

М. О. Овчаренко, Л. Л. Пінський, І. В. Лінський, О. А. Голубовська, Д. В. Щукін, Є. Ю. Вербицький
**КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ОЦІНКА СУМІСНОСТІ МЕТАДОНУ З ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ,
ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬ В ТЕРАПІЇ COVID-19**

М. О. Ovcharenko, L. L. Pinsky, I. V. Linskiy, O. A. Golubovska, D. V. Shchukin, Ye. Yu. Verbytskyi
**CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASSESSMENT OF METHADONE COMPATIBILITY
WITH DRUGS USED IN THE THERAPY OF COVID-19**

Ключові слова: метадон, COVID-19, поліфармація, взаємодія лікарських засобів

Keywords: methadone, COVID-19, polypharmacy, drug interactions

Мета роботи — визначити клініко-фармакологічну сумісність метадону з лікарськими засобами, що застосовують в терапії COVID-19 у пацієнтів, які перебувають на замісній метадонівій терапії (ЗТ). Проведено бібліосемантичний та аналітичний аналіз сертифікованих баз даних DrugBank і Liverpool COVID-19 Drug Interactions із використанням технологій штучного інтелекту (GPT-5). Встановлено, що молнупіравір, фавіпіравір, тоцилізумаб, баріцитиніб, дексаметазон і метилпреднізолон є клінічно сумісними з метадонем. Призначення нірматрелвіру/ритонавіру (Paxlovid) може супроводжуватися зниженням концентрації метадону та симптомами відміни, що потребує корекції дози. Ремдесивір потенційно підвищує ризик подовження QT-інтервалу. Комбінації метадону з макролідами (азитроміцином, кларитроміцином) і фторхінолонами (ципрофлоксацином, левофлоксацином) мають адитивний кардіотоксичний ефект, тому перевагу слід надавати β-лактамам. Отримані результати підкреслюють значення мультидисциплінарного підходу, серійного ЕКГ-моніторингу, контролю електролітів і застосування баз даних взаємодій для безпечного ведення пацієнтів на ЗТ під час поліфармакотерапії COVID-19.

The aim of this study was to assess the clinical and pharmacological compatibility of methadone with drugs used in COVID-19 therapy among patients receiving methadone maintenance treatment (MMT). Bibliosemantic and analytical evaluation of the DrugBank and Liverpool COVID-19 Drug Interactions databases was conducted using artificial intelligence technologies (GPT-5). Molnupiravir, favipiravir, tocilizumab, baricitinib, dexamethasone, and methylprednisolone demonstrated clinical compatibility with methadone. Administration of nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) may decrease methadone exposure and provoke withdrawal symptoms, requiring dose adjustment. Remdesivir poses a potential risk of QT-interval prolongation. Co-administration of methadone with macrolides (azithromycin, clarithromycin) or fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin) may produce additive cardiotoxic effects; β-lactam antibiotics are preferred alternatives. The findings emphasize the importance of a multidisciplinary approach, serial ECG monitoring, electrolyte control, and use of interaction databases for safe management of MMT patients receiving COVID-19 polypharmacotherapy.

Сучасна наркологічна практика стикається з серйозними викликами, пов'язаними з поширенням надзвичайно токсичних речовин нелегального ринку. Були проаналізовані ризики смертності та припинення лікування у пацієнтів, які отримували замісну терапію метадонем за різними схемами підтримувальних доз. Отримані дані підкреслюють, що для хворих із коморбідними станами потрібні додаткові дослідження, спрямовані на з'ясування фармакологічної сумісності метадону з токсичними агентами та іншими лікарськими засобами (ЛЗ) [1].

Метадон є синтетичним опіоїдом, повним агоністом μ-опіоїдних рецепторів із додатковим антагонізмом до NMDA-рецепторів, що зумовлює його ефективність при хронічному та нейропатичному болю [2]. Препарат схвалений для лікування болю середнього та важкого ступеня, резистентного до неопіоїдних анальгетиків, а також для замісної метадонівій терапії (ЗТ) [3].

У клінічній практиці метадон застосовують як у програмах детоксикації, так і для підтримуваль-

ної ЗТ, зменшуючи тяжкість абстинентного синдрому та знижуючи смертність пацієнтів із опіоїдною залежністю. Початкова добова доза внутрішньо становить 10—30 мг (не більше ніж 40 мг у перший день), а підтримувальні дози — 60—120 мг на добу. Препарат характеризується високою пероральною біодоступністю та значною індивідуальною варіабельністю періоду напіввиведення (8—60 годин). Метадон метаболізується переважно із ферментами CYP3A4 і CYP2B6, що зумовлює високий ризик фармакокінетичних взаємодій [4].

Як і інші опіоїди, метадон може викликати побічні реакції, пов'язані з надмірною стимуляцією опіоїдних рецепторів: гіпергідроз або припливи, свербіж, нудоту, сухість слизових, запор, седативний ефект, млявість, пригнічення дихання, гіпотензію, недостатність надниркових залоз [5; 6].

До найбільш серйозних ускладнень належать пригнічення дихального центру, подовження інтервалу QTc із ризиком розвитку поліморфної шлуночкової тахікардії, ортостатичної гіпотензії, надниркової недостатності та гіпоглікемії. У зв'язку з цим терапія метадонем потребує системного моніторингу: ЕКГ перед початком лікування, на 30-й день

та надалі не рідше одного разу на рік, а також регулярної оцінки токсичних ефектів і ознак зловживання. Ключову роль відіграє міждисциплінарний підхід із залученням лікарів, клінічного фармацевта, психіатра та соціального працівника. Через вузьке терапевтичне вікно будь-які помилки в дозуванні можуть мати тяжкі клінічні наслідки [7—9].

Комбінація метадону з бензодіазепінами або іншими депресантами центральної нервової системи суттєво підвищує ризик надмірної седації, пригнічення дихання, коми та летальних випадків. Таке поєднання допустиме лише за відсутності альтернатив, причому треба мінімізувати дози, скоротити тривалість лікування та здійснювати постійне клінічне спостереження за ознаками токсичності метадону [10].

Взаємодія метадону з інгібіторами CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 або CYP2D6 може призвести до зростання його концентрації в плазмі й розвитку небезпечної дихальної депресії. Навпаки, відміна індукторів цих ферментів може також підвищити рівень метадону, що потребує корекції дози. Відомо, що генетичні поліморфізми CYP2B6 здатні суттєво впливати на фармакокінетику препарату [11].

Значна поширеність COVID-19, поліфармація під час його лікування, численні ускладнення в гострому та наслідки у постковідному періодах потребують особливої уваги щодо сумісності ЛЗ, які включені до стандартів лікування цього імунопатологічного захворювання, із метадоном у процесі ЗТ [12; 13].

До засобів, що підсилюють дію метадону, належать ципрофлоксацин, бензодіазепіни, алкоголь, флуконазол, циметидин, флуоксетин, а також препарати, які підлужують сечу [14; 15]. Натомість ефекти метадону можуть зменшувати ефавіренз, фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин і засоби, що підкислюють сечу — вони потенційно спричиняють симптоми відміни [16; 17].

Був проаналізований поєднаний фармакокінетичний (інгібування CYP3A4) та фармакодинамічний вплив (подовження QT) кларитроміцину та метадону, коли підвищується концентрація останнього. Важливими у виникненні цих побічних реакцій є наявність преморбідних факторів — жіноча стать, електролітні порушення, кардіопатії. Отже, призначення кларитроміцину у пацієнтів на метадоні краще уникати; якщо лікування цим антибіотиком неминуче, обов'язковим є базове та серійне проведення ЕКГ, визначення рівня сироваткових електролітів та готовність до зменшення дози метадону [18].

Кардіологічні розлади, які виникають у разі одночасного призначення макролідів (еритро-, кларитро-, азитроміцину) із метадоном, асоціюються з шлуночковими аритміями, подовженням реполяризації, взаємодією з іонними каналами. Якщо пацієнт — на метадоні, потрібно оцінити QTc, концентрацію електролітів, наявність інших QT-подовжувачів, і якщо антибактеріальний спектр дає змогу — краще переходити на β-лактами [19].

Застосування азитроміцину значно зросло в період пандемії COVID-19, оскільки 2020 року, на початку пандемії, з'явилися дослідження щодо можливого пригнічення запалення у разі застосування його комбінації з гідроксихлорохіном. Зокрема, за даними досліджень у США, кількість виписуваних рецептів на азитроміцин збільшилася на 245—300 % у квітні 2020 року проти аналогічного періоду 2019 року [20].

У Європі та Індії спостерігався схожий тренд — до 2—3-кратного збільшення за звітами Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) та національних фармкомітетів. У країнах СНД попит на препарат «злетів» через рекомендації у протоколах лікування. Надалі рандомізовані дослідження (RECOVERY, SOLIDARITY) та метааналізи (Cochrane Review, 2021) не показали користь азитроміцину у лікуванні коронавірусної хвороби 2019, але він і зараз входить до топ-5 найбільш призначуваних антибіотиків у більшості баз даних ЄС, зі зростанням застосування після активної фази COVID-19 [21].

Під час аналізу механізмів подовження QTc та аритмій, які пов'язані з азитроміцином, встановлено, що ризик здебільшого фармакодинамічний, тому критичним стає потенціювання факторів — вік, жіноча стать, гіпокаліємія/гіпомагніємія, хвороби серця, тоді застосування β-лактамів, які не впливають на QT, є безпечним варіантом антибактеріальної терапії. Хоча азитроміцин майже не інгібує CYP, адитивність щодо QT робить комбінацію з метадоном ризиковою. Важливим для пацієнта є базовий та динамічний ЕКГ-моніторинг, корекція електролітів, уникнення поліфармакотерапії з QT-профілем, перевага β-лактамам при рівнозначному спектрі чутливості. Отже, стає зрозумілим чому «клінічно тихий» за фармакокінетикою азитроміцин створює небезпеку у поєднанні з метадоном щодо ризику порушень ритму серця [22].

В одному із клінічних спостережень 57-річний пацієнт на замісній терапії метадоном отримав азитроміцин з приводу пневмонії та у нього розвинулося значуще подовження QTc. Це одна із демонстрацій фармакодинамічного синергізму ризику аритмій за наявності базового QT-чинника метадону та азитроміцину. В таких ситуаціях важливим є скринінгове ЕКГ перед призначенням макролідів, динамічний контроль QTc під час лікування, корекція калію/магнію, уникнення інших QT-подовжувачів. Це спостереження є додатковим аргументом на користь β-лактамів, коли це можливо за спектром дії антибіотиків [23].

У разі призначення азитроміцину абсолютний ризик щодо побічних реакцій для більшості пацієнтів низький, проте суттєво підвищується за наявності супутніх тригерів (QT-подовжувачів на кшталт метадону, електролітних зсувів, кардіальної патології). В реальних клінічних умовах доцільно сортування пацієнтів за кардіальним ризиком, пріоритет альтернатив без QT-профілю (β-лактами) і моніторинг

ЕКГ, якщо макролід все ж потрібен. Для проведення ЗТ це означає «високий поріг» для призначення азитроміцину й активний кардіальний контроль, якщо альтернативи цьому макроліду немає [24].

Також в дослідженні [25] демонструється клінічний випадок, який показує, як додавання азитроміцину до лікування стабільного пацієнта на метадоні призвело до зупинки серця. У пацієнта документовано подовжений QT та відсутність інших явних причин. Це свідчить про те, що комбінація двох QT-чинників є достатньою для тяжких подій, аргументується пріоритет β-лактамів та ЕКГ-нагляд, якщо макролід неминучий на фоні замісної метадонової терапії.

У разі призначення фторхінолонів пацієнтам на ЗТ на підставі непоодиноких кейсів була встановлена фармакодинамічна адитивність щодо QT-ризиків без істотного фармакокінетичного внеску. Є рекомендації щодо уникнення фторхінолонів за наявності альтернатив, особливо на тлі прийому метадонової терапії [26]. При призначенні іншого фторхінолону левофлоксацину на фоні метадонової терапії доцільним є старт метадонової терапії з мінімальних добових доз з проведенням серійних ЕКГ. Ця тактика демонструє керуваність ризику шляхом низького старту дози метадонової терапії, корекції електролітів, можливої зміни антибіотика [27].

Ретроспективний аналіз історій хвороб 31 дорослого, які мали симптоми подовження QT, продемонстрував роль дози метадонової терапії, електролітних зсувів і супутніх QT-подовжувачів (макроліди, фторхінолони). Підкреслюється, що в цій групі пацієнтів необхідно базове та періодичне ЕКГ, активне усунення модифікованих чинників, уважний вибір антибіотиків. Це «правило» є важливим для клінічних рішень, коли постає питання амбулаторних призначень на фоні ЗТ [28].

Під час аналізу потенційно небезпечних побічних реакцій у разі призначення апіксабану та ривароксабану на фоні ЗТ встановлено, що вони зумовлені паралельним лікуванням сильними інгібіторами/індукторами CYP3A4/P-глікопротеїну. Метадон не належить до потужних модифікаторів цих шляхів, тож специфічної фармакокінетичної проблеми від поєднання «метадон + апіксабан/ривароксабан» не очікується. Втім при поліпрагмазії (азоли/макроліди/рифампіцин) експозиція прямих пероральних антикоагулянтів може суттєво змінитися. Тому в процесі ЗТ доцільно ретельно відстежувати клінічні ознаки кровотечі/тромбозу й перевіряти схему на наявність сильних модифікаторів CYP3A4/P-глікопротеїну [29].

Найбільш значущий в фармакокінетиці метадонової терапії є ізофермент цитохрому P-450 CYP2B6. У разі генетично зумовленого зниження активності цього ізоферменту або призначення лікарських засобів-інгібіторів CYP2B6 (флуоксетин, хінідін, аміодарон, циметидин, дилтіазем та інші) може відбутися неконтрольоване збільшення концентрації метадонової терапії, зростання його гепатотоксичного та кардіо-

токсичного ефекту. При генотипі CYP2B6 із високою метаболічною активністю, у разі призначення ЛЗ, які відновлюють активність цього ізоферменту (тоцилізумаб), рідко може відбутися зниження експозиції метадонової терапії із ознаками абстиненції, яка може спровокувати хворого до несанкціонованого медичного вживання наркотичних речовин [30].

В роботі були використані бібліосемантичний, аналітичний, графічний, статистичний метод, технології штучного інтелекту (GPT-5) для аналізу протоколів взаємодії ЛЗ та метадонової терапії в сертифікованих базах даних DrugBank і COVID-19 Drug Interactions.

Мета дослідження: визначити клініко-фармакологічну сумісність ЛЗ, які призначають для лікування ковідної інфекції у наркозалежних хворих під час проведення замісної метадонової терапії.

Завдання дослідження.

1. Проаналізувати потенційно небезпечні комбінації метадонової терапії із етіотропними противірусними ЛЗ для лікування COVID-19.

2. Визначити клініко-фармакологічну сумісність ЛЗ, які призначають для патогенетичного лікування наркозалежних хворих із ковідною інфекцією.

3. Проаналізувати можливість призначення антибіотиків різних груп для лікування пацієнтів, які перебувають на замісній метадонової терапії.

В результаті аналізу датованих протоколів сертифікованих баз даних DrugBank і COVID-19 Drug Interactions встановлено, що у разі проведення замісної метадонової терапії пацієнтам з опіоїдною залежністю комбінації молнупіравіру та метадонової терапії, фавіпіравіру та метадонової терапії мають «зелену» безпечну зону взаємодії ЛЗ (рис. 1, 2).

Під час аналізу комбінації паксловіда (нірма-трелвір/ритонавір), який входить до стандартів надання медичної допомоги у разі лікування COVID-19, із метадоном в базі даних Liverpool COVID-19 Drug Interactions встановлено потенційно небезпечну взаємодію («жовта зона»). Вона зумовлена тим, що у разі застосування ритонавіру в дозі 100—200 мг на день спостерігається помірне або слабе зниження AUC метадонової терапії, що може супроводжуватися симптомами відміни. Це потребує ретельного наркологічного контролю цього противірусного препарату, та у разі зниження концентрації метадонової терапії в крові, появи ознак абстиненції, доцільним буде збільшення добової дози замісної терапії (рис. 3).

Потенційно клінічно значуща взаємодія («помаранчева зона») є у разі призначення ремдесивіру наркозалежним хворим на фоні замісної метадонової терапії. Ремдесивір не впливає на CYP2B6 і має швидкий кліренс, а також, хоча цей препарат пригнічує CYP3A4, він не матиме суттєвого впливу на концентрацію метадонової терапії. Однак, слід бути дуже обережним у разі одночасного прийому метадонової терапії та введення ремдесивіру, тому що обидва препарати мають кардіотоксичний ефект та високий ризик подовження інтервалу QT і розвитку шлуночкових аритмій (рис. 4).



Report ID:
Date Produced: 05 October 2025

Treatment	Co-medications
Molnupiravir	Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above. Drug-drug interactions between Covid drugs are NOT assessed in this report. Interactions with a "green" classification (i.e. no clinically significant interaction) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown. For full details of all interactions, see www.covid19-druginteractions.org.

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Molnupiravir + Methadone

Рис. 1. Протокол взаємодії молнупіравіру та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних COVID-19 Drug Interactions (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>)



Report ID:
Date Produced: 05 October 2025

Treatment	Co-medications
Favipiravir	Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above. Drug-drug interactions between Covid drugs are NOT assessed in this report. Interactions with a "green" classification (i.e. no clinically significant interaction) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown. For full details of all interactions, see www.covid19-druginteractions.org.

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Favipiravir + Methadone

Рис. 2. Протокол взаємодії фавіпіравіру та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних COVID-19 Drug Interactions

www.covid19-druginteractions.org

LIVERPOOL UNIVERSITY

Interaction Report

Report ID:
 Date Produced: 05 October 2025

Treatment	Co-medications
Nirmatrelvir/ritonavir (extended administration; 10 days or longer)	Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above. Drug-drug interactions between Covid drugs are NOT assessed in this report.

Interactions with a "green" classification (i.e. no clinically significant interaction) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.covid19-druginteractions.org.

Description of the interactions

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

Nirmatrelvir/ritonavir (extended administration; 10 days or longer) + Methadone
 Coadministration has not been studied. Methadone is metabolized by CYP2B6 and CYP3A4. Moderate to weak decreases in methadone AUC have been observed with ritonavir used at 100-200 mg daily to boost HIV protease inhibitors. No a priori adjustment of methadone dosage is required but patients should be advised they may experience withdrawal symptoms.

Рис. 3. Протокол взаємодії пакловіда (нірматрелвір/ритонавір) та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних COVID-19 Drug Interactions (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>)

www.covid19-druginteractions.org

LIVERPOOL UNIVERSITY

Interaction Report

Report ID:
 Date Produced: 05 October 2025

Treatment	Co-medications
Remdesivir	Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above. Drug-drug interactions between Covid drugs are NOT assessed in this report.

Interactions with a "green" classification (i.e. no clinically significant interaction) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.covid19-druginteractions.org.

Description of the interactions

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

Remdesivir + Methadone
 Coadministration has not been studied but based on metabolism and clearance a pharmacokinetic interaction is unlikely. Methadone is metabolized by CYP2B6 and CYP3A4. Remdesivir does not affect CYP2B6 and due to its rapid clearance, although remdesivir inhibits CYP3A4 it is unlikely to have a significant effect on methadone. However, caution should be exercised as both drugs have risks of QT prolongation and/or TdP on the CredibleMeds.org website (possible risk for remdesivir; known risk for methadone).

Рис. 4. Протокол взаємодії ремдесевіра та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних COVID-19 Drug Interactions (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>)

Значуще місце в лікуванні тяжких форм COVID-19 займає дексаметазон та метилпреднізолон в малих дозах, які у разі неефективності нестероїдних протизапальних ЛЗ надають можливість знизити інтенсивність «цитокінового шторму», попередити

прогресування хвороби. Під час аналізу сумісності цих лікарських засобів із метадоном встановлено, що значущі несприятливі наслідки в цій клінічній ситуації малоімовірні (рис. 7, 8).

The screenshot shows a report from www.covid19-druginteractions.org with the University of Liverpool logo. The report title is "Interaction Report". It includes the following details:

- Report ID:** [Redacted]
- Date Produced:** 05 October 2025

Treatment	Co-medications
Dexamethasone (low dose; 16 mg or less)	Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above. Drug-drug interactions between Covid drugs are NOT assessed in this report. Interactions with a "green" classification (i.e. no clinically significant interaction) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown. For full details of all interactions, see www.covid19-druginteractions.org.

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Dexamethasone (low dose; 16 mg or less) + Methadone

Рис. 7. Протокол взаємодії дексаметазону та метадоноу за результатами протоколу Ліверпульської бази даних COVID-19 Drug Interactions (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>)

The screenshot shows a report from www.covid19-druginteractions.org with the University of Liverpool logo. The report title is "Interaction Report". It includes the following details:

- Report ID:** [Redacted]
- Date Produced:** 05 October 2025

Treatment	Co-medications
Methylprednisolone (oral or IV)	Methadone

This report lists the summaries of potential interactions (i.e. "red", "amber" and "yellow" classifications) for the drugs in the table above. Drug-drug interactions between Covid drugs are NOT assessed in this report. Interactions with a "green" classification (i.e. no clinically significant interaction) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown. For full details of all interactions, see www.covid19-druginteractions.org.

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Methylprednisolone (oral or IV) + Methadone

Рис. 8. Протокол взаємодії метилпреднізолону та метадоноу за результатами протоколу Ліверпульської бази даних COVID-19 Drug Interactions (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>)

Проведений аналіз баз даних DrugBank та Liverpool COVID-19 Drug Interactions із використанням методів бібліосемантичного, аналітичного та штучного інтелекту (GPT-5) дав змогу ідентифікувати потенційно значущі взаємодії між метадоном та лікарськими засобами, що застосовують при COVID-19. Встановлено, що молнупіравір і фавіпіравір є фармакологічно безпечними, тоді як нірматрелвір/ритонавір (Paxlovid) може знижувати рівні метадоноу й викликати синдром відміни. Ремдесивір, через адитивну кардіотоксичність, потребує моніторингу ЕКГ. Препарати патогенетичної дії — тоцилізумаб, барицитиніб, глюкокортикостероїди — визнані клінічно сумісними. Дослідження підтвердило необхідність мультидисциплінарного підходу, оцінки QT-інтервалу, корекції електролітів і контролю дозування метадоноу у процесі поліфармакотерапії у пацієнтів із COVID-19 та опіоїдною залежністю.

Отримані дані підтверджують, що більшість етіотропних засобів проти COVID-19 (молнупіравір, фавіпіравір) є сумісними з метадоном, тоді як *nirmatrelvir/ritonavir* здатен знижувати його експозицію й провокувати абстиненцію, що потребує тимчасового коригування дози та клінічного нагляду. Ремдесивір і поєднання з макролідами/фторхінолонами підвищують кардіальний ризик через адитивне подовження QT; за рівнозначного спектра чутливості доцільно надавати перевагу β-лактамам. Патогенетичні засоби (тоцилізумаб, барицитиніб, глюкокортикостероїди у малих дозах) загалом безпечні; втім відновлення активності ферментів під дією IL-6-блокади (тоцилізумаб) інколи зменшує рівні метадоноу — важливо виявляти ранні ознаки відміни. Практичний алгоритм включає: базове/серійне ЕКГ, корекцію електролітів, інвентаризацію QT-подовжувачів та використання баз даних сумісності лікарських засобів DDI-ресурсів (Liverpool). Обмеження роботи — залежність від баз даних взаємодій та кейс-репортів — обумовлює потребу у проспективних когортних дослідженнях у пацієнтів на замісній терапії.

Результати проведеного дослідження дали змогу дійти таких висновків.

1. Противірусні лікарські засоби молнупіравір, фавіпіравір, протизапальні — тоцилізумаб, барицитиніб та глюкокортикоїди є клінічно сумісними з метадоном, що дає змогу безпечно проводити замісну терапію під час лікування COVID-19 у пацієнтів з опіоїдною залежністю без ризику фармакокінетичних взаємодій.

2. Комбінації метадоноу з нірматрелвіром/ритонавіром та ремдесивіром потребують клінічного контролю, оскільки можливе зниження експозиції метадоноу або подовження QT-інтервалу; потрібні серійні ЕКГ, моніторинг електролітів і корекція дози.

3. Антибіотики макролідного (азитроміцин, кларитроміцин) та фторхінолонового ряду підвищують ризик аритмій у разі поєднання з метадоном через адитивне подовження QT, тому рекомендовано віддавати перевагу β-лактамам і проводити кардіомоніторинг, якщо неминуче призначення таких комбінацій.

Список літератури / References

- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Ivasiy R, Madden LM, Meteliuk A, Machavariani E, Ahmad B, Zelenev A, et al. The impact of emergency guidance to the COVID-19 pandemic on treatment entry, retention and mortality among patients on methadone in Ukraine. *Addiction*. 2024;119(9):1585-1596. doi:10.1111/add.16565
- López-Castro T, Hoskins K, Winnick A, Eastment S, Nunes EV, Hien D, et al. Loss, liberation, and agency: Patient experiences of methadone treatment at opioid treatment programs during the COVID-19 pandemic. *J Subst Use Addict Treat*. 2024;157:209235. doi:10.1016/j.josat.2023.209235
- 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
- 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

16. 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

17. Perry D, Kirkwood JE, Doroshuk ML, Kelmer M, Korownyk 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

18. Vieweg WVR, Hancox JC, Hasnain M, et al. Clarithromycin, QTc Interval Prolongation and Torsades de Pointes: The Need to Study Case Reports. *Ther Adv Infect Dis.* 2013;1(4):121—138. doi:10.1177/2049936113497203

19. Albert RK, Schuller JL; COPD Clinical Research Network. Macrolide Antibiotics and the Risk of Cardiac Arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(10):1173—1180. doi:10.1164/rccm.201402-0385CI

20. Tsay SV, Bartoces M, Gouin K, Kabbani S, Hicks LA. Antibiotic Prescriptions Associated With COVID-19 Outpatient Visits Among Medicare Beneficiaries, April 2020 to April 2021. *JAMA.* 2022;327(20):2018-2019. doi:10.1001/jama.2022.5471

21. Hancox JC, Hasnain M, Vieweg WVR, Breden Crouse EL, Baranchuk A. Azithromycin, cardiovascular risks, QTc interval prolongation, torsade de pointes, and regulatory issues: A narrative review based on the study of case reports. *Ther Adv Infect Dis.* 2013 Oct;1(5):155-165. doi:10.1177/2049936113501816

22. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet.* 2021 Mar 20;397(10279):1063-1074. doi:10.1016/S0140-6736(21)00461-X

23. Amer S, Hassan S, Shariffi M, Chueca L. QT Interval Prolongation Associated with Azithromycin/Methadone Combination. *West Indian Med J.* 2013;62(8):864—865. doi:10.7727/wimj.2012.162

24. Choi Y, Lim HS, Chung D, Choi JG, Yoon D. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1574806. doi:10.1155/2018/1574806

25. Winton JC, Twilla JD. Sudden Cardiac Arrest in a Patient on Chronic Methadone after the Addition of Azithromycin. *Am J Med Sci.* 2013;345(2):160—162. doi:10.1097/MAJ.0b013e318266e7af

26. Nair MK, Nordin C, O'Neal W. Methadone, QTc Interval Prolongation and Torsade de Pointes: A Case Report. *Addiction.* 2008;103(12):2062—2064. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02390.x

27. Ouchi R, Tanimura R, Ouchi S, et al. A Case with a Trend of QT Interval Prolongation due to the Introduction of Methadone under Concomitant Use of Levofloxacin. *J Pharm Health Care Sci.* 2024;10(1):4. doi:10.1186/s40780-023-00322-w

28. Vieweg WVR, Hasnain M, Hancox JC, et al. Methadone, QTc Interval Prolongation and Torsade de Pointes: Case Reports Offer the Best Understanding of This Problem. *Ther Adv Infect Dis.* 2013;1(5):155—165. doi:10.1177/2049936113501816

29. Ferri N, Corsini A, Bellosta S. Drug-Drug Interactions of Direct Oral Anticoagulants: A Guide for Clinicians. *J Clin Med.* 2022;11(13):3565. doi:10.3390/jcm11133565

30. Robinson KM, Eum S, Desta Z, Tyndale RF, Gaedigk A, Crist RC, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2B6 Genotype and Methadone Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2024;116(4):932—938. doi:10.1002/cpt.3338

Надійшла до редакції 15.10.2025

Відомості про авторів

ОВЧАРЕНКО Микола Олексійович, доктор медичних наук, професор, професор кафедри психіатрії та військової медицини Державного закладу «Луганський державний медичний університет», 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; <https://orcid.org/0000-0002-2120-5887>, e-mail: pinskyleonid@gmail.com

ЛІНСЬКИЙ Ігор Володимирович, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, директор Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П. В. Волошина Національної академії медичних наук України м. Харків, Україна; <https://orcid.org/0000-0001-6129-9315>; e-mail: i_linskiy@inpn.org.ua

ГОЛУБОВСЬКА Ольга Анатоліївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; <http://orcid.org/0000-0003-3455-8718>; e-mail: ogolubovska@gmail.com

ЩУКІН Дмитро Володимирович, доктор медичних наук, професор кафедри урології, андрології та нефрології імені професора А. Г. Подреза Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна; <https://orcid.org/0000-0002-2335-6101>; e-mail: shukindv@gmail.com

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

Information about the authors:

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

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

LINSKIY Igor, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the National Medical Academy of Sciences of Ukraine, Director of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6129-9315>; e-mail: i_linskiy@inpn.org.ua

HOLUBOVSKA Olha, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0003-3455-8718>; e-mail: ogolubovska@gmail.com

SHCHUKIN Dmytro, Doctor of Medical Sciences, Professor of the A. G. Podriez Department of Urology, Andrology and Nephrology of the Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2335-6101>; e-mail: shukindv@gmail.com

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