

УДК 615.848:37.012:616.85(470)+615.284

DOI <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2025-1-17>

ПИТАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ПРЯМИХ ПРОТИВІРУСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В У ДОДИПЛОМНІЙ ОСВІТІ СТУДЕНТІВ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКУЛЬТЕТІВ

Пінський Леонід Леонідович,

доктор медичних наук, заслужений діяч науки і техніки України,
професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
ORCID: 0000-0002-2120-5887

Половинка Володимир Олександрович,

кандидат медичних наук,
доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
ORCID: 0000-0002-5893-5402

Актуальність. Сучасні лікарські засоби, аналоги нуклеозидів, стали основними терапевтичними схемами для покращення клінічних результатів у пацієнтів шляхом пригнічення реплікації HBV-вірусу та зменшення прогресування фіброзу печінки. Однак проблеми з резистентністю до ліків, наявність побічних реакцій, в тому числі за одночасного призначення антибактеріальних лікарських засобів, підкреслюють необхідність персоналізації стратегій лікування хронічного гепатиту В (ХГВ).

Ціль. Проаналізувати інформативність інтернет-баз даних “HEP Drug Interaction” та “DrugBank” в оцінці безпечності сумісного призначення прямих противірусних лікарських засобів (ЛЗ) за ХГВ з бета-лактамами антибіотиками, інгібіторами лактамаз (ІЛМ) та доцільність використання цієї інформації в навчальному процесі майбутніх лікарів та фармацевтів.

Метод дослідження. Нами було використано інформаційно-аналітичний метод дослідження та викладення власного досвіду авторів щодо використання фармакологічної бази даних “HEP Drug Interactions” та “DrugBank” в додипломній освіті студентів фармацевтичного та лікувального факультетів.

Результати та їх обговорення. Порівнюючи клінічну та лабораторну ефективність у хворих на ХГВ щодо вірусемінуючих властивостей, спроможності уповільнювати прогресування фіброзу печінки, розвитку ГЦК, зазначаємо, що тенофовір дизопроксилу фумарат (ТДФ) та тенофовір алафенамід (ТАФ) більш ефективні, ніж ентекавір (ЕТВ). Аналізуючи потенційну небезпеку за одночасного призначення ЕТВ та ТДФ з антибактеріальними ЛЗ та ІЛМ, встановили, що найбільш небезпечною є комбінація цих противірусних ЛЗ із цефалексином та тазобактамом. Цефалексин та тазобактам переважно виводяться нирками в незміненому вигляді шляхом клубочкової фільтрації та канальцевої секреції через OAT1, OAT3 і MATE1. ЕТВ та ТДФ виводяться головним чином із сечею шляхом гломерулярної фільтрації та канальцевої секреції за допомогою OAT1. Таким чином, існує потенційна конкуренція за ниркові транспортери, що може призвести до підвищення концентрації противірусних ЛЗ і антибіотиків, що є потенційно небезпечним щодо розвитку побічних реакцій.

Висновки. Аналізуючи клініко-лабораторну ефективність двох варіантів тенофовіру – ТДФ та ТАФ – в клінічних дослідженнях останніх років, довели більш ефективне та безпечне призначення саме ТАФ у хворих на хронічну HBV-інфекцію. З точки зору безпечності доцільним є призначення ТАФ, який сумісний з усіма антибіотиками з груп пеніцилінів і цефалоспоринових та інгібіторами бета-лактамаз, на відміну від ТДФ та ЕТВ, які мають потенційно небезпечні ренальні взаємодії з цефалексином та тазобактамом. Отримані результати та прогностичні можливості бази “HEP Drug Interaction” щодо побічних реакцій ЛЗ доцільно впроваджувати в навчальний процес студентам лікувальних та фармацевтичних факультетів.

Ключові слова. клінічна фармакологія, додипломна освіта, хронічний гепатит В, побічні ефекти.

Pins'kyu Leonid, Polovynka Volodymyr. The question of effectiveness and safety of direct antiviral drugs in the treatment of chronic hepatitis in the undergraduate education of students of medical and pharmacy faculties

Relevance. Modern pharmaceutical agents, particularly nucleoside analogs, have become the cornerstone of therapeutic regimens aimed at improving clinical outcomes in patients by suppressing HBV replication and reducing the progression of liver fibrosis. However, issues such as drug resistance and adverse reactions – including those arising from the concomitant administration of antibacterial agents – underscore the need for individualized treatment strategies for chronic hepatitis B (CHB).

Objective. To evaluate the utility of the internet databases “HEP Drug Interaction” and “DrugBank” in assessing the safety of co-administering direct-acting antiviral agents in CHB with beta-lactam antibiotics and beta-lactamase inhibitors, as well as to determine the appropriateness of integrating this information into the educational curricula for future physicians and pharmacists.

Method. An information-analytical approach was employed, incorporating the authors’ personal experience in utilizing the pharmacological databases “Hep Drug Interactions” and “DrugBank” within the postgraduate education of students from both pharmaceutical and medical faculties.

Results and Discussion. In CHB patients, when comparing clinical and laboratory efficacy regarding viral suppression, the capacity to slow liver fibrosis progression, and the development of secondary complications, tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and tenofovir alafenamide (TAF) demonstrated superior effectiveness compared to entecavir (ETV). Our analysis of the potential risks associated with the simultaneous administration of ETV and TDF alongside antibacterial agents and beta-lactamase inhibitors revealed that the combination of these antiviral agents with cephalexin and tazobactam poses the greatest hazard. Cephalexin and tazobactam are predominantly excreted unchanged via the kidneys through glomerular filtration and tubular secretion mediated by OAT1, OAT3, and MATE1. In contrast, ETV and TDF are primarily eliminated through urinary excretion via glomerular filtration and tubular secretion facilitated by OAT1. This suggests a potential competition for renal transporters, which may lead to elevated concentrations of both the antiviral agents and the antibiotics, thereby increasing the risk of adverse reactions.

Conclusions. Analysis of the clinical and laboratory efficacy of two tenofovir variants – TDF and TAF – in recent clinical studies has demonstrated that TAF is a more effective and safer option in patients with chronic HBV infection. From a safety perspective, TAF is preferable due to its compatibility with all antibiotics from the penicillin and cephalosporin classes, as well as with beta-lactamase inhibitors, in contrast to TDF and ETV, which exhibit potentially hazardous renal interactions with cephalexin and tazobactam. The results obtained and the prognostic capabilities of the HEP Drug Interaction database regarding drug adverse reactions support the incorporation of this information into the educational programs for medical and pharmaceutical students.

Key words: clinical pharmacology, postgraduate education, chronic hepatitis B, adverse effects.

Актуальність. Хронічна інфекція ВГВ (ХГВ) вражає понад 250 мільйонів людей у всьому світі, що призводить до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Проблема пізньої діагностики та лікування підкреслює терміновість і важливість розширення спеціалізованої медичної допомоги для хворих на ХГВ, поглиблення знань студентів медичних та фармацевтичних факультетів вже на додипломному етапі навчання. Сучасні лікарські засоби, аналоги нуклеозидів, стали основними терапевтичними схемами для покращення клінічних результатів у пацієнтів шляхом пригнічення реплікації вірусу та зменшення прогресування фіброзу печінки. Однак проблеми з резистентністю до ліків, наявність побічних реакцій підкреслюють необхідність персоналізованих стратегій лікування [1].

Більшість сучасних стандартів щодо ХГВ узгоджено з новою рекомендацією ВООЗ березня 2024 року щодо лікування осіб з підвищеним рівнем АЛТ і НВВ-ДНК ≥ 2000 МО/мл або з коінфекцією ВІЛ, сімейним анамнезом гепатоцелюлярної карциноми, позапечінковими проявами або імуносупресією. Нові рекомендації ВООЗ 2024 запровадили лікування стійких відхилень від норми активності аланінамінотрансферази (АЛТ) за відсутності НВВ-ДНК з використанням тенофовіру дизопроксилу фумарату (ТДФ) та/або ентекавіру (ЕТВ) як терапії першої лінії. ТДФ у вагітних жінок з високим рівнем ДНК НВВ рекомендовано для запобігання передачі інфекції від матері до дитини (ПМД). Ці рекомендації радять

проводити профілактику вагітним жінкам з позитивним НВsAg, якщо ДНК НВВ недоступна. ВООЗ 2024 значно спростила та розширила критерії лікування ВГВ та профілактики ПМД [2].

Високоінформативним та орієнтованим для практичного використання лікарями України є клінічна настанова, яка у 2024 році підготовлена Державним експертним центром МОЗ України «Вірусний гепатит В. Клінічна настанова, заснована на доказах» [3] та «Стандарт медичної допомоги. Вірусний гепатит В у дорослих» [4].

Для розширення знань студентів та практичних лікарів щодо сумісності прямих противірусних препаратів з лікарськими засобами інших груп, зокрема антибіотиками, доцільно розглянути інформаційні можливості інтернет-баз даних “Hep Drug Interactions” та “DrugBank”.

Ціль: проаналізувати інформативність інтернет-баз даних “HEP Drug Interaction” та “DrugBank” в оцінці безпечності сумісного призначення прямих противірусних лікарських засобів (ЛЗ) за хронічного гепатиту В (ХГВ) з бета-лактамами антибіотиками та інгібіторами лактамаз (ЛІМ), а також доцільність використання цієї інформації в навчальному процесі майбутніх лікарів та фармацевтів.

Метод дослідження. Нами було використано інформаційно-аналітичний метод дослідження та викладення власного досвіду авторів щодо використання фармакологічної бази даних “Hep Drug Interactions” та “DrugBank” в додипломній освіті студентів фармацевтичного та лікувального факультетів.

Завдання дослідження. Для досягнення мети було поставлено такі завдання:

– визначити новітню інформацію щодо ефективного лікування ХГВ для її впровадження в навчальний процес медичних та фармацевтичних факультетів;

– оцінити безпечність та можливі побічні реакції за призначення прямих противірусних лікарських засобів під час лікування ХГВ;

– визначити інформативність інтернет-баз даних “Her Drug Interactions” та “DrugBank” для оцінки сумісності ентекавіру (ЕТВ), тенофовіру дизопроксилу fumarату (ТДФ) та тенофовіру алафенаміду (ТАФ) з антибіотиками групи пеніцилінів та цефалоспоринів, інгібіторами лактамаз.

Результати та їх обговорення. За 2024 рік з’явилась нова інформація щодо специфічної фармакотерапії хворих на хронічну HBV-інфекцію. За етіотропного лікування ХГВ-аналогами нуклеозидів, зокрема ЕТВ, ТДФ та ЛЗ нової генерації – ТАФ, важливим є порівняльний аналіз оцінки ефективності та безпеки тривалого призначення цих препаратів за реплікативної форми ХГВ. Під час оцінювання терапевтичної ефективності ТДФ та ЕТВ у 110 пацієнтів з ХГВ в ретроспективному дослідженні було встановлено, що загальна ефективність лікування в групі ТДФ становила 94,3%, що було значно вище, ніж у групі ЕТВ (79,0%, $P < 0,05$). Обидві групи продемонстрували значне покращення функції печінки після лікування, яке було помітно краще в групі ТДФ порівняно з групою ЕТВ ($P < 0,05$). Швидкість сероконверсії HBeAg, швидкість нормалізації АЛТ і швидкість конверсії ДНК HBV у групі ТДФ були значно вищими порівняно з групою ЕТВ ($P < 0,05$). Також, порівняно з ЕТВ, у ТДФ мав місце подібний профіль побічних реакцій, але значно кращі клінічні ефекти у пацієнтів на ХГВ [5].

Новою генерацією тенофовіру є ТАФ, який продемонстрував у двох дослідженнях не меншу ефективність порівняно з ТДФ, але мав більш сприятливу безпеку для нирок і кісток у пацієнтів на ХГВ. Так, в результаті 8-річного подвійного сліпого дослідження 1 298 пацієнтів було встановлено, що ТАФ продемонстрував вищий рівень вірусної супресії, відсутність розвитку резистентності, сприятливу безпеку та добру переносимість [6].

Під час проведення мета-аналізу 24 випробувань із загальною кількістю 6 753 хворих на ХГВ було встановлено, що ТАФ значно краще ніж ентекавір покращує 12- і 24-тижневу повну вірусологічну відповідь (CVR), 12-тижневу біохімічну відповідь (BR) та 24-тижневу втрату HBeAg [7].

Чи є доцільним перехід з ЕТВ на більш ефективний та безпечний ТАФ, було проаналізовано в ретроспективному дослідженні 77 пацієнтів з ХГВ із середнім періодом спостереження 40 місяців. Було встановлено, що перехід від ЕТВ до ТАФ є ефективною стратегією лікування ХГВ, а пацієнти з легким та помірним фіброзом краще реагують на специфічне лікування ТАФ [8].

Ці результати були підтверджені під час проведення мета-аналізу для порівняльної характеристики ефективності ЕТВ та тенофовіру. Було проаналізовано 8 досліджень із залученням 833 хворих на ХГВ. Тенофовір продемонстрував значно вищу ймовірність досягнення повної вірусологічної відповіді (ОР 5,60; 95%, ДІ: 3,51–8,94; $p < 0,001$) і більш інтенсивне зниження рівнів ДНК HBV (MD: -1,03 log МО/мл; 95%, ДІ: -1,69 до -0,36; $p = 0,002$) порівняно з ЕТВ [9].

Під час аналізу результатів довготривалого лікування 144 хворих на ХГВ за допомогою ТАФ було встановлено, що у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, показники вірусологічної відповіді, конверсії HBeAg і втрати HBsAg через 192 тижні становили 100%, 33,3% і 2% відповідно. Також встановлено, що подовження тривалості лікування ТАФ підвищує рівень вірусологічної відповіді. Наведене дослідження підтвердило високу безпечність ТАФ для нирок у хворих на ХГВ та відсутність впливу цього ЛЗ на рівень ліпідів сироватки крові [10].

Важливим є розуміння ефективності та безпечності призначення аналогів нуклеозидів за цирозу печінки, індукованим HBV-інфекцією. Під час ретроспективного аналізу було досліджено результати лікування 278 пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки, які отримували лікування ЕТВ або ТДФ. Факторами ризику, пов’язаними з 5-річною смертністю від усіх причин, були вік, наявність асцити та печінкової енцефалопатії, а також показники MELD. Функціональний резерв печінки та вік відігравали вирішальну роль у прогнозі хворих на ХГВ з декомпенсованим цирозом. Рівні ДНК HBV до лікування мали вплив на короткострокову смертність від усіх причин, але не на довгострокову смертність від усіх причин [11].

У значній кількості досліджень доведена більша ефективність ТДФ та ТАФ, ніж ЕТВ. Для порівняння ефективності ТДФ із ТАФ був проведений мета-аналіз результатів лікування 5 324 хворих на ХГВ. Хоча вірогідної різниці між впливом цих двох препаратів на пригнічення реплікації вірусу після 12 місяців лікування не було встановлено, швидкість нормалізації АЛТ була вищою, а частота побічних реакцій – ниж-

чою в групі ТАФ порівняно з групою ТДФ. Таким чином, як ТАФ, так і ТДФ ефективні в лікуванні ХГВ, але ТАФ віддається перевага через його кращий профіль безпеки [12].

Важливим нюансом під час призначення ТДФ та ТАФ є те, що за тривалого лікування ХГВ ТАФ індукує прояви дисліпідемії, як-от значне підвищення рівня ЛПНЩ ($18,58 \pm 24,35$ мг/дл) і співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ ($0,41 \pm 0,95$). Лікування ТДФ демонструє, навпаки, зниження концентрації тригліцеридів ($-8,13 \pm 30,86$ мг/дл). Таким чином, для пацієнтів з високим ризиком розвитку стеатозу печінки та серцево-судинних захворювань препаратом вибору має бути ТДФ, а не ТАФ [13].

Порівнюючи ефективність ТДФ та ТАФ на можливість запобігання вертикальній передачі у 2 588 матерів з ХГВ та високою віремією в метааналізі, встановили, що порівняно з плацебо або без лікування профілактика ТДФ і ТАФ у матері однаково ефективна. Поверхня під кривою кумулятивного рейтингу показала, що ТДФ є найкращим режимом порівняно з ТАФ (рейтинг ймовірності: 0,77 проти 0,72), тоді як прийом плацебо під час вагітності мав найнижчу ефективність (рейтинг ймовірності: 0,01). Значущою є інформація, що ні ТДФ, ні ТАФ не індукували побічні реакції у матерів та немовлят у всіх режимах лікування [14].

Також важливими є дослідження, які були проведені у 2024 році, в яких було зіставлено клінічну ефективність і безпеку тривалого лікування ХГВ за допомогою ТДФ та ТАФ. В результаті ретроспективного когортного дослідження було встановлено, що після 2 років лікування частка втрати HBeAg у групі ТАФ була вдвічі вищою, ніж у групі ТДФ (22,4% проти 11,2%). Загалом 93,9% пацієнтів досягли мети відновлення рівня аланінамінотрансферази до нормального рівня, що є вищим відсотком порівняно з 81,2% у групі ТДФ, і ймовірність досягнення нормального рівня аланінамінотрансферази за ТАФ була більшою порівняно з тими, хто отримував ТДФ (скоригований коефіцієнт ризику = 1,67; 95%, ДІ: 1,38–2,01; $P < 0,01$). Крім того, була статистично значуща різниця у токсичному впливі на функцію нирок між групами ТАФ і ТДФ. Рівень креатиніну сироватки в групі ТАФ підвищувався менше, ніж у групі ТДФ, на 0,03 мг/дл кожні 6 місяців (95%, ДІ: від -0,04 до -0,01, $P < 0,01$), а оцінена швидкість клубочкової фільтрації в групі ТАФ була вищою, ніж у групі ТДФ кожні 6 місяців на 2,78 мл/хв/1,73 (95%, ДІ: 0,98–4,57, $P < 0,01$). Таким чином, ТАФ досягає цілей терапевтичної ефективності та має меншу нефротоксичність, ніж ТДФ [15].

Значущою в оцінці ефективності протівірусної терапії є її вплив на захворюваність на гепатоцелюлярну карциному (ГЦК). Так, під час обстеження 75 816 хворих на ХГВ було встановлено, що група ТАФ мала нижчу частоту ГЦК порівняно з групами ТДФ та ЕТВ, особливо у пацієнтів з цирозом печінки. Регресійний аналіз Кокса показав, що група ТАФ мала значно нижчу захворюваність на ГЦК порівняно з групами ТДФ (коефіцієнт ризику: 1,335, $p < 0,001$) і ЕТВ (коефіцієнт ризику: 1,162, $p = 0,011$), після коригування віку, статі та статусу цирозу печінки [16].

Також був порівняний вплив ЕТВ та ТДФ щодо прогнозу розвитку ГЦК у хворих на ХГВ. Під час середнього періоду спостереження у три роки рівень смертності для пацієнтів, які отримували ЕТВ ($n = 3469$), становив 41,2%, тоді як для пацієнтів, які отримували ТДФ ($n = 3056$), рівень смертності становив 34,6%. Загальна виживаність (ЗВ) була кращою в групі тенофовіру (скоригований коефіцієнт ризику [aHR], 0,79; $P < 0,001$), а величина різниці ризику в ЗВ була більш помітною через 2 роки після діагностики ГЦК (aHR, 0,50; $P < 0,001$), ніж 2 роки до цього (aHR 0,88; $P = 0,005$). У всіх підгрупах, за винятком пацієнтів з меншою очікуваною тривалістю життя, наприклад з порушенням функції печінки, тенофовір асоціювався з кращим прогнозом порівняно з ЕТВ [17].

Важливими під час протівірусної терапії ХГВ є розвиток резистентності до нуклеозидних лікарських засобів. В проведеному у 2024 році метааналізі був встановлений вищий ризик генотипічної резистентності під час лікування ЕТВ, особливо у пацієнтів з попередньою невдачею (та/або підтвердженою резистентністю) до інших протівірусних ЛЗ. ТАФ має відмінний профіль резистентності як у тих, хто раніше не лікувався, так і у пролікованих осіб, що підтверджує його високий генетичний бар'єр для розвитку резистентності. Ці докази ще раз підтверджують поточні протоколи використання ТАФ як ПВЛЗ першого ряду у пацієнтів з попередньою неефективністю або резистентністю до інших агентів [18].

Можливою побічною реакцією на прийом протівірусних ЛЗ за ХГВ може бути гостра ниркова недостатність (ГНН), особливо у госпіталізованих пацієнтів, яким призначена масивна фармакотерапія. Нефротоксичність ліків, їх транспорт і метаболізм нирками відіграють важливу роль у виникненні гострого ушкодження каналців. Транспорт ТДФ переносниками органічних аніонів та катіонів на базолатеральній поверхні проксимальних каналців пов'язаний з вну-

трішньоклітинним накопиченням препарату та пошкодженням нирок. Гостре тубулярне/тубуло-інтерстиціальне ураження нирок, яке пов'язане з прийомом ліків, є найпоширенішою причиною ГНН [19].

Особливою проблемою під час фармако-терапії хронічних вірусних гепатитів є поєднання HBV- та HCV-інфекцій. Під час проведення віруселімуючої терапії ХГС прямими противірусними ЛЗ (ППЛЗ) у значній кількості випадків відбувається реактивація коморбідного вірусу гепатиту В. Було встановлено, що частота реактивації HBV становила 21,1% у пацієнтів з позитивним поверхневим антигеном гепатиту В (HBsAg), які отримували пряму противірусну терапію ХГС. Попереджувальне лікування проти HBV значно знижує потенційний ризик реактивації HBV у HBsAg-позитивних пацієнтів, які проходили терапію ХГС за допомогою ППЛЗ (ВР = 0,31, 95%, ДІ: 0,1–0,96, P = 0,042). В цих клінічних ситуаціях превентивне анти-HBV-лікування є ефективним для запобігання реактивації HBV-інфекції [20].

Особливого значення набуває моніторинг пацієнтів щодо реактивації ХГВ та необхідності призначення противірусних ЛЗ за тривалого прийому ними глюкокортикостероїдів, які на фоні імунодепресії індукують реплікацію вірусу. Реактивація вірусу гепатиту В (HBVr) може бути серйозним клінічним ускладненням, яке не було повністю

охарактеризовано в інструкціях ЛЗ. Були виявлені 44 препарати, які пов'язані з реактивацією HBV, з яких 35 не мали попереджень на етикетках. Більшість цих препаратів складала протипухлинні ЛЗ та системні кортикостероїди з тенденцією до раннього виникнення HBV та бактеріальних інфекцій, що обумовлює доцільність призначень прямих противірусних ЛЗ [21].

Розуміючи, що ППЛЗ для лікування реплікативної форми ХГВ займає тривалий час і переважно супроводжується імунодепресивним станом, зазначаємо, що в цій групі ймовірно виникнення бактеріальних інфекцій, які потребують антибіотикотерапії.

З групи антибактеріальних ЛЗ на фоні хронічної патології печінки доцільне призначення препаратів з групи бета-лактамів, зокрема пеніцилінів та цефалоспоринів, які мають найменший гепатотоксичний ефект. Оцінка сумісності ЕТВ, ТФД та ТАФ з антибіотиками цих груп дасть змогу попередити побічні реакції за призначення антибактеріальних ЛЗ на фоні раніш призначених ППЛЗ для лікування ХГВ. Крім того, у хворих з рецидивуючими бактеріальними інфекціями, імунодепресивними станами за виявлення HBV-інфекції потрібно вибрати найбільш безпечний ППЛЗ, який у майбутньому, під час призначення антибіотиків, матиме найменшу ймовірність небезпечної взаємодії.

Таблиця 1

Сумісність антибіотиків та інгібіторів лактамаз із прямими противірусними ЛЗ для лікування ХГВ

ППЛЗ / Антибіотики, інгібітори лактамаз	Ентекавір (ЕТВ)	Тенофовір алафенамід (ТАФ)	Тенофовірудизопроксилу фумарат (ТДФ)
Amoxicillin	–	–	–
Ampicillin	+	–	+
Benzylopenicillin	+	–	+
Cefaclor	–	–	–
Cefalexin	++	–	++
Cefazolin	–	–	–
Cefixime	–	–	–
Cefotaxime	–	–	–
Ceftazidime	–	–	–
Ceftriaxone	–	–	–
Cefuroxime	–	–	–
Clavulanic acid	–	–	–
Piperacillin	–	–	–
Tazobactam	++	–	++

Примітка: «–» – клінічно значущої взаємодії не очікується (зелена зона); «+» – наявна потенційно слабка взаємодія, можливий додатковий моніторинг або коригування дози (жовта зона); «++» – клінічно значуща взаємодія, яка вимагає додаткового моніторингу, зміни дозування препарату або часу введення (бурштинова зона).

В публікаціях останніх років щодо використання бази даних “HEP Drug Interactions” були наведені дані переважно щодо сумісності ППЛЗ під час лікування ХГС [22–24]. Досліджень щодо корисності цієї бази даних для лікування хворих на ХГВ та аналізу потенційно небезпечних комбінацій ЕТВ, ТАФ, ТДФ з антибіотиками в сучасній літературі недостатньо.

Для включення в матеріали методичних рекомендацій для студентів, лікарів та фармацевтів нами проаналізована сумісність ППЛЗ для лікування ХГВ з антибіотиками груп пеніцилінів та цефалоспоринів.

Аналізуючи потенційну небезпеку за одночасного призначення ЕТВ з антибактеріальними ЛЗ та ІЛМ, ми встановили, що найбільш небезпечною є комбінація цього противірусного препарату з цефалексином та тазобактамом (табл. 1).

Цефалексин переважно виводиться нирками в незміненому вигляді шляхом клубочкової фільтрації та канальцевої секреції через OAT1 і MATE1. Ентекавір виводиться головним чином із сечею шляхом гломерулярної фільтрації та канальцевої секреції за допомогою OAT1. Таким чином, існує потенційна конкуренція за ниркові транспортери з цефалексином та ЕТВ, що може призвести до підвищення концентрації обох препаратів (рис. 1).



Рис. 1. Результат аналізу взаємодії ЕТК та цефалексину в базі даних “HEP Drug Interaction”

Також клінічно значущою є взаємодія противірусного ЛЗ ЕТВ та інгібітора бета-лактамаз тазобактамом, яке вимагатиме додаткового моніторингу, зміни дозування препаратів або часу введення (бурштинова зона). Тазобактам піддається лише мінімальному метаболізму та виводиться головним чином шляхом ниркової екскреції. Тазобактам є субстратом OAT1/3 і може впливати на концентрацію ЕТВ, оскільки ЕТВ виводиться переважно із сечею шляхом клубочкової фільтрації та канальцевої секреції OAT1 (рис. 2).

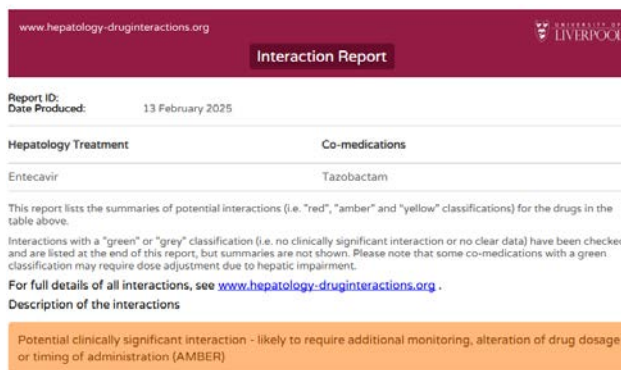


Рис. 2. Результат аналізу взаємодії ЕТК та тазобактаму в базі даних “HEP Drug Interaction”

Також значущою є взаємодія між ЕТВ та ампіциліном. Нирковий кліренс ампіциліну відбувається частково шляхом клубочкової фільтрації та частково шляхом канальцевої секреції. Приблизно від 20 до 40% пероральної дози може виводитися із сечею в незміненому вигляді протягом 6 годин. Після парентерального застосування близько 60–80% виводиться із сечею протягом 6 годин. Оскільки ентекавір частково виводиться шляхом ниркової канальцевої секреції, існує потенціал для конкуренції з ампіциліном за ниркові транспортери, що може призвести до підвищення рівня будь-якого препарату за внутрішньовенного введення ампіциліну (жовта зона взаємодії) (рис. 3).



Рис. 3. Результат аналізу взаємодії ЕТК та ампіциліну в базі даних “HEP Drug Interaction”

Аналізуючи взаємодію ЕТВ та бензилпеніциліну, зазначаємо, що бензилпеніцилін переважно виводиться із сечею (20% шляхом клубочкової фільтрації та 80% шляхом канальцевої секреції за допомогою OAT). ЕТВ виводиться головним чином із сечею шляхом гломерулярної фільтрації та канальцевої секреції за допомогою OAT1. Хоча концентрація ЕТВ потенційно може збільшуватися,

тися через конкуренцію за активну каналцеву секрецію, апріорне коригування дози не рекомендується (жовта зона взаємодії) (рис. 4).

Рис. 4. Результат аналізу взаємодії ЕТК та бензилпеніциліну в базі даних “НЕР Drug Interaction”

Аналогічно ЕТВ відбувається взаємодія ТДФ з антибіотиками груп пеніциліну, цефалоспоринами та інгібіторами бета-лактамаз. Так, спостерігається потенційна клінічно значуща взаємодія (бурштинова зона) ТДФ із цефалексином та тазобактамом. Це пов’язано з тим, що ці ЛЗ переважно виводяться нирками в незміненому вигляді шляхом клубочкової фільтрації та каналцевої секреції через OAT1 і MATE1, а кліренс ТДФ пов’язаний з проксимальними каналцями через OAT1, OAT3 та MPR4. Таким чином, існує потенційна конкуренція за ниркові транспортери цефалексином та тазобактаму з ТДФ, що може призвести до підвищення концентрації цих препаратів, що спонукає додаткового моніторингу стану нирок (рис. 5, 6).

Рис. 5. Результат аналізу взаємодії ТДФ та цефалексину в базі даних “НЕР Drug Interaction”

Клінічно значущою є інформація, що ТАФ – нова генерація тенофовіру, немає жодних проблем

за одночасного призначення цього протівірусного ЛЗ для лікування ХГВ з антибіотиками груп пеніцилінів та цефалоспоринів, а також інгібіторами бета-лактамаз (табл. 1).

Рис. 6. Результат аналізу взаємодії ТДФ та тазобактаму в базі даних “НЕР Drug Interaction”

Під час аналізу сумісності ТАФ навіть із цефалексином та тазобактамом не було встановлено жодних потенційно небезпечних наслідків одночасного призначення цих ЛЗ (зелена зона) (рис. 7, 8).

Рис. 7. Результат аналізу взаємодії ТАФ та цефалексину в базі даних “НЕР Drug Interaction”

Рис. 8. Результат аналізу взаємодії ТАФ та тазобактаму в базі даних “НЕР Drug Interaction”

Висновки. На основі дослідження дійшли таких висновків.

1) Порівнюючи клінічну та лабораторну ефективність у хворих на ХГВ щодо віруселімінуючих властивостей, спроможності уповільнювати прогресування фіброзу печінки, розвитку позапечінкових ускладнень та ГЦК, зазначаємо, що препарати тенофовіру ТДФ та ТАФ більш ефективні, ніж ЕТВ.

2) Аналізуючи клініко-лабораторну ефективність двох варіантів тенофовіру – ТДФ та ТАФ – у клінічних дослідженнях останніх років, довели більш ефективне та безпечне призначення саме ТАФ у хворих на хронічну HBV-інфекцію.

3) Враховуючи тривалий характер прийому ППЛЗ за наявності ХГВ, переважно імунодепресивний стан імунітету пацієнтів, ймовірно вважаємо необхідність призначення найменш гепатотоксичних антибіотиків з груп пеніцилінів та цефалоспоринів, в тому числі в комбінації з інгібіторами бета-лактамаз.

4) З точки зору безпечності найбільш доцільним у хворих на ХГВ є призначення ТАФ, який сумісний з усіма дослідженими антибіотиками з груп пеніцилінів і цефалоспоринів та інгібіторами бета-лактамаз (зелена зона взаємодії NER Drug Interaction).

5) Отримані результати доцільно впровадити в навчальний процес довузівської освіти студентам лікувальних та фармацевтичних факультетів.

Список літератури:

1. Jun-Ya Ch., Guan-Yue Sh., Hui W. et al. Hepatitis B virus-induced cirrhosis: Mechanisms, global variations, and treatment advances. *World J Hepatol.* 2024 Dec 27. № 16 (12). P. 1515–1523. DOI: 10.4254/wjh.v16.i12.1515.
2. Hugo P., Estevão P.N., Cardoso S.W. et al. Alignment of countries in the Americas with the latest WHO guidelines for hepatitis B virus (HBV) infection: a review. *Review Lancet Reg Health Am.* 2024. Oct 28. № 39. 100925. DOI: 10.1016/j.lana.2024.100925.
3. Вірусний гепатит В. Клінічна настанова, заснована на доказах / Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України». 187 с. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/01/kn_vgv.pdf.
4. Стандарт медичної допомоги. Вірусний гепатит В у дорослих. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 січня 2025 року № 165. 42 с. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/01/smd_virusnyj-gepatyt-v-u-doroslyh.pdf.
5. Wang H., Wu L. A comparison of the therapeutic efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Entecavir in patients with chronic Hepatitis-B. *Pak J Med Sci.* 2024 Nov. 40 (10). P. 2390–2394. DOI: 10.12669/pjms.40.10.10307.
6. Buti M., Young-Suk L., Lik H., Chan Y. et al. Eight-year efficacy and safety of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B virus infection: Final results from two randomized phase 3 trials. *Clinical Trial Aliment Pharmacol Ther.* 2024. Dec. № 60 (11–12). P. 1573–1586. DOI: 10.1111/apt.18278.
7. Luo J.-H., Chen G., Hu X.-Y., Yu Ch. et al. Tenofovir alafenamide versus entecavir in treating patients with chronic hepatitis B: A meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol.* 2024 Oct. № 18. S0210-5705(24)00283-8. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2024.502276.
8. Tajiri K., Hayashi Y., Murayama A. et al. Decrease in HBsAg After TAF Switching from Entecavir During Long-Term Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infection Viruses. 2024. Dec 31. № 17 (1), 44. DOI: 10.3390/v17010044.
9. Shahzil M., Chaudhary A.J., Kashif T. et al. Switching to Tenofovir Therapy Versus Continuation of Entecavir for Patients with Hepatitis B Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JGH Open.* 2024. Nov 24. 8 (11), e70055. DOI: 10.1002/jgh3.70055.
10. Song Y., Song G., Ma H. et al. Long-Term Real-World Outcomes of Tenofovir Alafenamide in Chronic Hepatitis B: Detailed Analysis of Treatment-Naive and Experienced Patients. *Korean J Gastroenterol.* 2025. Jan 25; 85 (1). P. 64–72. DOI: 10.4166/kjg.2024.140.
11. Huang Y., Wang J., Chen Ch. et al. Determinants of outcomes in patients with hepatitis B virus-decompensated cirrhosis. *Sci Rep.* 2025. Jan 2; 15 (1), 562. DOI: 10.1038/s41598-024-84413-0.
12. Chen L., Jiang O., Xu X. Comparison of the Effects of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and Tenofovir Alafenamide (TAF) on Liver Function in Patients with Hepatitis B: A Meta-analysis. *Meta-Analysis Altern Ther Health Med.* 2025 Jan 31 (1). P. 124–127.
13. Lin Sh., Huang W., Liao Z. et al. Comparison of lipid profile alterations in chronic hepatitis b patients receiving tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate. *Comparative Study Sci Rep.* 2024. Nov 9; 14 (1). 27369. DOI: 10.1038/s41598-024-78656-0.
14. Pan C., Zhu L., Yu A. et al. Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Preventing Vertical Transmission in Chronic Hepatitis B Mothers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Meta-Analysis Clin Infect Dis.* 2024. Oct 15; 79 (4). P. 953–964. DOI: 10.1093/cid/ciae288.
15. Nguyen Th., Bui Q., Vo T. et al. Clinical Efficacy and Safety of Long-Term Treatment of Tenofovir Alafenamide vs Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B in Vietnam. *Comparative Study Clin Transl Gastroenterol.* 2024. Oct 1; 15 (10), e1. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000749.
16. Yoo H., Kim J., Yoo J. et al. Lower incidence of hepatocellular carcinoma with tenofovir alafenamide in chronic hepatitis B: Evidence from a large-scale cohort. *JHEP Rep.* 2024. Nov 12; 7 (2). 101268. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101268.
17. Chung S., Um H., Choi W. et al. Tenofovir Is Associated With a Better Prognosis Than Entecavir for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Comparative Study Clin Gastroenterol. *Hepatol.* 2025. Feb; 23 (2). P. 300–309. e9. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.07.013.

18. Lumley S., Delphin M., Mokaya J. et al. A systematic review and meta-analysis of the risk of hepatitis B virus (HBV) resistance in people treated with entecavir or tenofovir. *Meta-Analysis J Clin Virol*. 2024 Oct; 174: 105711. DOI: 10.1016/j.jcv.2024.105711.
19. Perazella M. Drug-induced acute kidney injury: diverse mechanisms of tubular injury. *Curr Opin Crit Care*. 2019. Dec; 25 (6). P. 550–557. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000653.
20. Jiang X., Ye J., Li Y. et al. Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *Review World J Gastroenterol*. 2018. Jul 28. № 24 (28). P. 3181–3191. DOI: 10.3748/wjg.v24.i28.3181.
21. Wang J., Jiang H., Zhang G. et al. Real-World Pharmacovigilance Study Identifies Drugs Linked to Hepatitis B Virus Reactivation. *J Med Virol*. 2024 Nov; 96 (11), e70055. DOI: 10.1002/jmv.70055.
22. Keast Sh., Holderread B., Cothran T. et al. Hepatitis C Direct-Acting Antiviral Treatment Selection, Treatment Failure, and Use of Drug-Drug Interactions in a State Medicaid Program. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019. Nov. 25 (11). P. 1261–1267. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.11.1261.
23. Abdullatif H., Ramzi R., Mogahed E. et al. Drug-Drug Interactions in Children and Adolescents Receiving Ledipasvir/Sofosbuvir for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *Clin Drug Investig*. 2019. Sep; 39 (9). P. 857–864. DOI: 10.1007/s40261-019-00805-5.
24. Wang Q., Rao H., Wei L. et al. Algorithmic analysis of potential drug-drug interactions using direct-acting antiviral agents and concomitant medications in chronic hepatitis. *C. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2018. Mar 20; 26 (3). P. 209–224. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.010.

References:

1. Jun-Ya Cheng, Guan-Yue Shan, Hui Wan et al. (2024). Hepatitis B virus-induced cirrhosis: Mechanisms, global variations, and treatment advances. *World J Hepatol*. Dec 27;16(12): 1515–1523. doi: 10.4254/wjh.v16.i12.1515.
2. Hugo Perazzo, Estevão Portela Nunes, Sandra W Cardoso et al. (2024). Alignment of countries in the Americas with the latest WHO guidelines for hepatitis B virus (HBV) infection: a review. *Review Lancet Reg Health Am*. Oct 28. 39. 100925. doi: 10.1016/j.lana.2024.100925.
3. Virusnyi hepatyt B. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Derzhav-nyi ekspertnyi tsentr Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy [Viral hepatitis B. Evidence-based clinical practice. State expert center of the Ministry of Health of Ukraine]. DU “Tsentr hromadskoho zdorovia MOZ Ukrainy”. 187 s. Retrieved from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/01/kn_vgv.pdf.
4. Standart medychnoi dopomohy. Virusnyi hepatyt B u doroslykh [Standard of medical care. Viral hepatitis B in adults]. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy 27 sichnia 2025 roku № 165. 42 s. Retrieved from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/01/smd_virusnyj-gepatyt-v-u-doroslyh.pdf.
5. Huan Wang, Liping Wu. (2024). A comparison of the therapeutic efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Entecavir in patients with chronic Hepatitis-B. *Pak J Med Sci*. Nov. 40 (10), 2390–2394. doi: 10.12669/pjms.40.10.10307.
6. Maria Buti, Young-Suk Lim, Henry Lik Yuen Chan et al. (2024). Eight-year efficacy and safety of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B virus infection: Final results from two randomised phase 3 trials. *Clinical Trial Aliment Pharmacol Ther*. Dec. 60 (11–12), 1573–1586. doi: 10.1111/apt.18278.
7. Jian-Xing Luo, Guo Chen, Xiao-Yu Hu, Chang Yu et al. (2024). Tenofovir alafenamide versus entecavir in treating patients with chronic hepatitis B: A meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol*. Oct 18, S0210-5705(24)00283-8. doi: 10.1016/j.gastrohep.2024.502276.
8. Kazuto Tajiri, Yuka Hayashi, Aiko Murayama et al. (2024). Decrease in HBsAg After TAF Switching from Entecavir During Long-Term Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Viruses*. Dec 31. 17 (1), 44. doi: 10.3390/v17010044.
9. Muhammad Shahzil, Ammad Javaid Chaudhary, Talha Kashif et al. (2024). Switching to Tenofovir Therapy Versus Continuation of Entecavir for Patients with Hepatitis B Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JGH Open*. Nov 24. 8 (11), e70055. doi: 10.1002/jgh3.70055.
10. Yu-Xuan Song, Guang-Jun Song, Hui Ma et al. (2025). Long-Term Real-World Outcomes of Tenofovir Alafenamide in Chronic Hepatitis B: Detailed Analysis of Treatment-Naive and Experienced Patients. *Korean J Gastroenterol*. Jan 25; 85 (1), 64–72. DOI: 10.4166/kjg.2024.140.
11. Yi-Jie Huang, Jun-Sing Wang, Cheng-Hsu Chen et al. (2025). Determinants of outcomes in patients with hepatitis B virus-decompensated cirrhosis. *Sci Rep*. Jan 2; 15 (1), 562. doi: 10.1038/s41598-024-84413-0.
12. Longda Chen, Qingqing Jiang, Xun Xu. (2025). Comparison of the Effects of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) and Tenofovir Alafenamide (TAF) on Liver Function in Patients with Hepatitis B: A Meta-analysis. *Meta-Analysis Altern Ther Health Med*. Jan; 31 (1), 124–127.
13. Shenglong Lin, Wanlong Huang, Ziyuan Liao et al. (2024). Comparison of lipid profile alterations in chronic hepatitis b patients receiving tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate. *Comparative Study Sci Rep*. Nov 9; 14 (1), 27369. doi: 10.1038/s41598-024-78656-0.
14. Calvin Q Pan, Lin Zhu, Andy S Yu et al. (2024). Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Preventing Vertical Transmission in Chronic Hepatitis B Mothers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Meta-Analysis Clin Infect Dis*. Oct 15; 79 (4), 953–964. doi: 10.1093/cid/ciae288.
15. Thao Huynh Phuong Nguyen, Quynh Thi Huong Bui, Thong Duy Vo et al. (2024). Clinical Efficacy and Safety of Long-Term Treatment of Tenofovir Alafenamide vs Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B in Vietnam. *Comparative Study Clin Transl Gastroenterol*. Oct 1; 15 (10), e1. doi: 10.14309/ctg.0000000000000749.

16. Hye-Jin Yoo, Jae-Young Kim, Jeong-Ju Yoo et al. (2024). Lower incidence of hepatocellular carcinoma with tenofovir alafenamide in chronic hepatitis B: Evi-dence from a large-scale cohort. *JHEP Rep.* Nov 12; 7 (2), 101268. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101268.
17. Sung Won Chung, Hyun Jun Um, Won-Mook Choi et al. (2025). Tenofovir Is As-sociated With a Better Prognosis Than Entecavir for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Comparative Study *Clin Gastroenterol Hepatol.* Feb; 23 (2), 300–309. e9. doi: 10.1016/j.cgh.2024.07.013.
18. Sheila F Lumley, Marion Delphin, Jolynne F Mokaya et al. (2024). A systematic review and meta-analysis of the risk of hepatitis B virus (HBV) resistance in people treated with entecavir or tenofovir. *Meta-Analysis J Clin Virol.* Oct; 174:105711. doi: 10.1016/j.jcv.2024.105711.
19. Mark A Perazella. (2019). Drug-induced acute kidney injury: diverse mechanisms of tubular injury. *Curr Opin Crit Care.* Dec; 25 (6), 550–557. doi: 10.1097/MCC.0000000000000653.
20. Xian-Wan Jiang, Jian-Zhong Ye, Ya-Ting Li et al. (2018). Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *Review World J Gastroenterol.* Jul 28. 24 (28), 3181–3191. doi: 10.3748/wjg.v24.i28.3181.
21. Jie Wang, He Jiang, Guoqi Zhang et al. (2024). Real-World Pharmacovigilance Study Identifies Drugs Linked to Hepatitis B Virus Reactivation. *J Med Virol.* Nov; 96 (11), e70055. DOI: 10.1002/jmv.70055.
22. Shellie L Keast, Bethany Holderread, Terry Cothran et al. (2019). Hepatitis C Direct-Acting Antiviral Treatment Selection, Treatment Failure, and Use of Drug-Drug Interactions in a State Medicaid Program. *J Manag Care Spec Pharm.* Nov; 25 (11), 1261–1267. doi: 10.18553/jmcp.2019.25.11.1261.
23. Hala Mohsen Abdullatif, Rania Ramzi, Engy Adel Mogahed et al. (2019). Drug-Drug Interactions in Children and Adolescents Receiving Ledipasvir/Sofosbuvir for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *Clin Drug Investig.* Sep; 39 (9), 857–864. doi: 10.1007/s40261-019-00805-5.
24. Wang Q., Rao Y., Wei L. et al. (2018). Algorithmic analysis of potential drug-drug interactions using direct-acting antiviral agents and concomitant medications in chronic hepatitis C. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* Mar 20; 26 (3), 209–224. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.010.