змінилися, медикаментозне ураження печінки тривало. У 2 групі лабораторні показники у 24 пацієнтів із 38 у постковідному періоді нормалізувалися, що свідчить про менш серйозні наслідки медикаментозного ураження печінки у пацієнтів без НАСГ та ЦД 2 типу.

3.2. Аналіз антибактеріальної терапії

При лікуванні хворих на COVID-19 у гострому періоді перевагу надавали антибіотикам: кларитроміцину, азитроміцину, ципрофлоксацину, офлоксацину.

Найчастіше перевагу надавали азитроміцину, оскільки він не має відношення до CYP3A4 і майже не викликає лікарських взаємодій.

Зокрема, тест на взаємодію з похідними сульфонілсечовини не дав негативних результатів.

На фоні політерапії гіпоглікемічними засобами азитроміцин, ймовірно, спричинить мінімальну кількість взаємодій.

Також азитроміцин прописаний у протоколах лікування COVID-19 і є препаратом вибору.

Застосування кларитроміцину в антибактеріальній терапії може призвести до небажаних побічних взаємодій на фоні політерапії цукрового діабету.

Зокрема, пошук в DrugBank показує негативну взаємодію між кларитроміцином і гліклазидом.

Рисунок 5. Взаємодія між кларитроміцином та гліклазидом

DRUGBANK Online

Browse ▾ Search ▾ Interaction Checker Downloads Products ▾ About ▾ LOG IN

Drugs

Interactions Found

	SEVERITY	DESCRIPTION
<p>Clarithromycin</p> <p>Gliclazide</p>	<p>MINOR</p>	<p>The serum concentration of Gliclazide can be increased when it is combined with Clarithromycin.</p>
<p>EXTENDED DESCRIPTION</p>		<p>Two cases of increased serum concentrations of sulfonylureas (glipizide and glyburide) and drug-induced hypoglycemia have been reported with the concomitant use with clarithromycin.¹ The mechanism behind this interaction is thought to arise from clarithromycin displacing the sulfonylurea drug from its plasma protein binding sites, thereby leading to free the levels of the unbound, or free, form of the drug in the plasma.¹ In one study, co-administration of clarithromycin and glyburide resulted in increased maximum serum concentration of glyburide by 25%.² A retrospective cohort study reports that clarithromycin was associated with higher rates of hypoglycemia when coadministered with sulfonylureas compared to the rates from the use of sulfonylureas alone.³</p> <p>READ LESS</p>
<p>REFERENCES</p>		<p>1. Bussing R, Gende A: Severe hypoglycemia from clarithromycin-sulfonylurea drug interaction. Diabetes Care. 2002 Sep;25(9):1659-61. [Article]</p> <p>READ MORE</p>

Взаємодія між кларитроміцином та гліклазидом супроводжується розвитком гіпоглікемії через витіснення гліклазиду від зв'язку з білком та накопиченням вільної фракції гліклазиду плазмі крові.

Також виявлено значущу взаємодію кларитроміцину з дапагліфлозином.

Це пояснюється тим, що дапагліфлозин метаболізується в печінці CYP3A4, а кларитроміцин є сильним інгібітором CYP3A4.

Рисунок 6. Взаємодія між кларитроміцином та дапагліфлозином

The screenshot shows the DrugBank Online interface. At the top, there is a navigation bar with 'DRUGBANK Online' and several menu items: 'Browse', 'Search', 'Interaction Checker', 'Downloads', 'Products', 'About', and 'LOG IN'. Below the navigation bar, the page title is 'Interactions Found'. The main content area displays an interaction between Clarithromycin and Dapagliflozin. The severity is indicated as 'MAJOR'. The description states: 'The metabolism of Dapagliflozin can be decreased when combined with Clarithromycin.' Below this, there is an 'EXTENDED DESCRIPTION' section: 'The subject drug is a strong CYP3A4 inhibitor, and the affected drug is metabolized by CYP3A4. Concomitant administration will decrease the metabolism of the affected drug, increasing serum concentrations, as well as the risk and severity of adverse effects.^{1,2,3}' and a 'REFERENCES' section: '1. Zhou SF. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. Curr Drug Metab. 2008 May;9(4):310-22. [Article]'. There are also links for 'READ LESS' and 'READ MORE'.

Взаємодія кларитроміцину з піоглітазоном також дало негативний результат. Через пригнічення метаболізму піоглітазону в печінці його вільна фракція накопичується в плазмі крові, що призводить до гіпоглікемії.

Рисунок 7. Взаємодія між кларитроміцином та піоглітазоном

DRUGBANK Online

Browse Search Interaction Checker Downloads Products About LOG IN

Interactions Found

	SEVERITY	DESCRIPTION
Clarithromycin	MAJOR	The metabolism of Pioglitazone can be decreased when combined with Clarithromycin.
EXTENDED DESCRIPTION		The subject drug is a strong CYP3A4 inhibitor, and the affected drug is metabolized by CYP3A4. Concomitant administration will decrease the metabolism of the affected drug, increasing serum concentrations, as well as the risk and severity of adverse effects. ^{1,2,3}
REFERENCES		1. Zhou SF. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. <i>Curr Drug Metab.</i> 2008 May;9(4):310-22. [Article]

[READ LESS](#)

[READ MORE](#)

Тому ми зазначили, що застосування кларитроміцину з гіпоглікемічними засобами є небезпечним, оскільки він є сильним інгібітором CYP3A4 і порушує метаболізм гіпоглікемічних засобів.

Під час аналізу взаємодії метформіну не виявлено, що пояснюється тим, що він не метаболізується через CYP3A4 і є відносно безпечним при спільному застосуванні з кларитроміцином.

Не рекомендується застосування тетрацикліну в антибіотикотерапії хворих на цукровий діабет 2 типу.

Він має сильну гепатотоксичність і нефротоксичність, порушує процеси фільтрації, дифузії, реабсорбції та секреції в нирках, внаслідок порушується елімінація антибіотиків та інших лікарських засобів. Оскільки більшість гіпоглікемічних препаратів метаболізується в печінці та виводиться нирками, це може спричинити ускладнення терапії.

Пошук в DrugBank підтверджує вищесказане.

Рисунок 8. Взаємодія між тетрацикліном та гліпизидом

The screenshot shows the DrugBank Online interface. At the top, there is a navigation bar with 'DRUGBANK Online' and several menu items: 'Browse', 'Search', 'Interaction Checker', 'Downloads', 'Products', 'About', and 'LOG IN'. Below this is a search bar with 'Drugs' selected and a search icon. The main content area is titled 'Interactions Found' and displays a table of interactions. The table has two columns: 'SEVERITY' and 'DESCRIPTION'. The first row shows an interaction between 'Tetracycline hydrochloride' and 'Glipizide [Glix]' with a 'MINOR' severity level. The description states: 'Tetracycline may decrease the excretion rate of Glipizide which could result in a higher serum level.' Below the table, there is an 'EXTENDED DESCRIPTION' section with text explaining the mechanism of renal excretion and competition between drugs. A 'REFERENCES' section follows, listing a study by Tiong HY, Huang P, Xiong S, Li Y, Vathsala A, and Zink D. There are 'READ LESS' and 'READ MORE' links for the description and references respectively.

SEVERITY	DESCRIPTION
MINOR	Tetracycline may decrease the excretion rate of Glipizide which could result in a higher serum level.

EXTENDED DESCRIPTION
The renal excretion of drugs is the overall result of a combination of processes in the kidneys that include glomerular filtration, passive diffusion, tubular secretion, as well as tubular reabsorption.⁴ Since two of these mechanisms - tubular secretion and reabsorption - are saturable processes⁴, they are consequently susceptible to competition between multiple substrates that are excreted by the kidneys. If two or more medications that are mainly renally excreted are administered concomitantly, they may compete for renal elimination; there is a large likelihood that one agent may "out-compete" or saturate the renal excretion mechanisms before the other concomitantly administered agent(s) are excreted. As a result, the elimination of these other concurrently administered agents may be inhibited or otherwise delayed, which could lead to increases in their serum concentrations and in the risk, incidence, and/or severity of adverse effects associated with the exposure to such drugs.^{2,3,1,4}

REFERENCES
1. Tiong HY, Huang P, Xiong S, Li Y, Vathsala A, Zink D: Drug-induced nephrotoxicity: clinical impact and preclinical in vitro models. Mol Pharm. 2014 Jul 7;11(7):1933-48. doi: 10.1021/mp400720w. Epub 2014 Mar 3. [Article]

Проаналізовано також взаємодію фторхінолонів із гіпоглікемічними засобами.

Під час аналізу виявлено взаємодію ципрофлоксацину з глібуридом.

Ципрофлоксацин може потенціювати гіпоглікемічну дію глібуриду через пригнічення метаболізму в печінці.

Рисунок 9. Взаємодія між ципрофлоксацином та глібуридом

The screenshot shows the DrugBank Online interface. At the top, there is a navigation bar with 'DRUGBANK Online' and several menu items: 'Browse', 'Search', 'Interaction Checker', 'Downloads', 'Products', 'About', and 'LOG IN'. Below this is a search bar with 'Drugs' selected and a search icon. The main content area is titled 'Interactions Found' and displays a table of drug interactions. The table has columns for 'SEVERITY' and 'DESCRIPTION'. The interaction shown is between Ciprofloxacin [Ciprofloxacin] and Glyburide, with a severity of 'MODERATE'. The description states: 'The therapeutic efficacy of Glyburide can be increased when used in combination with Ciprofloxacin.' Below the main description, there is an 'EXTENDED DESCRIPTION' section and a 'REFERENCES' section with one entry: '1. Roberge RJ, Kaplan R, Frank R, Fore C: Glyburide-ciprofloxacin interaction with resistant hypoglycemia. Ann Emerg Med. 2000 Aug;36(2):160-3. doi: 10.1067/mem.2000.108617. [Article]'. A 'READ MORE' link is also present.

	SEVERITY	DESCRIPTION
Ciprofloxacin [Ciprofloxacin]	MODERATE	The therapeutic efficacy of Glyburide can be increased when used in combination with Ciprofloxacin.
EXTENDED DESCRIPTION		Ciprofloxacin may potentiate the hypoglycemic effect of glyburide via inhibition of a cytochrome P450. ²
REFERENCES		1. Roberge RJ, Kaplan R, Frank R, Fore C: Glyburide-ciprofloxacin interaction with resistant hypoglycemia. Ann Emerg Med. 2000 Aug;36(2):160-3. doi: 10.1067/mem.2000.108617. [Article]

Було виявлено значну взаємодію офлоксацину з метформіном. Ризик взаємодії пояснюється тим, що фторхінолони посилюють синтез інсуліну шляхом блокування калієвих каналів у бета-клітинах підшлункової залози. При одночасному застосуванні гіпоглікемічних засобів розвивається гіпоглікемія. Цей механізм можна розглядати як синергізм лікарських засобів.

Рисунок 10. Взаємодія між офлоксацином та метформіном

The screenshot shows the DrugBank Online interface. At the top, there is a navigation bar with 'DRUGBANK Online', 'Browse', 'Search', 'Interaction Checker', 'Downloads', 'Products', 'About', and 'LOG IN'. Below this is a search bar with 'Drugs' and a search icon. The main content area is titled 'Interactions Found' and displays a table of interactions. The table has columns for 'SEVERITY' and 'DESCRIPTION'. The interaction between Ofloxacin and Metformin hydrochloride is highlighted with a 'MODERATE' severity level. The description states: 'The therapeutic efficacy of Metformin can be increased when used in combination with Ofloxacin.' Below this, there is an 'EXTENDED DESCRIPTION' section with detailed text and a 'REFERENCES' section with a single citation.

	SEVERITY	DESCRIPTION
Ofloxacin	Metformin hydrochloride	MODERATE The therapeutic efficacy of Metformin can be increased when used in combination with Ofloxacin.
EXTENDED DESCRIPTION		Fluoroquinolones increase the release of insulin by blocking ATP sensitive potassium channels in the pancreatic beta cells and therefore have an insulintropic effect. ^{4,5} Therefore, the use of fluoroquinolones with blood glucose-lowering agents may increase the risk of hypoglycemia, by further reducing the blood glucose levels. This interaction may be viewed as providing a synergistic blood sugar lowering effect, and thus increasing the therapeutic efficacy of the therapy, or as a reduction in efficacy due to the increased risk of hypoglycemia, and adverse effect of treatment. However, it has also been shown that with time, the fluoroquinolones may reduce insulin secretion, promoting hyperglycemia. ¹ A study that compared the impact of different fluoroquinolones on blood glucose homeostasis and adverse events found that gatifloxacin had a much higher rate of events than ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin indicating that gatifloxacin may be the least stable fluoroquinolone to use in patients also receiving treatment for diabetes mellitus. ²
REFERENCES		1. Yamada C, Nagashima K, Takahashi A, Ueno H, Kawasaki Y, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N: Gatifloxacin acutely stimulates insulin secretion and chronically suppresses insulin biosynthesis. Eur J Pharmacol. 2006 Dec 28;553(1-3):67-72 READ MORE

Такий же вид взаємодії було встановлено між ципрофлоксацином та метформіном.

Тобто можна зробити висновок, що фторхінолони чинять прямий вплив на бета-клітини підшлункової залози, стимулюючи синтез інсуліну.

Однак, відповідно до досліджень, при тривалому прийомі фторхінолонів можливий зворотній ефект – виникнення гіперглікемії.

Дослідження проводили порівнюючи такі представники фторхінолонів, як моксифлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин та ципрофлоксацин.

Серед них гатифлоксацин мав найбільш виражений вплив на пригнічення синтезу інсуліну і як наслідок виникнення гіперглікемії.

Рисунок 11. Взаємодія між ципрофлоксацином та метформіном

DRUGBANK Online Browse Search Interaction Checker Downloads Products About LOGIN

Drugs

Interactions Found

	SEVERITY	DESCRIPTION
Ciprofloxacin [Cipro]	MODERATE	The therapeutic efficacy of Metformin can be increased when used in combination with Ciprofloxacin.
EXTENDED DESCRIPTION		Fluoroquinolones increase the release of insulin by blocking ATP sensitive potassium channels in the pancreatic beta cells and therefore have an insulinotropic effect. ^{4,5} Therefore, the use of fluoroquinolones with blood glucose-lowering agents may increase the risk of hypoglycemia, by further reducing the blood glucose levels. This interaction may be viewed as providing a synergistic blood sugar lowering effect, and thus increasing the therapeutic efficacy of the therapy, or as a reduction in efficacy due to the increased risk of hypoglycemia, and adverse effect of treatment. However, it has also been shown that with time, the fluoroquinolones may reduce insulin secretion, promoting hyperglycemia. ¹ A study that compared the impact of different fluoroquinolones on blood glucose homeostasis and adverse events found that gatifloxacin had a much higher rate of events than ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin indicating that gatifloxacin may be the least stable fluoroquinolone to use in patients also receiving treatment for diabetes mellitus. ²
REFERENCES		1. Yamada C, Nagashima K, Takahashi A, Ueno H, Kawasaki Y, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N: Gatifloxacin acutely stimulates insulin secretion and chronically suppresses insulin biosynthesis. Eur J Pharmacol. 2006 Dec 28;553(1-3):67-72 READ MORE

Отже, проаналізувавши дані взаємодії, ми зробили висновок про великий ризик розвитку гіпоглікемії, гепато- та нефротоксичності при прийомі антибіотиків та гіпоглікемічних лікарських засобів.

Пояснення цього полягає в тому, що більшість антибіотиків, які використовуються сьогодні, є інгібіторами CYP3A4, а більшість гіпоглікемічних засобів є субстратами CYP3A4. Крім того, деякі антибіотики здатні витіснити гіпоглікемічні лікарські засоби від зв'язку з білком плазми крові, збільшуючи вільну фракцію останніх в плазмі і викликаючи гіпоглікемію. Також антибіотики можуть порушувати функцію нирок, внаслідок чого порушується елімінація лікарських засобів та розвивається нефротоксичність.

Тому, внаслідок даних взаємодій знижується ефективність фармакотерапії COVID-19, що відстрочує повне одужання та може вести до летальних випадків.

3.3 Аналіз використання гепатопротекторів у постковідний період

При аналізі гепатопротекторів, що застосовуються на тлі цукрового діабету 2 типу, враховують частоту застосування, безпеку та ефективність.

При виборі гепатопротектора важливо, щоб він не впливав на метаболізм ліків.

Ми досліджували метаболізм Гептралу, ризики взаємодії з іншими препаратами і відзначили, що цей препарат є потужним донором метильних груп, бере участь в метаболічних процесах печінки, сприяє відновленню клітин печінки за досить короткий проміжок часу.

Внаслідок гепатотоксичної дії антибіотиків порушується синтез власного адеметіоніну печінки та глутатіону через пригнічення метіонінаденозилтрансферази I і як наслідок це веде до цитолізу гепатоцитів та подальшого ураження печінки.

Гептрал не впливає на фармакокінетику та фармакодинаміку інших лікарських засобів. Пошук в системі DrugBank також не дав інформації про взаємодію Гептралу з іншими препаратами.

Його перевагою є внутрішньовенний та внутрішньом'язовий спосіб введення, надходження до печінки відбувається через печінкову артерію, що сприяє швидкій дії Гептралу та позитивній динаміці за короткий проміжок часу.

Введення Гептралу 1000 мг внутрішньовенно протягом двох тижнів дало позитивний результат у лікуванні гепатологічних ускладнень у постковідному періоді. Спостерігалось значне покращення показників цитолізу та холестази (нормалізація рівня АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ та білірубину).

Застосування перорального способу введення Гептралу є також ефективним. Всмоктування відбувається у тонкому кишечнику, надходження в печінку здійснюється через ворітну вену.

Тому використання гепатопротектора Гептралу після перенесеного COVID-19 є клінічно важливим для полегшення симптомів внутрішньопечінкового холестазу. Відбувається нормалізація таких біохімічних показників, як АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ, білірубін. Це полегшує перебіг постковідних гепатологічних ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. Наявність ЦД 2 типу та НАЖХП є фактором, що обтяжує перебіг COVID-19 на фоні антибіотикотерапії. Найбільш гепатотоксичними є антибіотики з групи фторхінолонів і тетрациклінів. Антибіотики з групи макролідів меншою мірою викликають гепатотоксичність, тому при призначенні антибактеріальної терапії перевагу слід надавати останнім.

2. Під час захворювання відбувається значний цитоліз гепатоцитів і холестаза, що можна визначити за показниками АЛТ і АСТ, які підвищуються в 2,4 і 2,2 рази відповідно, а також за підвищенням активності гамма-магнітних клітин. лутамілтрансферази та лужної фосфатази сироватки крові, активність яких підвищується на 2,3 та 2,0 відповідно.

3. У постковідному періоді зберігається високий рівень цитолізу та холестаза, що значно ускладнює фармакотерапевтичну корекцію внутрішніх органів.

4. Пацієнти без цукрового діабету 2 типу та НАЖХП в анамнезі, без патологічних ускладнень на тлі COVID-19, печінкові ферменти залишаються в межах норми або підвищуються менше ніж у 2 рази і в більшості випадків (63%) повертаються до норми після лікування. хвороби.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. A.V. Raveendrana and Anoop Misra / Post COVID-19 Syndrome (“Long COVID”) and Diabetes: Challenges in Diagnosis and Management // Diabetes Metab Syndr. 2021 September-October; 15(5): 102235.
2. Béatrice Bouhanick, Jean-Luc Cracowski, Jean-Luc Faillie et al./ Diabetes and COVID-19 // Therapies Volume 75, Issue 4, July–August 2020, Pages 327-333
3. Hasan Ejaz, Abdullah Alsrhani, Aizza Zafar et al. / COVID-19 and comor-bidities: Deleterious impact on infected patients // Journal of Infection and Public Health Volume 13, Issue 12, December 2020, Pages 1833-1839
4. Ruo-Bing Qi and Zheng-Hao Wu / Association between COVID-19 and chronic liver disease: Mechanism, diagnosis, damage, and treatment //World J Vi-rol. 2023 Jan 25; 12(1): 22–29.
5. Muhammad Naeem, Naheed Bano, Saba Manzoor et al./ Pathogenetic Mechanisms of Liver-Associated Injuries, Management, and Current Challenges in COVID-19 Patients // Biomolecules. 2023 Jan; 13(1): 99.
6. Jian Wu, Shu Song, Hong-Cui Cao et al. / Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis // World J Gastroenterol. 2020 May 21; 26(19): 2286–2293.
7. Dinesh Jothimani, Radhika Venugopa, Mohammed Forhad Abedin et al. / COVID-19 and the liver // Journal of Hepatology Volume 73, Issue 5, November 2020, Pages 1231-1240
8. Pierre-Jean Ferron, Thomas Gicquel, Bruno Mégarbanec et al. / Treatments in Covid-19 patients with pre-existing metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: A potential threat for drug-induced liver injury? // Biochimie Volume 179, December 2020, Pages 266-274

9. Terry Cheuk-Fung Yip, Grace Chung-Yan Lui, Vincent Wai-Sun Wong et al. / Liver injury is independently associated with adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 // *Gut*. 2020 Jul; gutjnl-2020-321726.
10. Francesco Negro and Mahnaz Alaei / Hepatitis C virus and type 2 diabetes // *World J Gastroenterol*. 2009 Apr 7; 15(13): 1537–1547.
11. Lisa M. Glass, Christine M. Hunt, Michael Fuchs / Comorbidities and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Chicken, the Egg, or Both? // *Fed Pract*. 2019 Feb; 36(2): 64–71.
12. Shaheen Tomah, Naim Alkhouri, Osama Hamdy / Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: where do Diabetologists stand? // *Clinical Diabetes and Endocrinology* volume 6, Article number: 9 (2020)
13. Diego Garcia-Compean, Joel Omar Jaquez-Quintana, Jose Alberto Gonzalez-Gonzalez et al. / Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management // *World J Gastroenterol*. 2009 Jan 21; 15(3): 280–288.
14. Jorge Simón, Teresa Cardoso Delgado, Luis Alfonso Martinez-Cruz et al. / Magnesium, Little Known but Possibly Relevant: A Link between NASH and Related Comorbidities // *Biomedicines* 2021, 9, 125
15. Jiyeon Park, Eunice Yewon Lee, Jie Li et al. / NASH/Liver Fibrosis Prevalence and Incidence of Nonliver Comorbidities among People with NAFLD and Incidence of NAFLD by Metabolic Comorbidities: Lessons from South Korea // *Dig Dis*. 2021 Nov; 39(6): 634–645.
16. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), Società Italiana di Diabetologia (SID) and Società Italiana dell'Obesità (SIO) et al. / Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021: A clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO) // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* Volume 32, Issue 1, January 2022, Pages 1-

17. Daniela Maria Tanase, Evelina Maria Gosav, Claudia Florida Costea et al. / The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)// J Diabetes Res. 2020; 2020: 3920196.
18. Jonathan M. Hazlehurst, Conor Woods, Thomas Marjot et al. / Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes//Metabolism. 2016 Aug; 65(8): 1096–1108.
19. Diego García-Compeán, José A.González-González, Fernando J.Lavalle-González et al./ The treatment of diabetes mellitus of patients with chronic liver disease // Annals of Hepatology Volume 14, Issue 6, November–December 2015, Pages 780-788
20. Satoshi Shimizu; Kazuyuki Inoue; Daigo Saito; Morifumi Yanagisawa et al. / Comparison of Ipragliflozin and Pioglitazone Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, 24-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial // Diabetes Care 2017;40(10):1364–1372
21. Kenneth Cusi / Treatment of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: current approaches and future directions // Diabetologia volume 59, pages1112–1120 (2016)
22. Simona Panunzi, Sabina Maltese, Ornella Verrastro et al./ Pioglitazone and bariatric surgery are the most effective treatments for non-alcoholic steatohepatitis: A hierarchical network meta-analysis// Diabetologia, Obesity and metabolism, 23 December 2020
23. Hiroshi Tobita, Shuichi Sato, Tatsuya Miyake et al. / Effects of Dapagliflozin on Body Composition and Liver Tests in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis Associated with Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective, Open-label, Uncontrolled Study // Current Therapeutic Research Volume 87, 2017, Pages 13-19

24. Manjusha S, Amit M, Ronak S / A Study on Prescribing Pattern and Po-tential Drug-drug Interactions in Type 2 Diabetes Mellitus Inpatients // Indian Journal of Pharmacy Practice, 2014; 7(1):7-12
25. Luis M. Pérez-Belmonte, José David Torres-Peña, María D. López-Carmona et al./ Mortality and other adverse outcomes in patients with type 2 diabe-tes mellitus admitted for COVID-19 in association with glucose-lowering drugs: a nationwide cohort study // BMC Medicine volume 18, Article number: 359 (2020)
26. Jinghong Li,Qi Wei,Karen C. McCowen, Wei Xiong,Jiao Liu et al. / Inpa-tient use of metformin and acarbose is associated with reduced mortal-ity of COVID-19 patients with type 2 diabetes mellitus // Endocrinology, Dia-betes & Metabolism 29 September 2021
27. Matteo Apicella, Maria Cristina Campopiano, Michele Mantu-ano et al. / COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes // The Lancet Diabetes & Endocrinology Volume 8, Issue 9, September 2020, Pag-es 782-792
28. ROBERT BUSSING, AMY GENDE / Severe Hypoglycemia From Clar-ithromycin-Sulfonylurea Drug Interaction// Diabetes Care 2002;25(9):1659–1661
29. Xu Cong Ruan, Poh Yong Tan, and Yuyang Tan / Clarithromycin and Glipizide Drug-drug Interaction Leading to Refractory Hypoglycemia// Cure-us. 2019 Jun; 11(6): e4800.
30. Kaitlin E. Kennedy, Chengwen Teng, Taylor M. Patek et al. / Hypogly-cemia Associated with Antibiotics Alone and in Combination with Sul-fonylureas and Meglitinides: An Epidemiologic Surveillance Study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) // Drug Saf. Author manuscript; 2020 Apr; 43(4): 363–369.
31. Trisha M. Parekh, Mukaila Raji, Yu-Li Lin et al. / Hypoglycemia After Antimicrobial Drug Prescription for Older Patients Using Sulfonylureas //JAMA Intern Med. 2014 Oct; 174(10): 1605–1612

32. Masami Sugie, Emiko Asakura, Ying Lan Zhao et al. / Possible Involve-ment of the Drug Transporters P Glycoprotein and Multidrug Resistance-Associated Protein Mrp2 in Disposition of Azithromycin // *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Mar; 48(3): 809–814.
33. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a random-ised, controlled, open-label, adaptive platform trial / *Lancet.* 2021 Mar 20; 397(10279): 1063–1074.
34. Stefanie Ho Yi Chan, Khalid Sheikh, Mohammed Gulrez Zariwala et al. / Dry powder formulation of azithromycin for COVID-19 therapeutics // *J Microen-capsul* 2023 Mar 27;1-16
35. Na Wang, Xiong Tian, Yu Chen, Hui-Qi Tan, Pei-Jian Xie et al. / Low dose doxycycline decreases systemic inflammation and improves glyce-mic control, lipid profiles, and islet morphology and function in db/db mice // *Ski Rep* 2017 Oct 31; 7(1):14707
36. Abdourahamane Yacouba¹, Ahmed Olowo okere and Ismaeel Yunusa / Repurposing of antibiotics for clinical management of COVID-19: a narrative re-view // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* volume 20, Arti-cle number: 37 (2021)
37. Marie Chedid, Rami Waked, Elie Haddad et al. / Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy // *Journal of Infection and Public Health* Volume 14, Issue 5, May 2021, Pages 570-576
38. Luis Fernando Valladales-Restrepo, Ana Camila Delgado-Araujo, Luisa Fernanda Echeverri-Martínez et al. / Use of Systemic Antibiotics in Patients with COVID-19 in Colombia: A Cross-Sectional Study // *Antibiotics (Basel).* 2023 Feb; 12(2): 252.
39. Erdal Peker, Eren Cagan, and Murat Dogan / Ceftriaxone-in-duced toxic hepatitis// *World J Gastroenterol.* 2009 Jun 7; 15(21): 2669–2671.

40. Matteo Guarino, Benedetta Perna, Alessandra Pastorelli et al. / A case of ceftriaxone-induced liver injury and literature review // *Infez Med.* 2022; 30(2): 293–297
41. Ali Abdu N. Al Haboob / Cefixime-induced hepatotoxicity and acute renal failure: a case report // *European Journal of Medical Case Reports* Volume 2(2):55-58, 04 April 2018
42. C.Y. CHANG, T. D. SCHIANO / Review article: drug hepatotoxicity // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 1365-2036.2007.03307
43. Michael Schloss, Daniel Becak, Sebastian T. Tosto et al. / A Case of Levofloxacin-Induced Hepatotoxicity // *Am J Case Rep.* 2018; 19: 272–276
44. Abiel Berhe, Mulugeta Russom, Fithawit Bahran et al. / Ciprofloxacin and risk of hypoglycemia in non-diabetic patients // *Journal of Medical Case Re-ports* volume 13, Article number: 142 (2019)
45. Hong-Yi Yang, Dai-Hong Guo, Wang-Ping Jia et al. / Incidence, clinical features, and risk factors of fluoroquinolone-induced acute liver injury: a case-control study// *Ther Clin Risk Manag.* 2019; 15: 389–395.
46. Xuejiao Liao, Dapeng Li, Zhenghua Ma et al. / 12-Month Post-Discharge Liver Function Test Abnormalities Among Patients With COVID-19: A Single-Center Prospective Cohort Study // *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 864933.
47. Shelly C. Lu and José M. Mato / S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer // *Physiol Rev.* Author manuscript; avail-able in PMC 2013 Jul 2
48. Mazen Nouredin, Suntje Sander-Struckmeier, and José M Mato / Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review // *World J Hepatol.* 2020 Feb 27; 12(2): 46–63.
49. Tao Guo, Lei Chang, Yusha Xiao et al. / S-Adenosyl-L-Methionine for the Treatment of Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One.* 2015; 10(3): e0122124.

50. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research (ISSN – 2689-1026) / February 28, 2021 | Pages: 45-49

ДОДАТКИ

Додаток 1

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ



Міністерство охорони здоров'я України
 Національний фармацевтичний університет
 Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

The Ministry of HealthCare of Ukraine
 National University of Pharmacy
 Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy

СЕРТИФІКАТ

CERTIFICATE

№ 165

Цим засвідчується, що

This is to certify that

Моргун Д.Г.

брав(ла) участь у роботі Всеукраїнської науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю "Клінічна фармація в Україні та світі", присвяченої 30-річчю заснування кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету
 16-17 березня 2023 р., м. Харків

participated in the All-Ukrainian scientific and practical Internet-conference with international participation "Clinical pharmacy in Ukraine and the World", dedicated to the 30th anniversary of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of the National University of Pharmacy founding
 March 16-17, 2023, Kharkiv



В.о. ректора НФаУ, проф.

Проректор з науково-педагогічної роботи НФаУ, проф.

Завідувачка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, проф.



Алла КОТВИЦЬКА

Інна ВЛАДИМИРОВА

Катерина ЗУПАНЕЦЬ

2023

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
СТУДЕНТСЬКЕ НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО ІМЕНІ О.А. КИСЕЛЯ



VII ВСЕУКРАЇНСЬКА УНІВЕРСІАДА З КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

ДИПЛОМ
III ступеню
нагороджується
Моргун Діана

за участь в якості активного доповідача в секції
"Фармацевтична опіка"

Земсков С.В.

ПРОРЕКТОР З НАУКОВОЇ РОБОТИ ТА ІННОВАЦІЙ,
Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР

Хайтович М.В.

ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА
КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ, Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР

Савчук М.С.

ГОЛОВА РАДИ СНТ ІМЕНІ О.А. КИСЕЛЯ

11-12 квітня, 2023 року
м. Київ, Україна