

*М. О. Овчаренко, О. А. Голубовська, В. С. Потаскалова, Д. В. Щукін, Л. Л. Пінський*

## КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА СУМІСНІСТЬ БУПРЕНОРФІНУ ІЗ ПРОТИВІРУСНИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В ТА D ПРИ ОПІОЇДНІЙ ЗАЛЕЖНОСТІ

*М. О. Ovcharenko, O. A. Holubovska, V. S. Potaskalova, D. V. Shchukin, L. L. Pinsky*

### CLINICAL-PHARMACOLOGICAL COMPATIBILITY OF BUPRENORPHINE WITH ANTIVIRAL DRUGS FOR THE TREATMENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND D IN PATIENTS WITH OPIOID ADDICTION

**Ключові слова:** бупренорфін; хронічний гепатит В; гепатит D; протівірусні препарати; лікарські взаємодії; фармакокінетика

**Keywords:** buprenorphine; chronic hepatitis B; hepatitis D; antiviral drugs; drug interactions; pharmacokinetics

Метою дослідження є визначення клініко-фармакологічної сумісності бупренорфін з протівірусними лікарськими засобами в лікуванні хронічних вірусних гепатитів В і D у пацієнтів із опіоїдною залежністю. У нашому дослідженні використано бібліосемантичний, аналітичний і порівняльний методи з аналізом даних доказової медицини, а також протоколів взаємодії лікарських засобів сертифікованих баз DrugBank і Hep Drug Interactions. Встановлено, що нуклеозидні аналоги (ентекавір, тенофовіру дизопроксилу фумарат, тенофовіру алафенамід), ламівудін та булевертид є фармакокінетично сумісними з бупренорфіном і не впливають на його метаболізм через систему CYP450. Комбінації оцінено як безпечні та такі, що не потребують рутинної корекції дози. Пегінтерферони також не демонструють клінічно значущих взаємодій із бупренорфіном. Водночас для метадону описано підвищення експозиції у разі застосування пегінтерферонів, що підкреслює переваги бупренорфін. Отже, бупренорфін має сприятливий профіль лікарських взаємодій і його можна безпечно застосовувати у складі комплексної терапії пацієнтів з вірусними гепатитами В і D та опіоїдною залежністю. Поєднання замісної терапії та протівірусного лікування є клінічно доцільним та потребує індивідуалізованого підходу й моніторингу.

The aim of the study is to determine the clinical and pharmacological compatibility of buprenorphine with antiviral drugs in the treatment of chronic viral hepatitis B and D in patients with opioid dependence. The work used bibliosemantic, analytical and comparative methods with the analysis of evidence-based medicine data, as well as drug interaction protocols from the certified databases "DrugBank" and "Hep Drug Interactions". It was found that nucleoside analogues (entecavir, tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamide), lamivudine and bulevirtide are pharmacokinetically compatible with buprenorphine and do not affect its metabolism through the CYP450 system. The combinations are assessed as safe and do not require routine dose adjustment. Peginterferons also do not demonstrate clinically significant interactions with buprenorphine. At the same time, an increase in methadone exposure has been described with peginterferons, which emphasizes the advantages of buprenorphine. Thus, buprenorphine has a favorable drug interaction profile and can be safely used as part of complex therapy of chronic viral hepatitis B and D in patients with opioid dependence. Integration of substitution therapy and antiviral treatment is clinically appropriate and requires an individualized approach and monitoring.

Наркотична залежність, передусім опіоїдна, 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 опіоїдної залежності зростає. Зокрема, 2021 року у світі реєстрували близько 1,94 млн нових випадків та майже 100 тис. смертей, пов'язаних саме з розладом внаслідок вживання опіоїдів. Ін'єкційне вживання наркотиків є ключовим механізмом підтримки епідемій парентеральних гепатитів [1—3].

Хронічна HBV-інфекція залишається однією з провідних причин цирозу, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми. Найновіші глобальні оцінки показують, що 2022 року у світі з хронічним гепатитом В (ХГВ) жили приблизно 254 млн осіб, а хро-

нічна інфекція вірусами HBV і HCV разом зумовлювала близько 1,3 млн смертей на рік. Хронічний гепатит В має велику популяційну поширеність, є хворобою з тривалим безсимптомним перебігом, тому у значної частини пацієнтів його верифікують вже на стадії фіброзу, цирозу або онкологічних ускладнень [4; 5].

Гепатит D (спричинений вірусом HDV) має набагато меншу абсолютну поширеність, проте він асоціюється з агресивним перебігом серед усіх хронічних вірусних гепатитів. Систематичні огляди та метааналізи демонструють, що серед HBsAg-позитивних осіб глобальна поширеність вірусного гепатиту D становить близько 4,5 %, а в окремих клінічних і високоризикових популяціях — значно вища. Особливо важливо, що інфікування HDV частіше виявляють в осіб, які вживають ін'єкційні наркотики, а також у пацієнтів з ВІЛ або гепатитом С. Отже, саме HDV робить внесок у значну частку HBV-асоційованого цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. У наркозалежних хворих, особливо з ХГВ, проблема HDV інфекції є важливою

та має розглядатися як обов'язковий компонент етіологічної верифікації хронічної патології печінки [6; 7].

Серед людей, які вживають ін'єкційні наркотики, тягар вірусних гепатитів суттєво перевищує популяційний. За глобальними систематичними оглядами, HBsAg-позитивність у наркозалежних хворих оцінювали близько 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 [8]. Це робить наркозалежних хворих пріоритетною групою для скринінгу, вакцинації проти HBV, лабораторного моніторингу та протівірусного лікування.

Для України епідеміологічні дані суттєво уточнили реальний масштаб проблеми. У національному дослідженні 2021 року зважена поширеність HBsAg у загальній популяції становила близько 0,9 %, anti-HBc — 11,6 %, а серед HBsAg-позитивних осіб anti-HDV виявляли приблизно у 7,5 %. Ці результати означають, що активна HBV-інфекція в Україні належить до низько- або помірно-ендемичного рівня. Наявність маркерів HDV серед носіїв HBsAg підтверджує потребу в рутинному пошуку коінфекції. Важливим є те, що поширеність була вищою серед чоловіків та в окремих регіонах, що підкреслює нерівномірність епідемічного навантаження [9].

Для наркозалежних пацієнтів в Україні ризики є значно вищими, ніж у загальній популяції. За даними українського сероепідеміологічного аналізу, серед людей, які вживають ін'єкційні наркотики, HBsAg-позитивність оцінювали на рівні близько 5,4 %. Водночас мережеві та епідеміологічні дослідження у популяції наркозалежних пацієнтів підтверджують високу інтенсивність передачі парентеральних вірусних інфекцій у цій групі. Саме група наркозалежних хворих є головною «точкою перетину» епідемії опіоїдної залежності, HBV, HCV, ВІЛ та HDV. Практично це означає, що скринінг на HBsAg, anti-HBc та anti-HDV у наркозалежних хворих слід розглядати не як додатковий, а як базовий стандарт медичної допомоги [9; 10].

Бупренорфін (БПН) є одним із базових препаратів для медикаментозного лікування опіоїдної залежності. Його клінічна цінність визначається частковим агонізмом до  $\mu$ -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 розглядають як високо-ефективні, доказові препарати першої лінії; водночас поява пролонгованих ін'єкційних форм БПН додатково розширює можливості індивідуалізації терапії та підвищення прихильності до лікування [11; 12].

Класичне багатоцентрове рандомізоване дослідження показало ефективність БПН у підтримувальному лікуванні опіоїдної залежності, 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 [11—13].

В Україні БПН має особливе значення, оскільки саме з нього історично починали впроваджувати програми замісної терапії для наркозалежних пацієнтів, насамперед як елемент ВІЛ-профілактики. Досвід України показав, що інтеграція опіоїдних агоністів у первинну ланку та загальномедичну допомогу є реальною і клінічно доцільною. Така модель особливо важлива для пацієнтів із супутніми HBV/HCV/ВІЛ, бо дає змогу інтегрувати наркологічну, інфекційну та гепатологічну допомогу наркозалежним пацієнтам [14; 15].

Сучасні європейські та американські стандарти рекомендують як першу лінію для лікування ХГВ нуклеозидні аналоги з високим бар'єром резистентності — ентекавір (ЕНТ), тенофовіру дизопроксил фумарат (ТДФ) і тенофовіру алафенамід (ТАФ). Основними цілями лікування є стійка супресія реплікації HBV, зменшення ризику прогресування фіброзу й цирозу, профілактика декомпенсації та гепатоцелюлярної карциноми, досягнення елімінації HBsAg. Матеріали Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL) 2025 наголошують на ранній діагностиці, стратифікації ризику та персоналізованому підході; рекомендації Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD) та Американського товариства інфекційних хвороб (IDSA) підтверджують ті самі три лікарських засоби (ЕНТ, ТДФ, ТАФ) як наполегливо рекомендовані [16; 17].

Щодо показань до початку терапії, сучасні стандарти зобов'язують лікувати пацієнтів із цирозом і виявленою реплікацією HBV незалежно від активності аланінамінотрансферази, а також хворих з ознаками активного гепатиту та/або значущого фіброзу. Європейський підхід за останніх років став більш «раннім» і ширшим, тоді як американський зберігає акцент на поєднанні вірусологічних, біохімічних і фібротичних критеріїв. Для вагітних із високим вірусним навантаженням AASLD/IDSA 2025 рекомендують розпочинати терапію ТДФ або ТАФ приблизно з 28-го тижня вагітності для профілактики вертикальної передачі. Для частини пацієнтів терапія є довготривалою або безстроковою; питання припинення лікування залишається дуже селективним і більш консервативно трактується в США, тоді як EASL допускає обережне припинення в чітко відібраних випадках під ретельним клінічним спостереженням [16—18].

У веденні хронічного вірусного гепатиту D між Європою і США нині існує важлива різниця. Європейський стандарт EASL 2023 рекомендує скринінг на HDV у всіх HBsAg-позитивних осіб, а підтвердження активної інфекції проводити за допомогою лабораторного досліджування крові (HDV RNA) методом полімеразної ланцюгової реакції. У лікуванні EASL визнає булевертид ключовим препаратом сучасної терапії хронічного гепатиту D, насамперед у пацієнтів із компенсованим захворюванням печінки, тоді

як пегільований  $\alpha$ -інтерферон залишається опцією для ретельно відібраних хворих. Ціль терапії — стійке пригнічення вірусу HDV, біохімічна ремісія та елімінація HBsAg. За наявності супутньої активної реплікації HBV додатково призначають ЕНТ, ТДФ або ТАФ, але ці препарати контролюють саме вірус гепатиту В, а не HDV [7; 20].

Раніш AASLD (США) рекомендувала ризик-орієнтований скринінг на HDV — насамперед для людей, які вживають ін'єкційні наркотики, пацієнтів із ВІЛ, чоловіків, які мають секс із чоловіками, та осіб з ендемічних регіонів. Однак Американська гастроентерологічна асоціація (American Gastroenterological Association, AGA) 2025 року вже рекомендувала універсальний скринінг усіх пацієнтів із хронічним гепатитом В: спочатку anti-HDV, а потім підтвердження активної інфекції за HDV RNA. Щодо лікування, у США пегільований  $\alpha$ -інтерферон залишається базовою терапевтичною опцією для пацієнтів з активним HDV, тоді як булевертид розглядають як важливий сучасний препарат. Отже, для європейської клінічної практики булевертид уже є елементом реальної стандартної допомоги, а для американської — частиною швидко оновлюваних стандартів та рекомендацій [19; 21].

Таким чином, поєднання опіоїдної залежності з хронічними HBV/HDV-інфекціями є типовим прикладом епідемії, де кожний компонент посилює інший. Для світу загалом проблема визначається великим тягарем опіоїдної залежності, значною кількістю наркозалежних хворих та збереженням високого популяційного тягаря хронічних гепатитів В і D. Для України ключовим є те, що загальна популяційна поширеність HBsAg — нижча, ніж у багатьох ендемічних регіонах, однак серед наркозалежних пацієнтів ризик інфікування HBV і коінфекції HDV — значно вищий. БПН є одним із центральних засобів лікування опіоїдної залежності та водночас інструментом інфекційного контролю. Лікування пацієнтів з хронічним гепатитом В у Європі та США базується на ЕНТ, ТДФ і ТАФ, тоді як для хронічного гепатиту D європейський стандарт уже включає булевертид, а американський підхід поки більше спирається на скринінг, пегільований  $\alpha$ -інтерферон та контроль HBV-компонента.

У європейських рекомендаціях EASL пегільований інтерферон-альфа зберігає місце в лікуванні пацієнтів з ХГВ та його призначають насамперед у хворих без декомпенсованого цирозу, з урахуванням можливості функціональноговилікування — втрати HBsAg, а також сероконверсії HBeAg. Водночас EASL підкреслює переваги інтерферону у вигляді обмеженого курсу лікування, відсутності вірусної резистентності та потенційно вищої ймовірності елімінації HBsAg як порівняти з тривалою терапією нуклеозидними аналогами. Слід зважати на гіршу переносимість інтерферонів, численні протипоказання і потребу ретельного моніторингу [16].

В американських рекомендаціях AASLD інтерферон також не виключений із терапії ХГВ, але його роль є більш селективною. У стандартах AASLD 2018

пегільований інтерферон alfa-2a належить до рекомендованих протівірусних варіантів лікування поряд з ЕНТ, ТДФ і ТАФ. Американський підхід акцентує, що призначати пегільований інтерферон доцільно лише ретельно відібраним пацієнтам, коли важлива фіксована тривалість лікування та є очікування імунологічної відповіді, тоді як у більшості хворих на практиці перевагу частіше надають нуклеозидним аналогам через кращу безпеку й переносимість [17; 18].

Практичним висновком є те, що і в європейських, і в американських стандартах інтерферон залишається не основною масовою стратегією, а селективним терапевтичним вибором для окремих пацієнтів із ХГВ, особливо коли метою є не лише вірусологічна супресія, а й шанс на функціональневилікування [16—18].

З огляду на те, що вірусні гепатити В та D серед опіоїдно залежних пацієнтів трапляються істотно частіше, ніж у загальній популяції, а частина таких пацієнтів потребує призначення протівірусних препаратів, аналіз сумісності цих засобів із БПН під час проведення замісної терапії є важливою клінічною проблемою [8—10].

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

Мета дослідження — визначити клініко-фармакологічну сумісність протівірусних препаратів із бупренорфіном під час лікування вірусних гепатитів В і D на фоні замісної терапії.


*Завдання дослідження.*

1. Проаналізувати потенційно небезпечні комбінації ентекавіру, тенофовіру дизопроксилу фумарату, тенофовіру алафенаміду із БПН у пацієнтів із опіоїдною залежністю із хронічним гепатитом В.

2. Визначити клініко-фармакологічну сумісність булевертиду із бупренорфіном під час лікування хронічного гепатиту D.

3. Проаналізувати можливість призначення пегільованих інтерферонів у хворих на хронічні вірусні гепатити В та D в процесі проведення замісної бупренорфінової та метадонової терапії.

Першим проаналізований ентекавір — потужний нуклеозидний аналог гуанозину, що селективно інгібує ДНК-полімеразу вірусу гепатиту В на трьох ключових етапах реплікації (праймінг, зворотна транскрипція, синтез ДНК). Цей препарат добре переноситься у разі тривалого застосування, має мінімальний нефротоксичний потенціал на відміну від тенофовіру дизопроксилу фумарату [22]. В результаті аналізу датованих протоколів сертифікованих баз даних Drug Bank і Hep Drug Interactions встановлено, що для проведення 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 ані активатором, ані інгібітором активності ізоферментів CYP2D6, CYP3A4 цитохромоксидази P-450 (рис. 1).

www.hepatology-druginteractions.org 

### Interaction Report

**Report ID:**  
**Date Produced:** 11 April 2026

Hepatology Treatment	Co-medications
Entecavir	Buprenorphine

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](http://www.hepatology-druginteractions.org).

**Description of the interactions**

No clinically significant interaction expected (GREEN)


Entecavir + Buprenorphine

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

До стандартів прямої протівірусної терапії при ХГВ також включений тенофовір дизопроксилу fumarat. Ця пролікарська форма нуклеотидного аналога аденозину після внутрішньоклітинної активації конкурентно інгібує ДНК-полімеразу вірусу гепатиту В. 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.

Застосування цього лікарського засобу потребує моніторингу функції нирок і мінеральної щільності кісткової тканини через потенційні нефротоксичні та остеопенічні ефекти у разі тривалого застосування [23].

Аналізуючи дані бази HEP Drug Interactions, ми встановили, що комбінація бупренорфіну з тенофовіру дизопроксилу fumaratom — безпечна та може бути корисною у лікуванні наркозалежних пацієнтів з ХГВ (рис. 2).

www.hepatology-druginteractions.org 

### Interaction Report

**Report ID:**  
**Date Produced:** 11 April 2026

Hepatology Treatment	Co-medications
Tenofovir-DF (HBV)	Buprenorphine

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](http://www.hepatology-druginteractions.org).

**Description of the interactions**

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Tenofovir-DF (HBV) + Buprenorphine

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

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 [24].

Аналізуючи дані бази HEP Drug Interactions, ми встановили, що комбінація ТАФ та БПН — безпечна (зелена зона) та може бути доцільною у лікуванні ХГВ при одночасному проведенні бупренорфінової програми (рис. 3).

www.hepatology-druginteractions.org UNIVERSITY OF LIVERPOOL

**Interaction Report**

Report ID:  
Date Produced: 11 April 2026

Hepatology Treatment	Co-medications
Tenofovir alafenamide	Buprenorphine

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](http://www.hepatology-druginteractions.org).

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Tenofovir alafenamide + Buprenorphine

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

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 ХГВ. Нині застосовується переважно у специфічних клінічних ситуаціях (обмежені ресур-

си, профілактика реактивації HBV) або в комбінаціях з іншими лікарськими засобами, з урахуванням ризику розвитку резистентності під час тривалої монотерапії [18]. Аналіз даних бази HEP Drug Interactions показав, що комбінація ламівудину та БПН — безпечна (зелена зона) у разі одночасного проведення бупренорфінової програми (рис. 4).

www.hepatology-druginteractions.org UNIVERSITY OF LIVERPOOL

**Interaction Report**

Report ID:  
Date Produced: 11 April 2026

Hepatology Treatment	Co-medications
Lamivudine (HBV)	Buprenorphine

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](http://www.hepatology-druginteractions.org).

Description of the interactions


No clinically significant interaction expected (GREEN)

Lamivudine (HBV) + Buprenorphine

Рис. 4. Протокол взаємодії ламівудину та БПН за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HEP Drug Interactions

Інші прями протівірусні лікарські засоби попередніх генерацій, які практично припинили призначати для лікування пацієнтів з хронічним гепатитом В,

як-от адефовір, телбівудін, також не мають вірогідних фармакокінетичних та фармакодинамічних проблем сумісності із БПН (рис. 5).

www.hepatology-druginteractions.org 

### Interaction Report

Report ID: 11 April 2026

Hepatology Treatment	Co-medications
Adefovir	Buprenorphine

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](http://www.hepatology-druginteractions.org).

Description of the interactions

**No clinically significant interaction expected (GREEN)**

Adefovir + Buprenorphine

Рис. 5. Протокол взаємодії адефовіру та БПН за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HEP Drug Interactions

Ми проаналізували сумісність БПН із пегінтерфероном альфа-2а у лікуванні пацієнтів з хронічним гепатитом D, який до початку впровадження булевртиду був єдиним рекомендованим базовим про-

тивірусним препаратом для лікування цієї патології. Під час аналізу цієї комбінації встановлена безпечна «зелена» зона сумісності (рис. 6).

www.hepatology-druginteractions.org 

### Interaction Report

Report ID: 11 April 2026

Hepatology Treatment	Co-medications
Peginterferon alfa-2a	Buprenorphine

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](http://www.hepatology-druginteractions.org).

Description of the interactions

**No clinically significant interaction expected (GREEN)**

Peginterferon alfa-2a + Buprenorphine

Рис. 6. Протокол взаємодії пегінтерферону альфа 2а та БПН за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HEP Drug Interactions

Важливим є той факт, що на тлі приймання метадону (рис. 7), на відміну від бупренорфіну, призначення пегільованих інтерферонів індукує розвиток побічних реакцій, а саме підвищення концентрації метадону на 10—15 %.

Це зумовлює потребу клінічного моніторингу наявності ознак та симптомів кардіо- та гепатотоксичності метадону. Для пацієнтів, які приймають високі дози метадону, слід враховувати ризик подовження інтервалу QTc.

www.hepatology-druginteractions.org 

## Interaction Report

Report ID: 11 April 2026  
Date Produced:

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](http://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

Coadministration of peginterferon alfa-2a (180 µg once weekly for 4 weeks) was studied in 24 HCV patients stable on methadone maintenance therapy (30-150 mg). Methadone concentrations increased by 10-15%. There was no effect of methadone on peginterferon alfa when compared to 6 HCV patients not receiving methadone. The clinical significance of this finding is unknown. Patients should be monitored for signs and symptoms of methadone toxicity. For patients on a high dose of methadone, the risk for QTc prolongation should be considered.

Рис. 7. Протокол взаємодії пегінтерферону альфа 2а та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HEP Drug Interactions

У разі одночасного застосування пегінтерферону альфа-2b (1,5 мкг/кг один раз на тиждень протягом 4 тижнів) у наркозалежних пацієнтів, які перебували на підтримувальній метадонової терапії, середня площа під кривою (AUC) метадону збільшилася на 16 %, а у двох пацієнтів збільшилася приблизно на 100 %. Отже, цю групу пацієнтів слід спостерігати щодо ознак та симптомів токсичності метадону, зокрема щодо ризику подовження інтервалу QTc [25] (рис. 8).

Новий лікарський засіб 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 пацієнтів з хронічним гепатитом D, демонструючи у рандомізованих та реєстраційних дослідженнях достовірне зниження рівня HDV-RNA ( $\geq 2$  log або недетектованість) у поєднанні з біохімічною відповіддю (нормалізація аланінамінотрансферази) [26].

Аналіз даних бази HEP Drug Interactions показав, що комбінація булевертиду та БПН — безпечна

(зелена зона) у разі проведення бупренорфінової програми (рис. 9).

Проведений клініко-фармакологічний аналіз демонструє, що сучасні противірусні 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 безпечного поєднання противірусного лікування із бупренорфіновою замісною терапією без потреби 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. Отже, бупренорфін має більш сприятливий профіль лікарських взаємодій у пацієнтів із коморбідними HBV/HDV-інфекціями. Важливими залишаються індивідуалізація терапії, оцінка супутніх факторів ризику та клінічний моніторинг безпеки комбінованого лікування.

www.hepatology-druginteractions.org 

## Interaction Report

Report ID:  
Date Produced: 11 April 2026

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](http://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

Coadministration of peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg once weekly for 4 weeks) was studied in 18 HCV patients stable on methadone maintenance therapy. Mean methadone AUC increased by ~16%, but increased by ~100% in two subjects. Patients should be monitored for signs and symptoms of methadone toxicity. A dose reduction of methadone may be needed. For patients on a high dose of methadone, the risk for QTc prolongation should be considered.

Рис. 8. Протокол взаємодії пегінтерферону альфа 2b та метадону за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HEP Drug Interactions

www.hepatology-druginteractions.org 

## Interaction Report

Report ID:  
Date Produced: 11 April 2026

Hepatology Treatment	Co-medications
----------------------	----------------

Bulevirtide	Buprenorphine
-------------	---------------

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](http://www.hepatology-druginteractions.org).

### Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

#### Bulevirtide + Buprenorphine

Рис. 9. Протокол взаємодії булевертиду та бупренорфіну за результатами протоколу Ліверпульської бази даних HEP Drug Interactions

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 потреби 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 у разі комбінованої терапії. Водночас треба враховувати клінічні особливості пацієнтів, супутню фармакотерапію та потенційні поведінкові ризики, що обґрунтовує доцільність мультидисциплінарного підходу до лікування.

Отже, результати проведеного аналізу дають змогу сформулювати такі висновки.

Нуклеозидні аналоги (ентекавір, тенофовіру дизопроксилу фумарат, тенофовіру алафенамід) та булевертид є фармакокінетично сумісними з бупренорфіном і не потребують корекції дози у разі комбінованого застосування.

Бупренорфін має більш сприятливий профіль лікарських взаємодій ніж метадон, зокрема не має клінічно значущого підвищення експозиції у разі застосування пегінтерферонів, що знижує ризик токсичності.

Поєднане застосування бупренорфінової замісної терапії та протівірусного лікування HBV/HDV-інфекцій є безпечним і доцільним, однак потребує індивідуалізації терапії та клінічного моніторингу з урахуванням супутньої фармакотерапії.

### Список літератури / References

1. Fang M, Zhang Q, Peng J, Yao W, Feng W, Wan X. Global, regional, and national burden of opioid use disorder from 1990 to 2021: a statistical analysis of incidence, mortality, and disability-adjusted life years. *BMC Public Health*. 2025;25(1):1988. Published 2025 May 29. doi:10.1186/s12889-025-23283-1
2. Jiang W, Zhao Z, Zhu B. Trend analysis and future projections of global burden of opioid use disorder (OUD) from 1990 to 2030. *Front Pharmacol*. 2025;16:1669269. Published 2025 Nov 25. doi:10.3389/fphar.2025.1669269
3. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1192–e1207. doi:10.1016/S2214-109X(17)30375-3
4. GBD 2019 Hepatitis B Collaborators. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):796–829. doi:10.1016/S2468-1253(22)00124-8
5. Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B. *Lancet*. 2023;401(10381):1039–1052. doi:10.1016/S0140-6736(22)01468-4

6. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;73(3):523–532. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.008

7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol*. 2023;79(2):433–460. doi:10.1016/j.jhep.2023.05.001

8. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571–583. doi:10.1016/S0140-6736(11)61097-0

9. Kasatkina L, Fedorchenko V, Sidorova I, et al. National representative seroprevalence of viral hepatitis B, C, and D seromarkers in Ukraine, 2021. *Euro Surveill*. 2025;30(29):2500015. doi:10.2807/1560-7917.ES.2025.30.29.2500015

10. Hellard M, Rolls DA, Sacks-Davis R, Robins G, Pattison P, Higgs P, Aitken, C. and McBryde, E. The impact of injecting networks on hepatitis C transmission and treatment in people who inject drugs. *Hepatology*. 2014;60(6):1861–1870. doi:10.1002/hep.2740

11. Oesterle TS, Thusius NJ, Rummans TA, Gold MS. Medication-Assisted Treatment for Opioid-Use Disorder. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(10):2072–2086. doi:10.1016/j.mayocp.2019.03.029

12. Wilson HHK, Kanck J. Medicines used in the treatment of opioid dependence. *Aust Prescr*. 2025;48(3):98–105. doi:10.18773/austprescr.2025.028

13. Ling W, Charuvastra C, Collins JF, et al. Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction*. 1998;93(4):475–486. doi:10.1046/j.1360-0443.1998.9344753.x

14. Morozova O, Dvoriak S, Pykalo I, Altice FL. Primary healthcare-based integrated care with opioid agonist treatment: first experience from Ukraine. *Drug Alcohol Depend*. 2017;173:132–138. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.12.025

15. Овчаренко М. О., Пінський Л. Л., Вербицький Є. Ю., Монаєнко В. Р. Клініко-фармакологічна сумісність метадону та протівірусних лікарських засобів для лікування вірусних гепатитів // Український вісник психоневрології. 2025. Т. 33, вип. 3 (124). С. 77—85. Ovcharenko MO, Pinsky LL, Verbytskyi YeYu, Monaienko VR. [Clinical-pharmacological compatibility of methadone with antiviral drugs for the treatment of viral hepatitis]. *Ukrain'skij visnik psihonevrologii* [Ukrainian Bulletin of Psychoneurology]. 2025;33(3):77–85. doi:10.36927/2079-0325-V33-is3-2025-11. (In Ukrainian).

16. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2025;83(2):502–583. doi:10.1016/j.jhep.2025.03.018

17. Ghany MG, Pan CQ, Lok ASF, et al. AASLD/IDSA Practice Guideline on treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2026;83(4):974–997. doi:10.1097/HEP.0000000000001549

18. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–1599. doi:10.1002/hep.29800

19. Kushner T, Cohen SM, Ahn J, Wong RJ. AGA Clinical Practice Update on Management of Hepatitis Delta: Commentary. *Gastroenterology*. 2025;169(5):1063–1069. doi:10.1053/j.gastro.2025.07.037

20. Cornberg M, Zoulim F, Gish R, et al. Best practices for screening, testing, diagnosing, and treating patients with hepatitis D (delta) virus based on global expert review and recent guidelines. *Antivir Ther*. 2025;30(4):13596535251349380/doi:10.1177/13596535251349380

21. Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, et al. Bulevirtide combined with pegylated interferon for chronic hepatitis D. *N Engl J Med.* 2024;391(2):133-143. doi:10.1056/NEJMoa2314134

22. Zhou Y, Shen Y, He J, Yang X. Clinical effectiveness of entecavir versus tenofovir disoproxil fumarate tablets in chronic hepatitis B treatment. *Am J Transl Res.* 2024;16(12):7591-7599. doi:10.62347/RKNH8649

23. Mak LY, Hu TH, Yap DYH. Review article: Renal safety profiles of tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate, and entecavir for the treatment of chronic hepatitis B infection-general and special populations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2026;63(7):945-954. doi:10.1111/apt.70560

24. Chan HLY, Buti M, Lim YS, et al. Long-Term Treatment With Tenofovir Alafenamide for Chronic Hepatitis B Results in High Rates of Viral Suppression and Favorable Renal and Bone Safety. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(3):486-496. doi:10.14309/ajg.0000000000002468

25. 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;47(5):604-612. doi:10.1177/0091270007299760

26. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med.* 2023;389(1):22-32. doi:10.1056/NEJMoa2213429

Надійшла до редакції 20.04.2026

Схвалено до друку 26.04.2026

*Відомості про авторів:*

**ОВЧАРЕНКО Микола Олексійович**, доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, завідувач кафедри психіатрії та наркології Державного закладу «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна; <http://orcid.org/0000-0002-7970-7257>; e-mail: [lond-ovcharenko@ukr.net](mailto:lond-ovcharenko@ukr.net)

**ГОЛУБОВСЬКА Ольга Анатоліївна**, доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (НМУ ім. О. О. Богомольця), м. Київ, Україна; <http://orcid.org/0000-0003-3455-8718>; e-mail: [ogolubovska@gmail.com](mailto:ogolubovska@gmail.com)

**ПОТАСКАЛОВА Вікторія Сергіївна**, кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НМУ ім. О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; <http://orcid.org/0000-0002-6255-7213>; e-mail: [doktorviktorya@gmail.com](mailto:doktorviktorya@gmail.com)

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

**ПІНСЬКИЙ Леонід Леонідович**, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НМУ ім. О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; <http://orcid.org/0000-0002-2120-5887>; e-mail: [PinskyLeonid@gmail.com](mailto:PinskyLeonid@gmail.com)

*Information about the authors:*

**OVCHARENKO Mykola**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Department of Psychiatry and Narcology of the State Establishment "Lugansk State Medical University"; Rivne, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-7970-7257>; e-mail: [lond-ovcharenko@ukr.net](mailto:lond-ovcharenko@ukr.net)

**HOLUBOVSKA Olha**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Ukraine, 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](mailto:ogolubovska@gmail.com)

**POTASKALOVA Viktoriya**, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-6255-7213>; e-mail: [doktorviktorya@gmail.com](mailto:doktorviktorya@gmail.com)

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

**PINSKY Leonid**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: [PinskyLeonid@gmail.com](mailto:PinskyLeonid@gmail.com)