

М. О. Овчаренко, Л. Л. Пінський, Є. Ю. Вербицький, В. Р. Монаєнко

**КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА СУМІСНІСТЬ МЕТАДОНУ
ТА ПРОТИВІРУСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ**

М. О. Ovcharenko, L. L. Pinskyi, Ye. Yu. Verbytskyi, V. R. Monayenko

**CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL COMPATIBILITY OF METHADONE AND ANTIVIRAL AGENTS
FOR THE TREATMENT OF VIRAL HEPATITIS**

Ключові слова: *прямі проти-
вірусні препарати; метадон; клі-
ніко-фармакологічна сумісність;
хронічний гепатит С; хронічний
гепатит В*

Keywords: *Direct-Acting Anti-
viral Agents; methadone; drug
compatibility; chronic hepatitis C;
chronic hepatitis B*

Мета дослідження — визначення клініко-фармакологічної сумісності метадону та сучасних прямих противірусних лікарських засобів (ППЛЗ) під час лікування хронічних вірусних гепатитів у пацієнтів із опіоїдною залежністю. Замісна терапія метадонем є ефективним методом зниження поширеності ВІЛ/СНІД, однак ризик інфікування вірусними гепатитами серед наркозалежних перевищує 80 %, що зумовлює потребу поєднаного лікування. У роботі використано бібліосемантичний, аналітичний, статистичний та графічний методи, а також протоколи сертифікованих баз даних DrugBank і Hep Drug Interactions. Встановлено, що ентекавір, тенофовіру дизопроксилу фумарат (ТДФ) і тенофовіру алафенамід (ТАФ) не взаємодіють із системою CYP450 та сумісні з метадонем, забезпечуючи безпечне лікування хронічних вірусних гепатитів (ХВГ). Прямі противірусні препарати проти вірусу гепатиту С (HCV) — софосбувір/велпатасвір, глекапревір/пібрентасвір — також не впливають на фармакокінетику метадону та їх можна застосовувати у програмах замісної терапії. Натомість пегінтерферони α -2a та α -2b підвищують концентрацію метадону на 10—15 %, у поодиноких випадках — до 100 %, що зумовлює ризик токсичності та кардіальних ускладнень (QT-подовження, *torsades de pointes*). Урсодезоксихолева кислота теоретично здатна індукувати CYP3A4 і впливати на абсорбцію метадону, однак клінічна значущість цього потребує подальших досліджень. Отже, більшість сучасних ППЛЗ можна безпечно призначати на тлі метадонової терапії, проте інтерферони потребують ретельного моніторингу та можливої корекції дози.

The aim of this study was to determine the clinical and pharmacological compatibility of methadone with modern direct antiviral agents (DAAs) in the treatment of chronic viral hepatitis in patients with opioid dependence. Methadone maintenance therapy is an effective approach to reducing the prevalence of HIV/AIDS; however, the risk of hepatitis virus infection among drug-dependent individuals exceeds 80 %, necessitating combined treatment. Biblise semantic, analytical, statistical, and graphical methods were used, along with certified protocols from DrugBank and Hep Drug Interactions databases. It was established that entecavir, tenofovir disoproxil fumarate (TDF), and tenofovir alafenamide (TAF) do not interact with the CYP450 system and are compatible with methadone, ensuring safe therapy of hepatitis B virus (HBV). Direct-acting antivirals against hepatitis C virus (HCV) — sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir — likewise do not affect methadone pharmacokinetics and can be administered within opioid substitution programs. In contrast, peginterferons α -2a and α -2b increase serum methadone concentrations by 10—15 %, and in rare cases up to 100 %, leading to potential toxicity and cardiac complications (QT prolongation, *torsades de pointes*). Ursodeoxycholic acid may theoretically induce CYP3A4 and alter methadone absorption, although the clinical relevance remains uncertain. Thus, most current DAAs can be safely co-administered with methadone, while interferon-based therapy requires careful monitoring and possible dose adjustment.

HCV-інфекція зберігає глобальне значення серед людей, які вживають опіоїди, особливо для наркозалежних пацієнтів. Незважаючи на наявність ефективних прямих противірусних лікарських засобів (ППЛЗ), залишаються серйозні виклики: реінфекції, недоохоплення діагностикою, поведінкові ризики, специфічні клінічні ситуації (вагітність, ув'язнення) [1; 2].

Всесвітня організація охорони здоров'я визначила елімінацію HCV як ключову ціль громадського здоров'я до 2030 року. Головним проривом стали ППЛЗ, які демонструють понад 95 % ефективність із надійним профілем безпеки. Проте парентеральний шлях передачі інфекції залишається основним, особливо серед груп високого ризику, як-от особи,

що вживають ін'єкційні наркотики, ув'язнені, особи, які зазнали небезпечних медичних маніпуляцій, та медичні працівники [3]. Ідентифікація, моніторинг та надання цілеспрямованих інтервенцій для цих груп є вирішальними для переривання ланцюга передачі інфекції та зменшення тягаря хронічних захворювань печінки.

Національна програма елімінації HCV у Грузії дала змогу суттєво знизити загальну поширеність, однак проблема повторного інфікування серед наркозалежних пацієнтів залишається гострою. У дослідженні 462 осіб, які вже отримали лікування, реінфекція підтверджена у 13 %. Найбільший ризик спостерігався у молоді (18—24 роки, до 33,3 %), а також у тих, хто практикував публічні ін'єкції і щоденне введення опіоїдів. Ці дані підкреслюють, що без інтегрованих програм

замісної терапії, освітніх заходів неможливо досягти довгострокової елімінації [4].

Важливим джерелом розповсюдження вірусних гепатитів є пенітенціарна система. Інформація з Harm Reduction Journal підкреслює важливість міжсекторальної координації у програмах для наркозалежних пацієнтів та серед ув'язнених. Автори наголошують, що окрім медичних заходів (скринінг, замісна терапія ППЛЗ), потрібні інтегровані соціальні служби, культурно адаптовані підходи, участь громад і подолання структурних бар'єрів. Пріоритетом має стати не лише лікування, а й справедливий доступ до профілактики та медичних послуг для найбільш уразливих груп [5].

Діагностика HCV серед наркозалежних пацієнтів часто ускладнена бар'єрами доступу. Дослідження у США підтвердило високу точність «тестів на місці надання допомоги» для HCV RNA з капілярної крові: чутливість 94 %, специфічність 100 %. Методика дає змогу проводити тестування у спільнотах та клініках, навіть за допомогою немедичного персоналу. Це суттєво скорочує «шлях пацієнта» від тесту до лікування й надзвичайно важливо для груп із високим ризиком повторних інфекцій [6].

Замісна терапія наркозалежних пацієнтів суттєво знижує поширення ВІЛ, але ризик HCV у цих пацієнтів залишається високим. Китайські дослідники застосували алгоритми машинного навчання для прогнозування сероконверсії, інтегрувавши поведінкові, демографічні та клінічні фактори. Це дає змогу виокремлювати групи підвищеного ризику та своєчасно проводити профілактичні інтервенції. Такий підхід поєднує класичну наркологію та сучасні цифрові технології [7].

Впровадження штучного інтелекту може покращити діагностичні та прогностичні можливості у лікуванні пацієнтів із коморбідним вірусним ураженням печінки та наркотичною залежністю. Опіоїдна криза в США супроводжується наростанням HCV-інфекцій, з яких істотна частка залишається невиявленою. Розроблений алгоритм машинного навчання дає змогу визначати осіб із найбільшим ризиком інфікування для таргетованого тестування. Це підвищує ефективність скринінгових програм і допомагає оптимально розподіляти ресурси [8].

Зростання поширеності наркозалежності зумовлює розробку стандартів замісної метадонової терапії для різних груп пацієнтів. Дослідження 191 вагітної жінки з опіоїдною залежністю показало, що наявність HCV-інфекції не впливає на стабільну дозу метадоноу. Середній показник Fib-4 був низьким, тяжкого фіброзу не виявлено. Жодної кореляції між вірусним навантаженням і потребою у зміні дози не зафіксовано. Отже, рутинна корекція дози метадоноу при HCV не потрібна, окрім випадків тяжкого ураження печінки [9].

Когортне дослідження понад 3400 пацієнтів, яким призначено лікування опіоїдними агоністами, показало, що HCV-серопозитивні частіше відвідували відділення невідкладної допомоги та госпіталізувалися через опіоїд-асоційовані ускладнення. Однак у багатофакторному аналізі саме ін'єкційна поведінка, а не серостатус, була ключовим предиктором.

Це підтверджує, що HCV є індикатором ризикового вживання, а профілактика повинна концентруватися на зміні поведінки [10].

Сучасні виклики пов'язані з надзвичайно токсичним нелегальним ринком фентанілу та його аналогів. У канадському дослідженні були проаналізовані ризики припинення лікування та смертності при різних стратегіях підтримувальних доз метадоноу, бупренорфіну/налоксону. Різні варіанти проведення замісної терапії при коморбідних станах потребують нових досліджень щодо сумісності метадоноу із токсичними факторами та лікарськими речовинами [11].

Метадон є синтетичним опіоїдом тривалої дії, повним агоністом μ -опіоїдних рецепторів із додатковим антагонізмом NMDA-рецепторів, що зумовлює його ефективність при хронічному та нейропатичному болю [12].

Цей лікарський засіб (ЛЗ) схвалений при помірному та сильному болю, резистентному до неопіоїдів, а також для медикаментозного лікування опіоїдної залежності [13].

Цей ЛЗ використовується у детоксикації та підтримувальній терапії, знижує інтенсивність абстинентного синдрому в програмах замісної терапії та зменшує смертність пацієнтів. Початкові дози при замісній терапії становлять 10—30 мг/добу з максимальною добовою дозою в перший день 40 мг; підтримувальні — 60—120 мг/добу. Пероральна біодоступність — висока, період напіввиведення — варіабельний (8—60 год), метаболізується переважно CYP3A4/2B6, що створює ризик серйозних лікарських взаємодій [14].

Як і у випадку з іншими опіоїдними препаратами, типові побічні ефекти метадоноу зумовлені надмірною активністю опіоїдних рецепторів, включаючи пітливість або припливи, свербіж, нудоту, сухість у роті, запори, седативний ефект, млявість, пригнічення дихання, недостатність надниркових залоз, гіпотензію та гіпергідроз [15; 16].

Серед серйозних ускладнень приймання метадоноу є пригнічення дихання, подовження QTc та *torsades de pointes*, гіпоглікемія, ортостатична гіпотензія, надниркова недостатність. У разі призначення метадоноу потрібен ретельний моніторинг ЕКГ (базовий вимір, на 30-й день, далі щороку), контроль за ознаками токсичності та зловживанням, а також участь міждисциплінарної команди (лікарі-психіатри, фармацевти, соціальні працівники). Правильне дозування й системний моніторинг критично важливі через вузький терапевтичний індекс [17—19].

Ризики, пов'язані з одночасним застосуванням метадоноу та бензодіазепінів, інших депресантів ЦНС, як-от алкоголь, може призвести до значної седації, пригнічення дихання, коми та навіть летального результату. Одночасне призначення метадоноу та бензодіазепінів або депресантів ЦНС слід застерігати у випадках, коли альтернативні варіанти лікування є недостатніми. Крім того, доцільно знизити дозування та тривалість приймання до потрібного мінімуму та ретельно спостерігати за пацієнтами щодо ознак седації та пригнічення дихання [20].

Супутнє застосування метадону з інгібіторами CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 або CYP2D6 може підвищувати концентрації метадону в плазмі, що потенційно може призвести до фатального пригнічення дихання. Припинення одночасного застосування індукторів CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 або CYP2C9 може підвищити концентрацію метадону. Тому доцільно розглянути можливість зниження дози у разі заміни супутніх препаратів, які потенційно можуть підвищити рівень метадону. Зокрема, поліморфізми CYP2B6 можуть впливати на концентрацію метадону в плазмі [21].

До препаратів, що можуть посилювати ефекти метадону, слід віднести ципрофлоксацин, бензодіазепіни, алкоголь, флуконазол, циметидин, флуоксетин, а також ЛЗ, що підлучують сечу [22; 23].

Препарати, що можуть зменшувати ефекти метадону та спровокувати симптоми відміни, це: ефавіренц, фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, засоби, що підкислюють сечу, та рифампіцин [24; 25].

З огляду на те, що поширеність вірусних гепатитів серед опіоїдних наркозалежних пацієнтів перевищує 80 %, та нагальну потребу призначення їм ППЛЗ, важливим є аналіз сумісності цих препаратів із метадоном під час проведення замісної терапії.

В роботі були використані бібліосемантичний, аналітичний, графічний, статистичний методи, техно-

логії 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 метадоном у лікуванні вірусних гепатитів В і С на фоні замісної терапії.

Завдання дослідження.

1. Проаналізувати потенційно небезпечні комбінації софосбувіру (СОФ), велпатасвіру (ВП), глекапревіру (ГП), пібрентасвіру (ПБ) із метадоном у наркозалежних хворих із хронічним гепатитом С (ХГС).

2. Визначити клініко-фармакологічну сумісність ентекавіру (ЕНТ), тенофовіру дизопроксилу фумарату (ТДФ), тенофовіру алафенаміду (ТАФ) із метадоном у лікуванні хронічного гепатиту С.

3. Проаналізувати можливість призначення інтерферонів у хворих на хронічний гепатит D під час проведення замісної метадонової терапії.

В результаті аналізу датованих протоколів сертифікованих баз даних «Drug Bank» і «Hep Drug Interactions» ми встановили, що під час проведення метадонової замісної терапії наркозалежних хворих із хронічним гепатитом В (ХГВ) призначення ентекавіру разом із метадоном допустимо. Цей лікарський засіб не впливає на фармакокінетику та фармакодинаміку метадону, тому що ЕНТ не є ані активатором, ані інгібітором активності ізоферментів CYP2D6, CYP3A4 цитохромоксидази Р-450 (рис. 1).

www.hepatology-druginteractions.org


Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 11 September 2025

Hepatology Treatment	Co-medications
Entecavir	Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown. Please note that some co-medications with a green classification may require dose adjustment due to hepatic impairment.

For full details of all interactions, see www.hepatology-druginteractions.org.

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Entecavir + Methadone

Рис. 1. Протокол взаємодії ентекавіру та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HEP Drug Interactions (<https://www.hep-druginteractions.org/checker>)

Також одним із стандартів прямої противірусної терапії при ХГВ є призначення тенофовіру дизопроксилу фумарату, який ефективно елімінує HBV-вірус, в тому числі у наркозалежних пацієнтів. Під час ана-

лізу даних бази HEP Drug Interactions встановлено, що ця комбінація ЛЗ безпечна та може бути корисною для лікування ХГВ з одночасним проведенням метадонової програми (рис. 2).

www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 11 September 2025

Hepatology Treatment	Co-medications
Tenofovir-DL (HBV)	Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown. Please note that some co-medications with a green classification may require dose adjustment due to hepatic impairment.

For full details of all interactions, see www.hepatology-druginteractions.org.

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Tenofovir-DL (HBV) + Methadone

Рис. 2. Протокол взаємодії тенофовіру дизопроксилу фумарату та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HEP Drug Interactions

Сучасним засобом лікування також є тенофовір алафенамід, який має доведений клініко-лабораторний ефект згідно з сучасними європейськими гайдлайнами щодо віруселімінації HBV. Оцінюючи взає-

модію цього препарату із метадонам, ми встановили, що протипоказань до використання цієї комбінації немає. ТАФ не справляє впливу на концентрацію метадону та інші фармакокінетичні показники (рис. 3).

www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 11 September 2025

Hepatology Treatment	Co-medications
Tenofovir alafenamide	Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown. Please note that some co-medications with a green classification may require dose adjustment due to hepatic impairment.

For full details of all interactions, see www.hepatology-druginteractions.org.

Description of the interactions

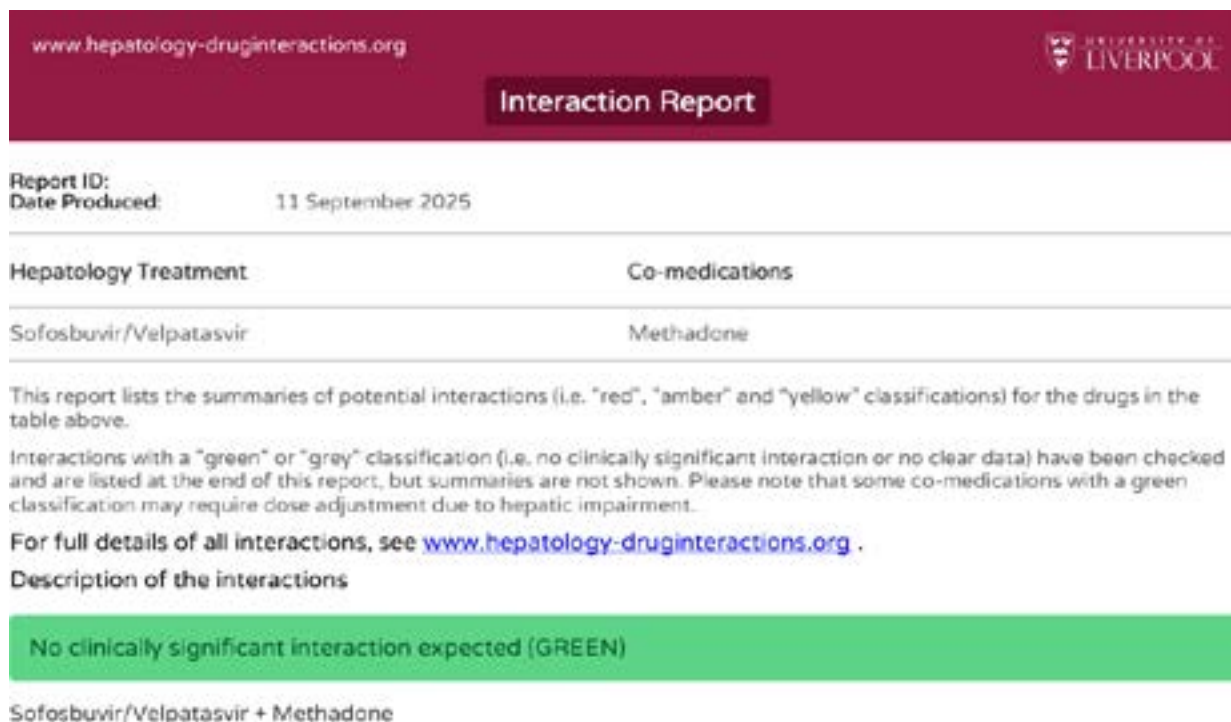
No clinically significant interaction expected (GREEN)

Tenofovir alafenamide + Methadone

Рис. 3. Протокол взаємодії тенофовіру алафенаміду та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HEP Drug Interactions

Аналізуючи можливості проведення протівірусної терапії при ХГС на фоні замісної терапії, ми проаналізували потенційно небезпечну взаємодію софосбувіру/велпатасвіру з метадонном. Під час аналізу протоколу визначено, що призначення цієї комбінації з високою ймовірністю буде безпечним у поєднанні із метадонном та може бути використано в клінічній практиці (рис. 4).

Інший варіант лікування ХГС включає глекапревір та пібрентасвір, при якому допускається лікування протягом 8 тижнів у наявних пацієнтів. Аналізуючи сумісність цієї протівірусної терапії з метадонном, ми встановили, що наркозалежним хворим, які перебувають на замісній терапії, у разі виявлення ХГС допустимо призначення цієї комбінації (рис. 5).



www.hepatology-druginteractions.org

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 11 September 2025

Hepatology Treatment	Co-medications
Sofosbuvir/Velpatasvir	Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown. Please note that some co-medications with a green classification may require dose adjustment due to hepatic impairment.

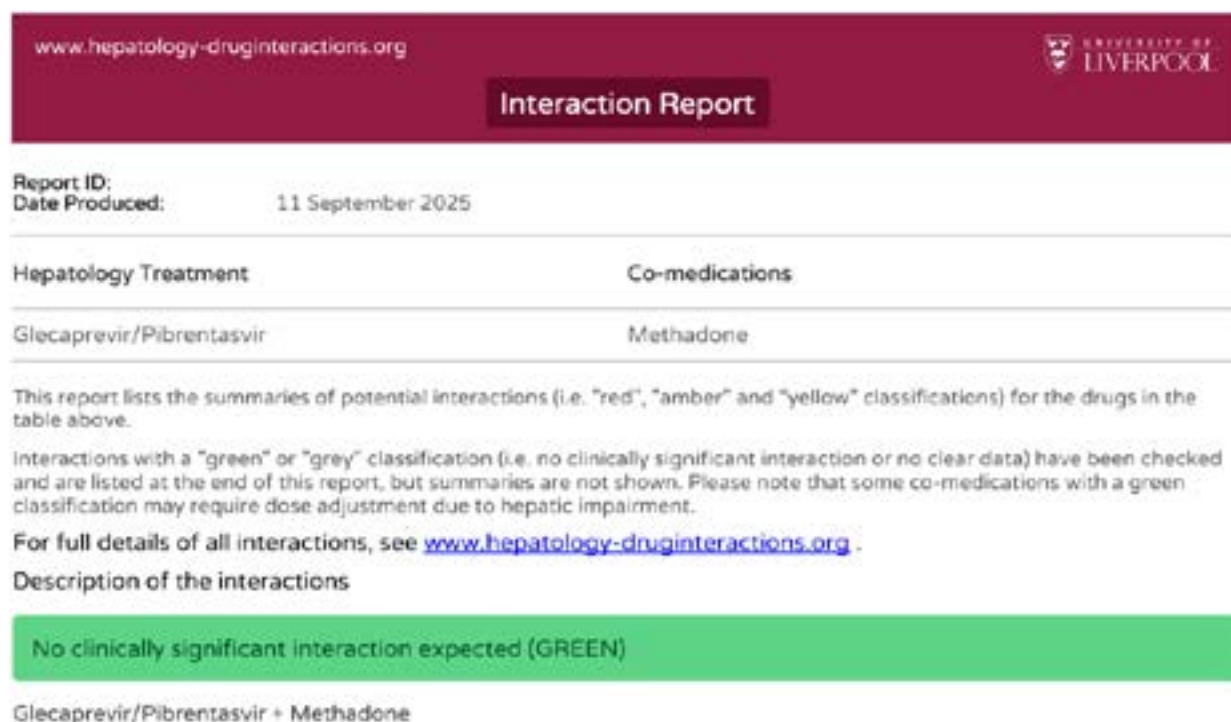
For full details of all interactions, see www.hepatology-druginteractions.org.

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Sofosbuvir/Velpatasvir + Methadone

Рис. 4. Протокол взаємодії комбінації софосбувіру/велпатасвіру та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HEP Drug Interactions



www.hepatology-druginteractions.org

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 11 September 2025

Hepatology Treatment	Co-medications
Glecaprevir/Pibrentasvir	Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown. Please note that some co-medications with a green classification may require dose adjustment due to hepatic impairment.

For full details of all interactions, see www.hepatology-druginteractions.org.

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Glecaprevir/Pibrentasvir + Methadone

Рис. 5. Протокол взаємодії комбінації глекапревіру та пібрентасвіру з метадонном за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HEP Drug Interactions

Після впровадження прямих противірусних ЛЗ роль інтерферонів у лікуванні вірусних гепатитів В і С суттєво зменшилась, зберігаючи свою значущість при віруселімінації гепатиту D. Аналізуючи сумісність метадону із пегінтерфероном альфа-2а ми виявили, що призначення цієї комбінації може спровокувати збільшення сироваткової концентрації метадону із появою побічних реакцій. Зокрема, у разі супутнього застосування пегінтерферону альфа-2а

(180 мкг один раз на тиждень протягом чотирьох тижнів) та метадону у дозі 30—150 мг у 24 пацієнтів з ХГС виявлено збільшення концентрації метадону в сироватці крові хворих на 10—15 %. Отже, хворих із ХГС, які перебувають на замісній терапії, слід контролювати щодо ознак та симптомів токсичності метадону. У пацієнтів, які приймають високі дози метадону, слід враховувати ризик подовження інтервалу QT із кардіологічними ускладненнями [26] (рис. 6).

www.hepatology-druginteractions.org

Interaction Report

Report ID: 11 September 2025

Hepatology Treatment	Co-medications
Peginterferon alfa-2a	Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown. Please note that some co-medications with a green classification may require dose adjustment due to hepatic impairment.

For full details of all interactions, see www.hepatology-druginteractions.org.

Description of the interactions

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

Peginterferon alfa-2a + Methadone

Рис. 6. Протокол взаємодії комбінації пегінтерферону альфа-2а з метадоном за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HEP Drug Interactions

Така ж ситуація є у разі одночасного призначення пегінтерферону альфа-2b (1,5 мкг/кг один раз на тиждень протягом чотирьох тижнів) у 18 пацієнтів з ХГС та стабільною підтримувальною терапією метадоном. Треба відзначити, що середня площа під кривою (AUC) метадону протягом лікування збільшилася на 16 %, але у двох пацієнтів збільшилася на 100 %. Практичною рекомендацією у разі призначення пегінтерферону альфа-2b та метадону є ретельний моніторинг хворих на наявність ознак та симптомів токсичності метадону. Реальною може бути потреба зниження добової дози метадону на фоні противірусного лікування. Для пацієнтів, які приймають високу дозу метадону, слід враховувати високий ризик подовження інтервалу QT [27] (рис. 7).

Важливим фактором, який впливає на фармакокінетику метадону, є те, що він метаболізується в печінці переважно через ізоферменти цитохрому P450 CYP3A4, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 та CYP1A2. Урсодезоксихолева кислота кон'югується з гліцином або таурином у печінці та секретується

в жовч. Дослідження *in vitro* показують, що урсодезоксихолева кислота є індуктором CYP3A4 і теоретично цей гепатопротектор може впливати на всмоктування ліпофільних препаратів, яким є метадон, у разі перорального застосування, через свій вплив на секрецію жовчних кислот. Це може мати клінічне значення у разі застосування вузькотерапевтичних препаратів, як-от метадон [28] (рис. 8).

Результати проведеного аналізу свідчать, що більшість прямих противірусних засобів (софосбувір/велпатасвір, глекапревір/пібрентасвір) та нуклеозидні/нуклеотидні аналоги (ентекавір, ТДФ, ТАФ) є клінічно сумісними з метадоном. Вони не впливають суттєво на метаболізм чи фармакодинаміку метадону, оскільки не є значущими інгібіторами або індукторами CYP-ізоферментів. Це дає змогу проводити замісну терапію одночасно з елімінацією вірусних гепатитів. Найбільші застереження виникають у разі використання інтерферонів (α-2a, α-2b), які можуть підвищувати концентрацію метадону (до 10—15 %, іноді — до 100 %), що підвищує ризик кардіотоксичності та пригнічення дихання.

www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:

Date Produced:

11 September 2025

Hepatology Treatment	Co-medications
Peginterferon alfa-2b	Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown. Please note that some co-medications with a green classification may require dose adjustment due to hepatic impairment.

For full details of all interactions, see www.hepatology-druginteractions.org.

Description of the interactions

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

Peginterferon alfa-2b + Methadone

Рис. 7. Протокол взаємодії комбінації пегінтерферону альфа-2b із метадонам за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HEP Drug Interactions

www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:

Date Produced:

11 September 2025

Hepatology Treatment	Co-medications
Ursodeoxycholic acid	Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above.

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown. Please note that some co-medications with a green classification may require dose adjustment due to hepatic impairment.

For full details of all interactions, see www.hepatology-druginteractions.org.

Description of the interactions

Potential weak interaction - additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required (YELLOW)

Ursodeoxycholic acid + Methadone

Рис. 8. Протокол взаємодії комбінації урсодезоксихолевої кислоти з метадонам за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HEP Drug Interactions

Важливим є також вплив урсодезоксихолевої кислоти як потенційного індуктора CYP3A4, хоча клінічна значущість цього залишається дискусійною. З огляду на вузький терапевтичний індекс метадону, потрібен моніторинг ЕКГ та клінічних ознак токсичності при комбінованій терапії.

Отримані дані підтверджують безпечність поєднання сучасних ППЛЗ і метадону, що відкриває перспективи інтегрованого лікування наркозалежних хворих із HBV/HCV. Це надзвичайно важливо для підвищення прихильності та зниження ризику повторних інфекцій у вразливих групах. Інтерферонова терапія, яка зберігає значення при HDV, потребує ретельного нагляду через підвищення рівнів метадону, особливо у пацієнтів із високими дозами та супутньою кардіопатологією. Практичні рекомендації включають індивідуальну корекцію дозування, регулярний контроль ЕКГ, залучення мультидисциплінарної команди та використання спеціалізованих баз даних взаємодій (Her Drug Interactions, DrugBank). Треба враховувати додаткові ризики поєднання з алкоголем, бензодіазепінами, інгібіторами CYP3A4, що може підсилювати токсичність. Інтеграція фармакологічного супроводу із соціальними програмами знижує ймовірність реінфекції та покращує прогноз лікування.

Проведене дослідження дало змогу дійти таких висновків.

1. Ентекавір, ТДФ, ТАФ, а також комбінації софосбувір/велпатасвір і глекапревір/пібрентасвір є клінічно безпечними для застосування з метадоном.

2. Інтерферони (α -2a, α -2b) підвищують ризик токсичності метадону, що потребує моніторингу та можливої корекції дози.

3. Урсодезоксихолева кислота теоретично може змінювати фармакокінетику метадону, проте клінічна значущість цього потребує подальших досліджень.

4. Інтегроване використання ППЛЗ та замісної терапії метадоном є ключем до успішної елімінації HCV/HBV у наркозалежних групах.

Список літератури / References

1. Наркологія: актуальні питання / [Мишиєв В. Д., Сосін І. К., Овчаренко О. А., Ершова О. А.]. Львів : Медицина світу, 2010. 277 с. Mishyiev V. D., Sosin I. K., Ovcharenko M. O., Yershova O. A. [Narcology: current issues]. Lviv: World Medicine, 2010. 277 p. (In Ukrainian).

2. Овчаренко М. О. Результати дисперсійного, дискримінантного та кластерного аналізу в оцінці впливу активності коморбідного хронічного гепатиту С на біохімічні показники сироватки крові у хворих на опіоїдну залежність // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2011. Т. 6, № 1. С. 203—209. Ovcharenko M. O. Results of variance, discriminant and cluster analysis in assessing the influence of comorbid chronic hepatitis C activity on biochemical parameters of blood serum in patients with opioid dependence [Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine]. 2011;6(1):203-209. (In Ukrainian).

3. Toma D, Anghel L, Patraş D, Ciubară A. Hepatitis C virus: epidemiological challenges and global strategies for elimination. *Viruses*. 2025;17(8):1069. doi:10.3390/v17081069

4. Shengelaia L, Anderson EJ, Butsashvili M, Gulbiani L, Kanchelashvili G, Dehovitz J, et al. Hepatitis C virus reinfection among people who inject drugs in the country of Georgia and injection-related risk factors: implications for HCV elimination in the EECA region. *PLoS One*. 2025;20(9):e0330764. doi:10.1371/journal.pone.0330764

5. Yela E, Abiétar DG, Clua-García R. How to eliminate hepatitis C between people who inject drugs in community services and prisons in Catalonia. *Harm Reduction Journal*. 2025;22:133. doi:10.1186/s12954-025-01286-w

6. Miller LS, Rao A, Tunnell K, Wang YF, Parsons R, McLendon K, et al. Independent assessment of a point of care HCV RNA test by laboratory analytical testing and a prospective field study in the U.S. *PLoS One*. 2025;20(7):e0324088. doi:10.1371/journal.pone.0324088

7. Lu X, Yue Q, Jing H, Zhong G, Ning Z, Du J, et al. Machine learning model for predicting hepatitis C seroconversion in methadone maintenance patients in China. *BMJ Public Health*. 2025;3(2):e002290. doi:10.1136/bmjph-2024-002290

8. Jang SC, Lo-Ciganic WH, Hernandez-Con P, Jenjai C, Huang J, Stultz A, et al. Development and validation of a machine learning-based screening algorithm to predict high-risk hepatitis C infection. *Open Forum Infectious Diseases*. 2025;12(8):ofaf496. doi:10.1093/ofid/ofaf496

9. Boudova S, Iyer NS, Tholey DM, Fenkel JM, Boelig RC. The effect of HCV on methadone dose during pregnancy. *Journal of Viral Hepatitis*. 2025;32(9):e70060. doi:10.1111/jvh.70060

10. Guyatt P, Babe G, Gayowsky A, Rosic T, Rodrigues M, Bach P, et al. Impact of hepatitis C serostatus on health service utilization for opioid-related harms among individuals prescribed opioid agonist therapy: a longitudinal prospective cohort study. *Drug and Alcohol Dependence Reports*. 2025;16:100368. doi:10.1016/j.dadr.2025.100368

11. Zanette M, Min JE, Homayra F, Bach P, Socías ME, Bru-neau J, et al. Comparative effectiveness of maintenance doses of opioid agonist treatment among individuals with opioid use disorder: a target trial emulation protocol using a population-based observational study. *BMJ Open*. 2025;15(8):e098439. doi:10.1136/bmjopen-2024-098439

12. Walwyn WM, Miotto KA, Evans CJ. Opioid pharmaceuticals and addiction: the issues, and research directions seeking solutions. *Drug Alcohol Depend*. 2010 May 01;108(3):156-65. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.01.001

13. Toce MS, Chai PR, Burns MM, Boyer EW. Pharmacologic Treatment of Opioid Use Disorder: a Review of Pharmacotherapy, Adjuncts, and Toxicity. *J Med Toxicol*. 2018 Dec;14(4):306-322. doi:10.1007/s13181-018-0685-1

14. Salsitz E, Wiegand T. Pharmacotherapy of Opioid Addiction: "Putting a Real Face on a False Demon". *J Med Toxicol*. 2016 Mar;12(1):58-63. doi:10.1007/s13181-015-0517-5

15. The ASAM National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder: 2020 Focused Update. *J Addict Med*. 2020 Mar/Apr;14(2S Suppl 1):1-91. doi:10.1097/ADM.0000000000000633

16. Hong J, Lee J, Totouom-Tangho H, Dunn NR, Swift RG. Methadone-Induced Hyperhidrosis Treated With Oxybutynin. *J Addict Med*. 2017 May/Jun;11(3):237-238. doi:10.1097/ADM.0000000000000300

17. The ASAM National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder: 2020 Focused Update. *J Addict Med*. 2020 Mar/Apr;14(2S Suppl 1):1-91. doi:10.1097/ADM.0000000000000633

18. Kreek MJ, Reed B, Butelman ER. Current status of opioid addiction treatment and related preclinical research. *Sci Adv*. 2019 Oct;5(10):eaax9140. doi:10.1126/sciadv.aax9140

19. Dowell D, Ragan KR, Jones CM, Baldwin GT, Chou R. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain — United States, 2022. *MMWR Recomm Rep*. 2022 Nov 04;71(3):1-95. doi:10.15585/mmwr.rr7103a1
20. Boon M, van Dorp E, Broens S, Overdyk F. Combining opioids and benzodiazepines: effects on mortality and severe adverse respiratory events. *Ann Palliat Med*. 2020 Mar;9(2):542-557. doi:10.21037/apm.2019.12.09
21. Kharasch ED, Regina KJ, Blood J, Friedel C. Methadone Pharmacogenetics: CYP2B6 Polymorphisms Determine Plasma Concentrations, Clearance, and Metabolism. *Anesthesiology*. 2015 Nov;123(5):1142-53. doi:10.1097/ALN.0000000000000867
22. Boon M, van Dorp E, Broens S, Overdyk F. Combining opioids and benzodiazepines: effects on mortality and severe adverse respiratory events. *Ann Palliat Med*. 2020 Mar;9(2):542-557. doi: 10.21037/apm.2019.12.09
23. Ershad M, Cruz MD, Mostafa A, Mckeever R, Vearrier D, Greenberg MI. Opioid Toxidrome Following Grapefruit Juice Consumption in the Setting of Methadone Maintenance. *J Addict Med*. 2020 Mar/Apr;14(2):172-174. doi:10.1097/ADM.0000000000000535
24. Feng XQ, Zhu LL, Zhou Q. Opioid analgesics-related pharmacokinetic drug interactions: from the perspectives of evidence based on randomized controlled trials and clinical risk management. *J Pain Res*. 2017;10:1225-1239. doi:10.2147/JPR.S138698
25. Perry D, Kirkwood JE, Doroshuk ML, Kelmer M, Kowronyk CS, Ton J, Garrison SR. Opioid agonist therapy for opioid use disorder in primary versus specialty care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025 Sep 8;9(9):CD013672. doi:10.1002/14651858.CD013672.pub2.
26. Sulkowski M, Wright T, Rossi S, Arora S, Lamb M, Wang K, et al. Peginterferon alfa-2a does not alter the pharmacokinetics of methadone in patients with chronic hepatitis C undergoing methadone maintenance therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2005 Mar;77(3):214-24. doi:10.1016/j.clpt.2004.10.001.
27. Gupta SK, Sellers E, Somoza E, Angles L, Kolz K, Cutler DL. The effect of multiple doses of peginterferon alfa-2b on the steady-state pharmacokinetics of methadone in patients with chronic hepatitis C undergoing methadone maintenance therapy. *J Clin Pharmacol*. 2007 May;47(5):604-12. doi:10.1177/0091270007299760
28. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology*. 2002 May;36(3):525-31. doi:10.1053/jhep.2002.36088. PMID:12198659.

Надійшла до редакції 8.09.2025

Відомості про авторів

ОВЧАРЕНКО Микола Олексійович, доктор медичних наук, професор, професор кафедри психіатрії, сімейної та військової медицини Державного закладу «Луганський державний медичний університет» (ДУ «ЛДМУ»), заслужений лікар України, м. Рівне, Україна; <https://orcid.org/0000-0002-7970-7257>; e-mail: lond-ovcharenko@ukr.net

ПІНСЬКИЙ Леонід Леонідович, доктор медичних наук, професор, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, заслужений діяч науки і техніки України; <https://orcid.org/0000-0002-2120-5887>; e-mail: pinskyleonid@gmail.com

ВЕРБИЦЬКИЙ Євген Юрійович, кандидат медичних наук, асистент кафедри психіатрії, сімейної та військової медицини ДУ «ЛДМУ», м. Рівне, Україна; <https://orcid.org/0009-0002-5572-9520>; e-mail: retolerance@gmail.com

МОНАЄНКО Владислав Романович, студент 5 курсу фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; e-mail: uawiseman775@gmail.com

Information about the authors

OVCHARENKO Mykola, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Psychiatry, Family and Military Medicine of the State Establishment "Luhansk State Medical University", Honored Doctor of Ukraine, Rivne, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7970-7257>; e-mail: lond-ovcharenko@ukr.net

PINSKY Leonid, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2120-5887>; e-mail: pinskyleonid@gmail.com

VERBYTSKYI Yevhen, PhD in Medicine, Assistant of the Department of Psychiatry, Family and Military Medicine of the State Establishment "Luhansk State Medical University" Rivne, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0002-5572-9520>; e-mail: retolerance@gmail.com

MONAYENKO Vladyslav, 5th-year student of the Faculty of Pharmacy of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine); e-mail: uawiseman775@gmail.com