

**МИНСИТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

КАФЕДРА БИОХИМИИ

ЦАРАН

Виктория Фёдоровна

**«ВЛИЯНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ НА ФЕРМЕНТЫ,
МЕТАБОЛИЗИРУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА.»**

Дипломная работа.

Научный руководитель:

Кандидат биологический наук,

Корик Елена Олеговна

«Допущена к защите»

«__»_____ 2024 года

Зав. Кафедрой биохимии

_____ кандидат биологических наук Семак И.В.

Минск, 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ:

РЕФЕРАТ.....	3
РЭФЕРАТ.....	4
ABSTRACT.....	5
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. Теоретические основы метаболизма ЛС при заболеваниях печени.....	8
1.1 Анатомо-физиологические особенности печени.....	8
1.2 Основы лекарственного метаболизма.....	10
1.3 Метаболизм ЛС печенью.....	11
1.4 Фазы метаболизма ЛС.....	13
1.5 Нарушения в системе биотрансформации при заболеваниях печени.....	16
1.6 Заболевания печени и COVID-19.....	19
ГЛАВА 2. АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ТЕМУ МЕТАБОЛИЗМА ЛС ПРИ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ.....	25
2.1 Эффективность и безопасность применения пероральных антикоагулянтов прямого действия у пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующим циррозом печени, в сравнении с варфарином.....	25
2.2 Изучение активности изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 системы биотрансформации ЛС у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени.....	28
2.3 Использование ингибиторов протонной помпы у пациентов с циррозом печени.....	33
2.4 Риск реактивации гепатита В у пациентов с тяжелой формой COVID-19, получающих иммуносупрессивную терапию.....	40
2.5 Динамика показателей антипириновой пробы у больных с алкогольным поражением печени на фоне приема препарата метадоксина.....	45
ВЫВОДЫ.....	49
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	50

РЕФЕРАТ

Дипломная работа оформлена на 52 страницах. В ней содержится 8 таблиц и 2 рисунка. Для написания было использовано 32 источников литературы.

МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ФАЗЫ МЕТАБОЛИЗМА. ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ. АНТИКОАГУЛЯНТЫ. СУР3А4. СУР2С9. ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ. ЛЕЧЕНИЕ COVID-19. МЕТАДОКСИН.

Объект исследования: исследовальские статьи в научных журналах

Цель исследования: изучение и анализ исследований, изучающих особенности применения различных препаратов у пациентов с печеночными заболеваниями. Понимание механизмов метаболизма лекарственных средств печенью. Иметь представление о выборе препаратов и режимах дозирования у пациентов с заболеваниями печени из-за измененной фармакокинетики.

Методы исследования: анализ литературы

Структурные и функциональные нарушения печени могут оказывать серьезное влияние на метаболизм и транспорт ЛС. У пациентов с заболеваниями печени, такими как хронический вирусный гепатит С, НАЖБП (жировой гепатоз), алкогольная болезни печени (алкогольный фиброз) и первичный билиарный цирроз печени происходит снижение активности системы ферментной биотрансформации, в частности снижение активности ферментов СУР3А4 и СУР2С9. При выборе антикоагулянтов для пациентов с ФП и сопутствующим циррозом печени, ПОАК более безопасны, в сравнении с варфарином. Среди ингибиторов протонной помпы (ИПП) безопасным является лишь применение эзомепразола в максимальной дозе 20 мг в день. Пантопразол и лансопразол были классифицированы как небезопасные. Исследования больных гепатитом В и COVID-19, показали, что короткий курс терапии иммуномодуляторами, не увеличивает риск реактивации HBV. Применение лекарственных средств, используемых для лечения непропорционального иммунного ответа после заражения SARS-CoV-2, выявило незначительный риск. Таким образом, короткий курс противовирусной терапии признан безопасным для данной группы пациентов.

Основываясь на анализе различных исследований, можно сделать вывод о том, что пациенты с заболеваниями печени, и имеющие сопутствующие заболевания, должны наблюдаться у соответствующих специалистов, и прием различных препаратов должен проводится по назначению, учитывающим особенности метаболизма, и под контролем специалиста.

Область применения результатов исследования: биохимия, медицина.

РЭФЕРАТ

Дыпломная работа аформлена на 52 старонках. У ёй змяшчаецца 8 табліц і 2 малюнака. Для напісання было скарыстана 32 крыніц літаратуры.

МЕТАБАЛІЗМ ЛЕКАУ. ФАЗЫ МЕТАБАЛІЗМУ. ЦЫРОЗ ПЯЧЭННІ. АНТЫКААГУЛЯНТЫ. СYP3A4. СYP2C9. ІНГІБАТАРЫ ПРАТОННАЙ ПОМПЫ. ЛЯЧЭННЕ COVID-19. МЕТАДАКСІН.

Аб'ект даследавання: даследчыя артыкулы ў навуковых часопісах

Мэта даследавання: вывучэнне і аналіз даследаванняў, якія вывучаюць асаблівасці прымянення розных прэпаратаў у пацыентаў з пячоначнымі захворваннямі. Разуменне механізмаў метабалізму лекавых сродкаў печанню. Мець уяўленне аб выбары прэпаратаў і рэжымах дазавання ў пацыентаў з захворваннямі печані з-за змененай фармакокінетыкі.

Структурныя і функцыянальныя парушэнні печані могуць аказваць сур'ёзны ўплыў на метабалізм і транспарт ЛС. У пацыентаў з захворваннямі печані, такімі як хранічны вірусны гепатыт С, НАЖБП (тлушчавы гепатоз), алкагольная хвароба печані (алкагольны фіброз) і першасны біліярны цыроз печані адбываецца зніжэнне актыўнасці сістэмы ферментнай біотрансформации, у прыватнасці зніжэнне актыўнасці ферментаў CYP2C9 і. Пры выбары антыкаагулянтаў для пацыентаў з ФП і спадарожным цырозам печані, ПОАК больш бяспечныя, у параўнанні з Варфарын. Сярод інгібітараў пратоннай помпы (ІПП) бяспечным з'яўляецца толькі прымяненне эзомепразол ў максімальнай дозе 20 мг у дзень. Пантапразол і лансопразол былі класіфікаваныя як небяспечныя. Даследаванні хворых гепатытам У і COVID-19, паказалі, што кароткі курс тэрапіі імунамадулятары, не павялічвае рызыку рэактывацыі HBV. Ужыванне лекавых сродкаў, якія выкарыстоўваюцца для лячэння непрапарцыйнага імуннага адказу пасля заражэння SARS-CoV-2, выявіла нязначную рызыку. Такім чынам, кароткі курс супрацьвіруснай тэрапіі прызнаны бяспечным для гэтай групы пацыентаў.

Грунтуючыся на аналізе розных даследаванняў, можна зрабіць выснову аб тым, што пацыенты з захворваннямі печані, і якія маюць спадарожныя захворванні, павінны назірацца ў адпаведных спецыялістаў, і прыём розных прэпаратаў павінен праводзіцца па прызначэнні, якія ўлічваюць асаблівасці метабалізму, і пад кантролем спецыяліста.

Вобласць ужывання вынікаў даследавання: біяхімія, медыцына.

ABSTRAIT

The thesis is 52 pages long. It contains 8 tables and 2 pictures. 32 literature sources were used for writing.

METABOLISM OF DRUGS. PHASES OF METABOLISM. CIRRHOSIS OF THE LIVER. ANTICOAGULANTS. CYP3A4. CYP2C9. PROTON INHIBITORS. TREATMENT OF COVID-19. METHADOXINE.

Object of study: research articles in scientific journals

Purpose of the study: study and analysis of studies examining the features of the use of various drugs in patients with liver diseases. Understanding the mechanisms of drug metabolism by the liver. Understand drug selection and dosage regimens in patients with liver disease due to altered pharmacokinetics.

Structural and functional disorders of the liver can have a serious impact on the metabolism and transport of drugs. In patients with liver diseases such as chronic viral hepatitis C, NAFLD (fatty hepatosis), alcoholic liver disease (alcoholic fibrosis) and primary biliary cirrhosis, there is a decrease in the activity of the enzyme biotransformation system, in particular a decrease in the activity of the CYP3A4 and CYP2C9 enzymes. When choosing anticoagulants for patients with AF and concomitant liver cirrhosis, DOACs are safer than warfarin. Among proton pump inhibitors (PPIs), only the use of esomeprazole at a maximum dose of 20 mg per day is safe. Pantoprazole and lansoprazole were classified as unsafe. Studies of patients with hepatitis B and COVID-19 have shown that a short course of immunomodulator therapy does not increase the risk of HBV reactivation. Medicines used to treat the disproportionate immune response following SARS-CoV-2 infection have shown little risk. Thus, a short course of antiviral therapy is considered safe for this group of patients.

Based on the analysis of various studies, we can conclude that patients with liver diseases and those with concomitant diseases should be observed by appropriate specialists, and the use of various drugs should be carried out as prescribed, taking into account the characteristics of metabolism, and under the supervision of a specialist.

Field of application of the research results: biochemistry, medicine.