

Клініко-фармакологічна сумісність бупренорфіну із противірусними лікарськими засобами для лікування хронічних вірусних гепатитів В та D



Микола ОВЧАРЕНКО, ДЗ «Луганський державний
медичний університет» (м. Рівне)

Леонід ПІНСЬКИЙ Національний медичний
університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

Актуальність проблеми

Наркотична залежність, передусім опіїдна, залишається однією з найтяжчих форм адиктивної патології через поєднання високої смертності, частих рецидивів, соціальної дезадаптації, криміналізації, передозувань і епідемічного зв'язку з ВІЛ та вірусними гепатитами В, С, D. За сучасними глобальними оцінками, тягар опіїдної залежності (ОЗ) зростає. Так, у 2021 році у світі реєстрували близько 1,94 млн нових випадків та майже 100 тисяч смертей, пов'язаних саме з розладом вживання опіїдів. Ін'єкційне вживання наркотиків є ключовим механізмом підтримки епідемії парентеральних гепатитів.

Хронічна HBV-інфекція залишається однією з провідних причин цирозу, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми. Найновіші глобальні оцінки вказують, що у 2022 році у світі з хронічним гепатитом В (ХГВ) жили приблизно 254 млн осіб, а хронічна інфекція HBV і HCV разом зумовлювали близько 1,3 мільйона смертей на рік. ХГВ є інфекцією з великим популяційним поширенням, хворобою з тривалим безсимптомним перебігом, тому значна частка пацієнтів уперше верифікується вже на стадії фіброзу, цирозу або онкологічних ускладнень.



Гепатит D (HDV) має набагато меншу абсолютну поширеність, проте він асоціюється з агресивним перебігом серед усіх хронічних вірусних гепатитів. Систематичні огляди та мета-аналізи демонструють, що серед HBsAg-позитивних осіб глобальна поширеність HDV становить близько 4,5%, а в окремих клінічних і високоризикових популяціях вона є значно вищою. Особливо важливо, що інфекція HDV частіше виявляється серед осіб, які вживають ін'єкційні наркотики, а також у пацієнтів з ВІЛ або HCV. Таким чином, саме HDV робить внесок у значну частку HBV-асоційованого цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. Для наркозалежних хворих, особливо з ХГВ, проблема HDV інфекції є важливою та має розглядатися як обов'язковий компонент етіологічної верифікації хронічної патології печінки.

Серед людей, які вживають ін'єкційні наркотики, тягар вірусних гепатитів суттєво перевищує популяційний. За глобальними систематичними оглядами, HBsAg-позитивність у наркозалежних хворих оцінювали біля 9%, а більш ранній аналіз показував, що саме ін'єкційне вживання наркотиків є одним із головних механізмів підтримки передачі HBV та HCV у багатьох країнах світу. Це робить наркозалежних хворих пріоритетною групою для скринінгу, вакцинації проти HBV, лабораторного моніторингу та противірусного лікування.

Характеристика бупренорфіну

Бупренорфін (БПН) є одним із базових препаратів для медикаментозного лікування ОЗ. Його клінічна цінність визначається частковим агонізмом до μ -опіоїдних рецепторів, високою афінністю до рецепторів, здатністю зменшувати потяг до опіоїдів і симптоми відміни, а також більш сприятливим профілем безпеки щодо пригнічення дихання. У сучасних оглядах БПН і метадон розглядаються як високоефективні, доказові препарати першої лінії; при цьому поява пролонгованих ін'єкційних форм БПН додатково розширює можливості індивідуалізації терапії, підвищення прихильності та зниження ризику диверсії.

Класичне багатоцентрове рандомізоване дослідження показало ефективність БПН у підтримувальному лікуванні ОЗ, а сучасні клінічні огляди розглядають опіоїдну агоністичну підтримувальну терапію, включно з БПН, як один із центральних компонентів довготривалого лікування. БПН не є «допоміжною» опцією, а є важливим елементом терапії, яка знижує нелегальне вживання опіоїдів, ризик передозувань та інфекційних ускладнень.

Матеріали та методи

В роботі були використані бібліосемантичний, аналітичний, графічний, статистичний методи, технології штучного інтелекту (GPT-5) для аналізу протоколів взаємодії ППЛЗ сертифікованих баз даних «Drug Bank» і «Hep Drug Interactions».

Мета дослідження

Визначити клініко-фармакологічну сумісність ППЛЗ із БПН при лікуванні вірусних гепатитів В і D на фоні замісної терапії.

Завдання дослідження

- I. Проаналізувати потенційно небезпечні комбінації ентекавіру, тенофовіру дизопроксилу фумарату, тенофовіру алафенаміду із БПН у пацієнтів із опіоїдною залежністю із хронічним гепатитом В.
- II. Визначити клініко-фармакологічну сумісність булевертиду із БПН при лікуванні хронічного гепатиту D.
- III. Проаналізувати можливість призначення пегельованих інтерферонів у хворих на хронічні вірусні гепатити В та D при проведенні замісної бупренорфінової та метадонової терапії.



Аналіз

Проведений клініко-фармакологічний аналіз демонструє, що сучасні протівірусні лікарські засоби для лікування хронічних вірусних гепатитів В та D, зокрема нуклеозидні аналоги (ентекавір, тенофовіру дизопроксилу фумарат, тенофовіру алафенамід) і інгібітор входу булевертид, є фармакокінетично сумісними з бупренорфіном та не впливають на його метаболізм через систему CYP450. Це забезпечує можливість безпечної інтеграції протівірусного лікування із бупренорфіновою замісною терапією без необхідності рутинної корекції дози. Важливою клінічною відмінністю є відсутність значущих взаємодій бупренорфіну з пегінтерферонами, що контрастує з метадоном, для якого описано підвищення експозиції та ризик токсичності. Таким чином, бупренорфін має більш сприятливий профіль лікарських взаємодій у пацієнтів із коморбідними HBV/HDV-інфекціями. Ключовими залишаються індивідуалізація терапії, оцінка супутніх факторів ризику та клінічний моніторинг безпеки комбінованого лікування.



Обговорення

Отримані результати підтверджують високу клінічну доцільність поєднання бупренорфінової замісної терапії з сучасними протівірусними препаратами при хронічних вірусних гепатитах В та D. Відсутність значущих фармакокінетичних взаємодій між бупренорфіном і нуклеозидними аналогами або булевертидом створює передумови для безпечного проведення етіотропного лікування без необхідності корекції дозування. Це має особливе значення для підвищення прихильності до терапії у пацієнтів із опіоїдною залежністю та зниження ризику прогресування печінкової патології. На відміну від метадону, бупренорфін характеризується більш сприятливим профілем лікарських взаємодій, що зменшує ймовірність кардіо- та респіраторної токсичності при комбінованій терапії. Водночас необхідно враховувати клінічні особливості пацієнтів, супутню фармакотерапію та потенційні поведінкові ризики, що обґрунтовує доцільність мультидисциплінарного підходу до лікування.



Ентекавір

Ентекавір - потужний нуклеозидний аналог гуанозину, що селективно інгібує ДНК-полімеразу вірусу гепатиту В (HBV) на трьох ключових етапах реплікації (праймінг, зворотна транскрипція, синтез ДНК). Цей препарат добре переноситься при тривалому застосуванні, має мінімальний нефротоксичний потенціал порівняно з тенофовіром дизопроксилу фумаратом [22]. В результаті аналізу датованих протоколів сертифікованих баз даних «Drug Bank» і «Her Drug Interactions» нами встановлено, що при проведенні бупренорфінової замісної терапії наркозалежних хворих із ХГВ призначення ентекавіру разом із БПН допустимо. Цей лікарський засіб не впливає на фармакокінетику та фармакодинаміку БПН, оскільки ЕНТ не є ні активатором, а ні інгібітором активності ізоферментів CYP2D6, CYP3A4 цитохромоксидази Р-450.

Тенофовір

До стандартів прямої протівірусної терапії при ХГВ також включений тенофовір дизопроксилу фумарат. Ця пролікарська форма нуклеотидного аналога аденозину після внутрішньоклітинної активації конкурентно інгібує ДНК-полімеразу вірусу гепатиту В (HBV). Препарат також є терапією першої лінії при ХГВ завдяки високій протівірусній ефективності, генетичному бар'єру до резистентності та доведеному впливу на зниження ризику цирозу і гепатоцелюлярної карциноми. Цей лікарський засіб (ЛЗ) потребує моніторингу функції нирок і мінеральної щільності кісткової тканини через потенційні нефротоксичні та остеопенічні ефекти при тривалому застосуванні. При аналізі даних бази HEP Drug Interactions нами встановлено, що ця комбінація ЛЗ безпечна та може бути корисною для лікування ХГВ при одночасному проведенні бупренорфінової програми.

Сучасна пролікарська форма тенофовіру алафенаміду забезпечує високі внутрішньоклітинні концентрації активного метаболіту при значно нижчих плазмових рівнях тенофовіру. Це зумовлює ефективне інгібування ДНК-полімерази вірусу гепатиту В із термінацією ланцюга ДНК та кращим профілем безпеки щодо нирок і кісткової тканини. Це робить його пріоритетним у пацієнтів із ризиком нефропатії або остеопенії



Ламівудін

Нуклеозидний аналог цитидину – ламівудін забезпечує швидке зниження вірусного навантаження та добре переноситься, однак характеризується низьким генетичним бар'єром до резистентності (мутації YMDD), що обмежує його використання як терапії першої лінії при хронічному гепатиті В. Нині застосовується переважно у специфічних клінічних ситуаціях (обмежені ресурси, профілактика реактивації HBV) або в комбінаціях з іншими ЛЗ, з урахуванням ризику розвитку резистентності при тривалій монотерапії.

При аналізі даних бази HEP Drug Interactions нами встановлено, що комбінація ламівудину та БПН безпечна (зелена зона) при одночасному проведенні бупренорфінової програми.



Інші прямі протівірусні лікарські засоби попередніх генерацій, які практично припинили призначати для лікування ХГВ, такі як адефовір, телбівудін, також не мають вірогідних фармакокінетичних та фармакодинамічних проблем сумісності із БПН.

Важливим є той факт, що на тлі прийому метадону, на відміну від бупренорфіну, призначення пегільованих інтерферонів індукує розвиток побічних реакцій, таке як зростання концентрації метадону на 10-15 відсотків. Це обумовлює необхідність клінічного моніторингу наявності ознак та симптомів кардіо- та гепатотоксичності метадону. Для пацієнтів, які приймають високі дози метадону, слід враховувати ризик подовження інтервалу QTc.

При одночасному застосуванні пегінтерферону альфа-2b (1,5 мкг/кг один раз на тиждень протягом 4 тижнів) у наркозалежних пацієнтів, які знаходились на підтримуючій метадоновій терапії, середня площа під кривою (AUC) метадону збільшилася на 16%, а у двох пацієнтів збільшилася приблизно на 100%. Таким чином, цю групу пацієнтів слід спостерігати щодо ознак та симптомів токсичності метадону, зокрема щодо ризику подовження інтервалу QTc.



Булевертид

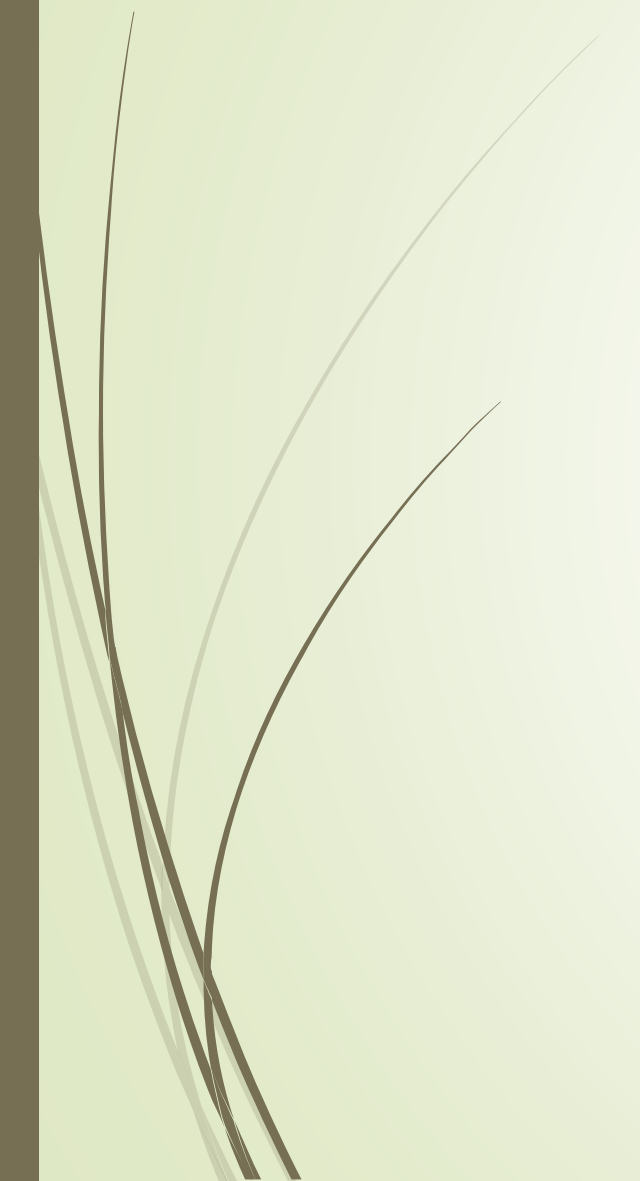
Новий ЛЗ для лікування ХГД булевертид є інгібітором входу вірусу, що селективно блокує NTCP рецептор (натрій-таурохолатний котранспортуєчий поліпептид) на мембрані гепатоцитів, перешкоджаючи проникненню вірусів гепатиту В і D. Препарат є ключовим етіотропним засобом лікування хронічного гепатиту D, демонструючи у рандомізованих та реєстраційних дослідженнях достовірне зниження рівня HDV-RNA (≥ 2 log або недетектованість) у поєднанні з біохімічною відповіддю (нормалізація ALT).

При аналізі даних бази HEP Drug Interactions нами встановлено, що комбінація булевертиду та БПН безпечна (зелена зона) при проведенні бупренорфінової програми.



ВИСНОВКИ

1. Нуклеозидні аналоги (ентекавір, тенофовіру дизопроксилу фумарат, тенофовіру алафенамід) та булевертид є фармакокінетично сумісними з бупренорфіном і не потребують корекції дози при комбінованому застосуванні.
2. Бупренорфін характеризується більш сприятливим профілем лікарських взаємодій бупренорфіну порівняно з метадоном, зокрема відсутністю клінічно значущого підвищення експозиції при застосуванні пегінтерферонів, що знижує ризик токсичності.
3. Інтегроване застосування бупренорфінової замісної терапії та протівірусного лікування HBV/HDV є безпечним і доцільним, однак потребує індивідуалізації терапії та клінічного моніторингу з урахуванням супутньої фармакотерапії.



Дякую за увагу!