МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ
ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

На тему: «КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ ТЕНОФОВІРУ ТА ЕНТЕКАВІРУ З НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ»

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу 98 Ф2-Б групи
Напряму підготовки (спеціальності)
226 «Фармація. Промислова фармація»
Кохан Олександра Олександрівна
Завідувач кафедри:
професор, д.мед.н. М.В. Хайтович
Науковий керівник:
професор, д.мед.н., заслужений діяч
науки і техніки України Л.Л. Пінський

Київ 2024 р.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ 4

ВСТУП 5

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 8

1.1. Гепатит В: етіологія, діагностика, лікування 8

1.2. Тенофовір: види, механізм дії та метаболізм. 13

1.3. Ентекавір: механізм дії та метаболізм. 21

1.4. Особливості застосування тенофовіру та ентекавіру разом з нестероїдними протизапальними лікарськими засобами 25

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 30

2.1. Обґрунтування доцільності вибору об’єктів та методів дослідження. 30

2.2. Методологія та методи дослідження 30

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ 32

3.1. Порівняльний аналіз лікарської взаємодії тенофовіру дизопроксил фумарата та ентекавіру з препаратами групи нестероїдних протизапальних лікарських засобів 32

3.1.1. Взаємодія TDF та ETV з ацетилсаліциловою кислотою. 33

3.1.2. Взаємодія TDF та ETV з Ацеклофенаком. 35

3.1.3. Взаємодія TDF та ETV з диклофенаком натрію. 37

3.1.4. Взаємодія TDF та ETV з ібупрофеном. 40

3.1.5. Взаємодія TDF та ETV з декскетопрофеном. 42

3.1.6. Взаємодія TDF та ETV з мелоксикамом. 44

3.1.7. Взаємодія TDF та ETV з індометацином. 46

3.1.8. Взаємодія TDF та ETV з парацетамолом (Ацетамінофен). 48

3.1.9. Взаємодія TDF та ETV з мефенаміновою кислотою. 51

3.1.10. Взаємодія TDF та ETV з напроксеном. 52

3.1.11. Взаємодія TDF та ETV з метамізолом натрію. 54

3.2. Аналіз частоти сумісного призначення прямих противірусних лікарських засобів із НПЛЗ у хворих на хронічний гепатит В. 56

ВИСНОВКИ 58
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 59
ДОДАТКИ 66
SUMMARY 72

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома

ІВГ – інфекція вірусу гепатиту

НПЛЗ – нестероїдні протизапальні лікарські засоби

ППЛЗ – прямі противірусні лікарські засоби

ПТГ - паратиреоїдний гормон

ТЕ – транзиторна еластографія

ХГВ – хронічний гепатит В

CaSR – кальцій-чутливий рецептор

ETV – ентекавір

FTC – емтрицитабін

HBV – вірус гепатиту В

TAF – тенофовіру алафенамід

TDF – тенофовіру дизопроксилу фумарат

TFV – тенофовір

ВСТУП

Актуальність теми: не дивлячись на масове впровадження вакцинації проти гепатиту В (HBV), він залишається глобальною проблемою в сфері охорони здоров'я через свою поширеність. При тривалому перебігу інфекції гепатиту В (ІГВ) можливі явища метаплазії гепатоцитів, що, в свою чергу, може викликати такі небезпечні стани як фіброз печінки та гепатоцелюлярна карцинома. Також, в зв'язку з розповсюдженістю імунозапальної патології, особливо після перебігу COVID-19, виникає необхідність призначення лікарських засобів групи нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЛЗ) пацієнтам, що приймають противірусні засоби прямої дії (ППЛЗ). Стандартом для профілактики та лікування гепатиту В є препарати тенофовіру та ентекавіру. Одночасне застосування противірусних тенофовіру та ентекавіру з групою НПЛЗ на даний час є маловивченою темою, а тому потребує додаткового клініко-фармакологічного аналізу.

Мета дослідження: визначення потенційно небезпечних взаємодій противірусних препаратів тенофовіру або ентекавіру із лікарськими засобами групи НПЛЗ при лікуванні хронічного гепатиту В (ХГВ). Визначення безпечного підходу при призначенні протизапальної терапії на фоні лікування ХГВ.

Завдання дослідження:

1. Визначити клініко-фармакологічні особливості сумісного призначення тенофовіру або ентекавіру із НПЛЗ.
2. Встановити потенційно небезпечні взаємодії при застосуванні прямих противірусних ЛЗ для віруселімінації HBV із НПЛЗ.
3. Проаналізувати частоту призначень НПЛЗ разом із тенофовіром та ентекавіром при лікуванні ХГВ, які призвели до нефротоксичних побічних реакцій.
4. Запропонувати безпечну фармакотерапевтичну тактику сумісного призначення тенофовіру та ентекавіру разом із НПЛЗ.

Предмет дослідження: застосування комбінації ППЛЗ з НПЛЗ у хворих на ХГВ, виникнення несприятливих побічних реакцій.

Об'єкт дослідження: противірусні препарати прямої дії тенофовір та ентекавір, нестероїдні протизапальні лікарські засоби.

Методи дослідження. У роботі використані бібліосемантичний, аналітичний та статистичні методи.

Наукова новизна: Призначення Тенофовіру дизопроксил фумарату (TDF), прямого противірусного лікарського засобу для лікування ХГВ одночасно із НПЛЗ призводить до розвитку нефротоксичних побічних ефектів із мікроальбумінурією, циліндрурією, протеїнурією в 14,3% спостережень. В даній клінічній ситуації доцільним є призначення Ентекавіру (ETV), як препарату з відповідним противірусним ефектом, та який не має несприятливих взаємодій із НПЛЗ.

Апробація результатів дослідження: Матеріали дослідження були представлені на наукових конференціях: XII Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічна фармакологія сьогодення: шляхи максимальної допомоги лікарській спеціальності» (9-10 листопада 2023 року, Вінниця) (тема доповіді та тези: «Клініко-фармакологічні особливості взаємодії тенофовіру та ентекавіру з нестероїдними протизапальними лікарськими засобами»); Науково-практична конференція «Клінічна фармакологія та фармацевтична опіка: сучасні тренди» (12 грудня 2023, Київ) (тема доповіді: «Клініко-фармакологічні особливості взаємодії тенофовіру та ентекавіру з нестероїдними протизапальними лікарськими засобами»); Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 25-річчю фармацевтичного факультету «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку», присвячена 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (19-20 грудня 2023 року, Київ) (тема доповіді: «Аналіз нефротоксичних побічних реакцій прямого противірусного лікарського засобу при лікуванні хронічного гепатиту В на фоні протизапальної фармакотерапії»).

Структура роботи: загальна кількість сторінок роботи 73 сторінки. Містить в собі три розділи: Огляд літератури, Матеріали та методи дослідження та Результати власних досліджень. Має три додатки. Використано 61 джерело літератури.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Гепатит В: етіологія, діагностика, лікування

Інфекція вірусу гепатиту (ІВГ) – це часта причина хронічних захворювань печінки у всьому світі, тому є глобальною проблемою в сфері здоров'я оскільки ІВГ є основною причиною розвитку раку печінки та гострої, важкої печінкової недостатності (Рисунок 1.1). Розповсюджені противірусні лікарські засоби інтерферон і нуклеозидні препарати часто використовуються при лікуванні хронічного гепатиту В (ХГВ). Проте, ці лікарські засоби є більше профілактичними, аніж лікувальними, так як не взаємодіють з кільцевою ДНК, що знаходиться в ядрі гепатоцитів[1].

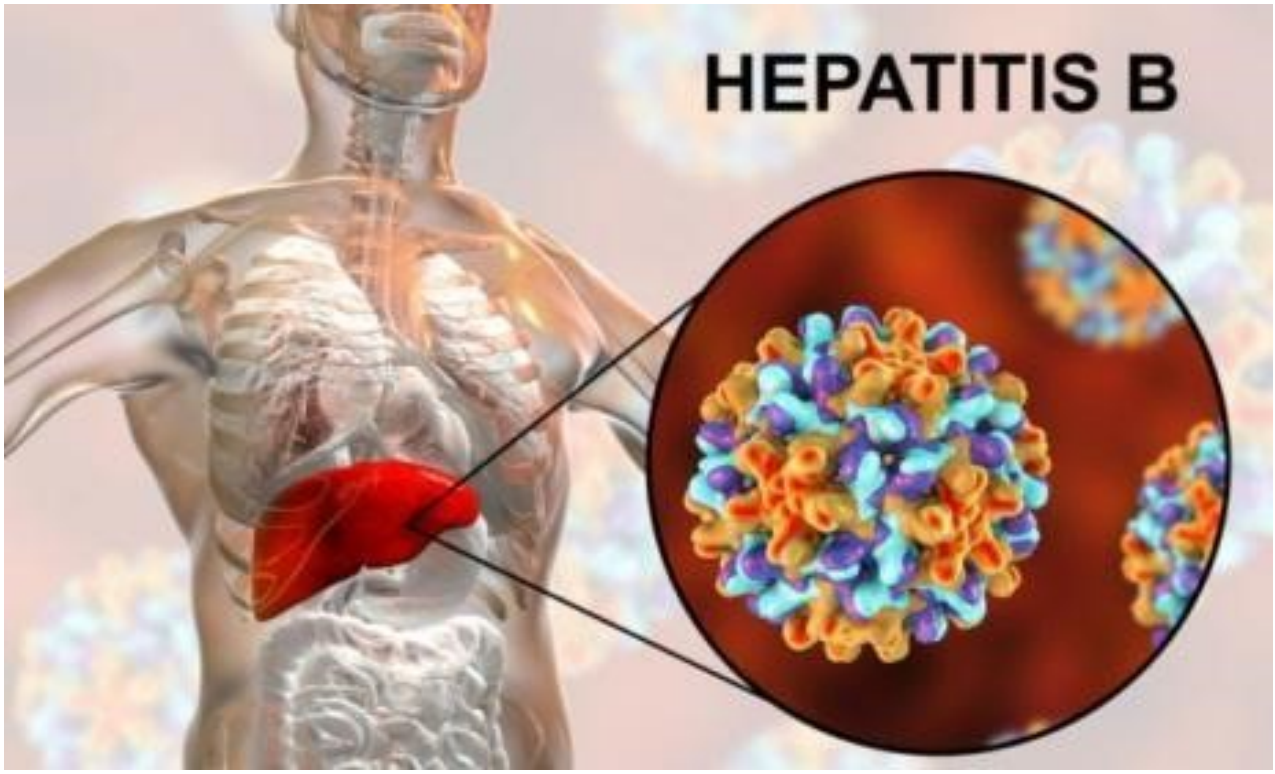


Рисунок 1.1. Схематичне відображення місцезнаходження вірусу гпатиту В [https://www.1mg.com/articles/hepatitis-b-causes-symptoms-and-prevention]

Вперше вірус гепатиту В був виявлений і описаний в 1965 році двома незалежними групами дослідників. Керівниками першої були доктор Барух Блумберг та доктор Реймонд Двідж, а іншої – доктор Уолтер Беллоу і Генрі

Фейнічі. Дослідження проводилося на основі спостереження за розвитком антитіл до ліпопротеїнів низької щільності у пацієнтів, що отримували багаторазові переливання крові. Для виявлення даних антитіл, зазвичай використовували специфічні барвники, такі як Судан І. Під час чергового тестування, групами вчених було відмічено, що деякі антитіла практично не набули забарвлення, але колір стає темнішим якщо використати загальний фарбуючий протибілковий компонент – азокармін. Після ряду тестувань антиген не ідентифікувався як відомий і, так як був виявлений із сироватки крові австралійського аборигена, йому надали умовну назву «австралійський антиген» [2].

Вірус гепатиту В (HBV) – відноситься до ДНК – вірусів, сімейства Hepadnaviridae, що вражають гепатоцити, головні клітини печінки. Інкубаційний період займає від 28 до 180 днів, і більшість випадків інфекції проявляються уже в період від 60 до 110 днів Протягом цього періоду пацієнти не виявляють симптомів і, зазвичай, не знають, що контактували з вірусом гепатиту В, що може збільшувати ризик передачі вірусу.

Основний канал передачі – вертикальна передача (від матері до дитини) та горизонтальна передача (від дитини до дитини). Але не потрібно забувати також, що передача HBV відбувається через виділення організму та кров, тому недостатня стерилізація медичних інструментів з подальшим їх використанням також є розповсюдженим каналом передачі вірусу, що доповнює даний список такою глобальною проблемою як вживання наркотичних речовин. Окрім цього, ще одним методом передачі вірусу залишаються часті нерозбірливі статеві контакти [3].

ІВГ може тривати до 6 місяців – транзиторний або гострий гепатит В; в іншому ж випадку, вона триває від 6 місяців і більше, набуваючи статусу хронічний гепатит В (ХГВ) [4]. Вік хворого також впливає на перебіг інфекції. На ранніх стадіях інфікування специфічні симптоми відсутні. Зазвичай, гепатит В супроводжується такими симптомами, як лихоманка, біль у животі, втома, темна сеча, втрата апетиту, жовтяниця, болі в суглобах.

Вірс гепатиту В (HBV) – являє собою малий фрагмент ДНК, який частково складається з двох ланцюгів і утворює коло, містить чотири відкриті рамки зчитування, які кодують сім білків. Серед них HBeAg (антиген HBV), HBcAg (вірусний капсидний білок), HBV Pol/RT (полімераза), PreS1/PreS2/HBsAg (велика, середня і мала глікопротеїнові оболонки) і HBx (регулятор транскрипції).

Вірус потрапляє в гепатоцити, нуклеокапсид в ядрі вивільняє геному,яка перетворюється на ковалентну замкнуту кільцеву ДНК (cccDNA), яка оточена гістонами. Це все служить шаблоном для транскрипції всіх вірусних генів, які кодують різні вірусні білки [5].

Діагностика. Не дивлячись на те, що в світі вже є досить ефективні вакцини та методи лікування гепатиту В, він все ще залишається однією із головних проблем для здоров'я людини в усьому світі. За інформацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щорічно відбувається близько 880 000 смертей внаслідок інфікування HBV та викликаних ним цирозом та фіброзом печінки [6].

У зв'язку з глобалізацією захворювання на гепатит В, список методів його діагностики досить різноманітний, що дає можливість точно встановити діагноз. Сюди входить як загальновикористовувані методи діагностики (анамнез та фізичний огляд) так і специфічні методи аналізу (біопсія, серологічні тести, транзиторна еластографія (ТЕ) органів черевної порожнини і т.).

Hepatitis B Foundation (HBF) в своїх рекомендаціях надає перевагу скринінгу з використанням потрійних серологічних маркерів. Вони включають в себе:

- HBsAg (поверхневий антиген гепатиту В) – це білок, що знаходиться на оболонці вірусу інфекції, відомого як віріон Дейна. Виявлення цього білка в сироватці крові вказує на наявність гепатиту В. В крові з'являється приблизно протягом 1-10 тижнів з моменту контакту з хворим HBV[7]. HBsAg продукується у великих кількостях і, під час

виявлення в крові інфікованих пацієнтів, приймають вигляд сферичних і трубчастих частинок, що не перевищують 22 нм в розмірі. Ці частинки є імуногенними, але не містять геномної ДНК і саме вони стали основою для розробки вакцин проти гепатиту В [8].

- anti-HBs або HBsAb (поверхневі антитіла гепатиту В) – наявність надає інформацію про те, що хворий проходив вакцинацію або раніше хворів та одужав.
- anti-HBc або HBcAb (основне антитіло до гепатиту В) - при позитивному показнику даних антитіл, люди, що піддаються серологічному дослідженню, мають HBV в хронічній (більше 6 місяців) стадії. [9].

Для діагностики саме хронічного гепатиту В (ХГВ) встановлено певні критерії, включаючи обов'язкову наявність HBsAg протягом 6 місяців. Додатково проводять вимірювання рівнів ДНК-HBV, антигену гепатиту В (HBeAg) і сироваткової аланінтрансамінази (АЛТ), щоб визначити ступінь інфекційності. Також, для оцінки стану печінки, проводиться біопсія. Важливо відзначити, що у багатьох хворих на ХГВ перебіг хвороби може бути безсимптомний, за умови, що у них немає одночасного розвитку таких ускладнень як порушення згортання крові, цироз, асцит, жовтяниця або енцефалопатія [10].

Оцінка ступеня фіброзу та цирозу печінки за допомогою біопсії вважається стандартом, але цю процедуру не проводять так часто через її інвазивність, високу вартість і можливість виникнення ускладнень [11]. Тому після проведення численних досліджень [12] було виявлено, що застосування транзиторної еластографії (ТЕ) при діагностиці хворих на гепатит В, є більш ефективним для діагностики фіброзу печінки у хворих HBV [13].

Існують різні методи діагностики гострої або хронічної інфекції гепатиту В, включаючи вищезгадані серологічні і молекулярні підходи. Оскільки як матрицями реплікації вірусу гепатиту В є функціонування внутрішньопечінкових ковалентно замкнутих кільцевих ДНК (cccDNA),

лікування саме хронічної форми гепатиту В обмежене. В цей постійно змінюючийся час, звичайно, з'явилися нові біомаркери, такі як антиген, що пов'язаний з ядром вірусу гепатиту В (HBcrAg) і РНК HBV, які можуть вказувати на стан внутрішньопечінкової cccDNA. Проте, вказані біомаркери ще мають пройти перевірку безпосередньо перед самим їх клінічним застосуванням [14].

Лікування. Зазвичай, для лікування неускладненого симптоматичного гострого гепатиту В не потрібна противірусна терапія, оскільки у 95% хворих зі стійким імунітетом спостерігається спонтанне одужання, тому ймовірність фульмінантного гепатиту В по діагностичним даним становить менше 1%. Переконливі докази того, що рання терапія противірусними лікарськими засобами неускладненого гострого гепатиту В впливає на ризик переходу в клінічну форму або якимось чином прискорює процеси одужання, відсутні [15].

Управління по контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) схвалило перелік лікарських засобів рекомендованих для підтримуючого лікування хронічного гепатиту В: інтерферон, ентекавір, тенофовіру алафенамід, тенофовіру дизопроксил фумарат, ламівудин.

Сучасний підхід до лікування дозволяє уповільнити або навіть запобігти розвитку таких ускладнень, як цироз; зменшити ризик виникнення раку печінки та поліпшити якість життя. Проте, важливо зауважити, що це не є повноцінним методом лікування і більшості хворим, що тільки розпочинають лікування, мають продовжувати його протягом усього життя.

Терапія також може супроводжуватися побічними ефектами, тому вимагає регулярного моніторингу, що ускладнює процес лікування [16]. З цих причин, вакцинація проти гепатиту В вважається ефективим і економічно вигідним підходом задля запобігання хворобі, особливо з

урахуванням співвідношення користь/вартість у порівнянні з іншими втручаннями [17].

Вище вже було зазначено про вакцину із білків поверхневого антигену HBsAg – це була перша вакцина, створена американським мікробіологом Морісом Хіллеманом. Це стало науковим проривом в профілактиці інфікування вірусом гепатиту В у людей групи високого ризику, тому дана вакцина була випущена під назвою Heptavax B та Hevac B. Однак на той момент було відсутнє таке поняття, як «глобальна політика вакцин», тому відомішим стала, розроблена уже в 1986 році, перша генно-інженерна вакцина, що повністю замінила вакцини, отримані із плазми, і увійшла в історію вакцинології, як перша вакцина на основі вірусоподібних частинок VLP. Широкого застосування і виробництва із цієї групи набула рекомбінантна вакцина, отримана з дріжджів [18].

1.2. Тенофовір: види, механізм дії та метаболізм.

Тенофовір (TFV) відноситься до групи аналогів ациклічних нуклеотидів, які подібні до натуральних монофосфатних нуклеотидів (Рисунок 1.2). Є аналогом ациклічного нуклеотидного діестера монофосфату аденозину. У вузькому розумінні, через наявність фосфатної групи, пов’язаної з азотистою основою, його можна вважати фактичним аналогом нуклеотиду. Перші звіти про антивірусну активність тенофовіру були опубліковані в 1993 році і цей засіб став доступним на ринку з 2008 року у формі тенофовіру дизопроксилу та тенофовіру алафенаміду, що застосовуються орально.

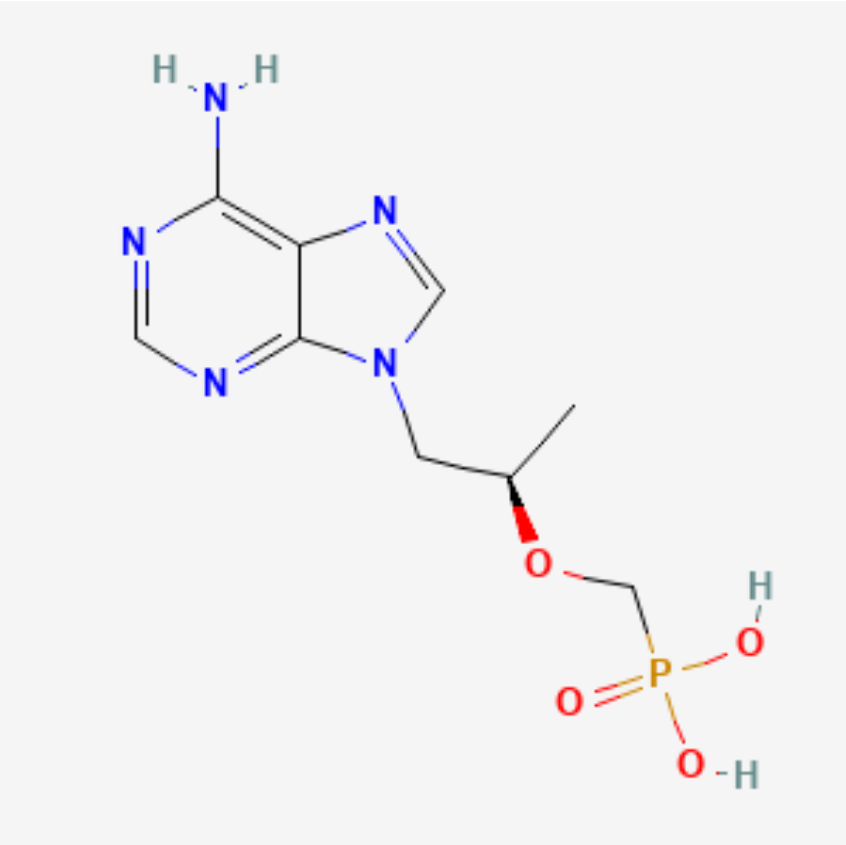


Рисунок 1.1. Структурна формула тенофовіру [National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 464205, Tenofovir. Retrieved September 21, 2023 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tenofovir.]

IUPAC: [(2R)-1-(6-амінопурин-9-іл)пропан-2-іл]оксиметилфосфонова кислота [19].

У своїй природній формі тенофовір має обмежену здатність проникнення через мембрани клітин та, пов'язану з цим, низьку ефективність при пероральному прийомі. Для поліпшення біодоступності, тенофовір доступний у вигляді проліків, таких як TDF (тенофовіру дизопроксил фумарат) та TAF (тенофовіру алафенамід) [20]. Термін «проліки» вказує на те, що сама молекула в своїй початковій формі не викликає значущого терапевтичного ефекту, але задля досягнення активності потребує метаболічних змін.

Тенофовіру дизопроксил фумарат (TDF) – в комбінації з емтрицитабіном (FTC) широко використовується в якості засобу

доконтактної профілактики ВІЛ та для лікування вірусу гепатиту В (Рисунок 1.3). Зазвичай, добре переноситься. Головним недоліком TDF є вплив на мінеральну щільність кісток та нефротоксичність. Наразі на ринку є доступний препарат комбінації TDF/FTC, який має менш виражені метаболічні побічні ефекти, і в попередніх дослідженнях він виявив гіполіпідемічну дію. Впливає на ліпіди як низької так і високої щільності [21]. Низка досліджень виявила також, що у хворих на гепатит В в хронічному стані TDF не виявляє таку ж ефективність як і TAF за однією лише відміною, як було вказано, TAF більш безпечний для нирок і кісток [22].

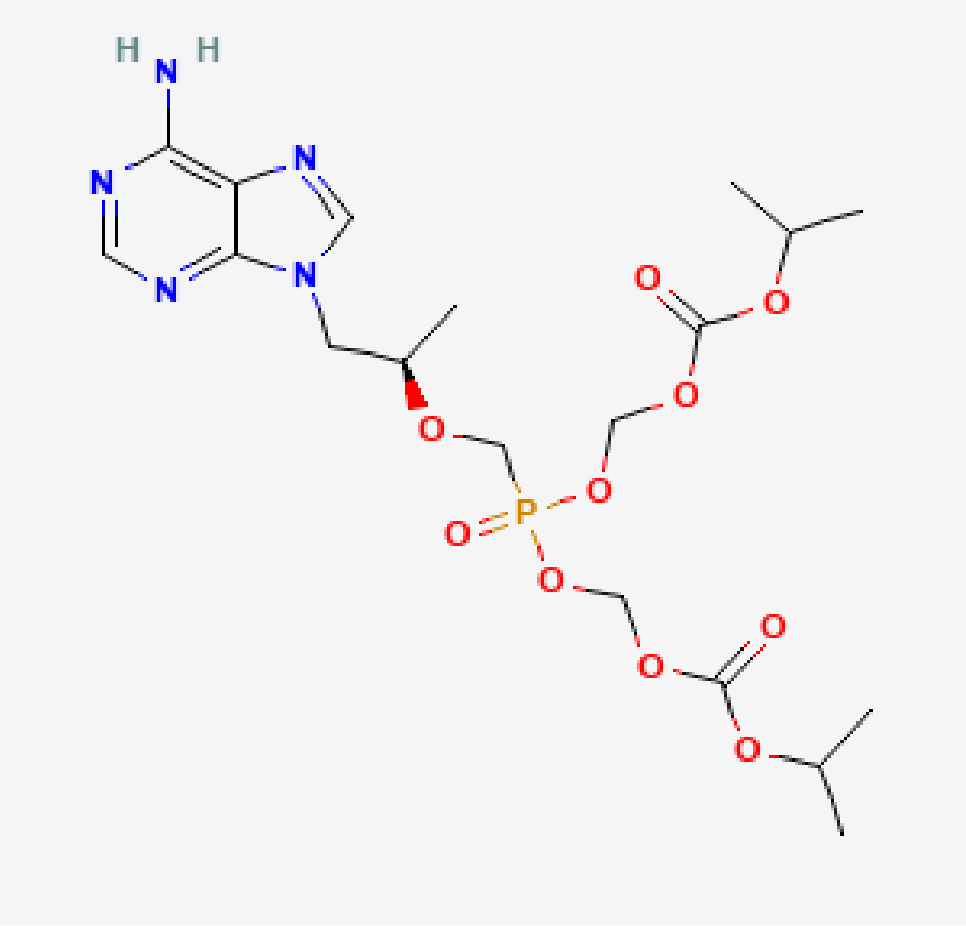


Рисунок 1.3. Структурна формула тенофовіру дизопроксил фумарату [National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5481350, Tenofovir disoproxil. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tenofovir-disoproxil. Accessed Sept. 25, 2023.]

Тенофовір алафенамід (TAF) - Тенофовіру дизопроксил фумарат (TDF) та тенофовіру алафенамід (TAF) був розроблений для клінічного використання оскільки потрібна була безпечніша форма старішого тенофовіру дизопроксил фумарату (TDF) (Рисунок 1.4). При використанні останнього часто повідомлялося про порушення функції проксимальних ниркових канальців і втрату мінеральної щільності кісткової тканини.

Порівнюючи ці дві форми тенофовіру, вчені дослідили, що на відміну від TDF, TAF, як більш активний лікарський засіб, передається до клітин-мішеней. При цьому він в значно менших кількостях залишається в загальному кровообігу. Виходячи з даних досліджень, ми можемо побачити, що TAF та TDF виконуючи антиретровірусну дію, останній має менший вплив на функцію проксимальних ниркових канальців і цілісність кісток [23].

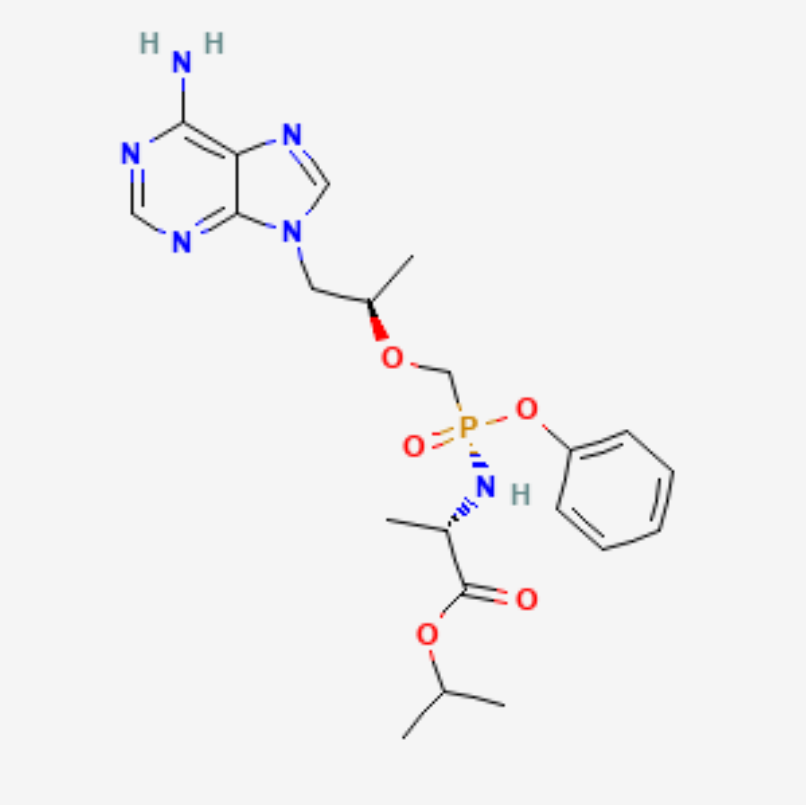


Рисунок 1.4. Структурна формула тенофовіру алафенаміду [National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 9574768, Tenofovir alafenamide.

https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/gs-7340. Accessed Sept. 25, 2023.]

Інші, незалежні один від одного, дослідження також підтвердили вищезазначену інформацію [24, 25].

Виходячи із зазначених даних, можемо підсумувати: TAF – це пероральні фосфоноамідатні проліки тенофовіру, який характеризується вищою стабільністю в плазмі крові у порівнянні з TDF. Даний лікарський засіб дозволяє ефективно доставляти тенофовір безпосередньо в печінку, при цьому, у порівнянні з тим же TDF, концентрація тенофовіру в плазмі крові буде меншою. Дослідження показали, що TAF не спричиняє резистентності до лікування (як мінімум до 96 тижнів [26]). Лікування TAF також асоціюється з меншими негативними впливами на нирки і кістки порівняно з TDF, зокрема в літньому віці [27].

Механізм дії та фармакокінетика: Незважаючи на те, що обидва проліки, TDF і TAF, сприяють поглинанню лікарських засобів у кишечнику, коли TFV потрапляє в кровообіг, спостерігаються значущі різниці в його розподілі в залежності від того, який із цих двох пероральних засобів використовується.

Більша частина TFV, яка поглинається після перорального застосування TDF (що має біодоступність per os 25%), розчиняється через зв’язок із сіллю дизопроксилу фумарату і рівномірно розподіляється в широкому спектрі різних тканин. Навпаки, коли TFV приймається у вигляді TAF (що оцінюється в 40% при per os), зв’язок із сіллю алафенаміду є сильнішим, і більша частина препарату циркулює з нею в зв’язці. Саме застосування TFV у вигляді TAF забезпечує таку властивість останнього, як вибірковий розподіл TFV: при застосуванні препарату, що містить саме TAF, TFV поглинається «вибірково» тими клітинами, в яких відбувається більша доля вірусних реплікацій.

Після перорального прийому, TDF розкладається під впливом кишкових і плазмових естераз до тенофовіру, а TAF метаболізується головним чином внутрішньоклітинним катепсином. Цей процес

перетворення TDF і TAF в активну форму, тенофовір-дифосфат, аналогічний при лікуванні ВІЛ та HBV. Тенофовір-дифосфат, в свою чергу, під час транскрипції ВІЛ, конкурує з дезоксиаденозин 5'-трифосфатом. Таким чином пригнічує реплікацію ВІЛ. У такому ж порядку тенофовір-дифосфат діє і на реплікацію HBV, інгібуючи полімеразу HBV [28].

TDF демонструє покращений профіль фармакокінетики та підвищену противірусну активність in vitro. Під час досліджень було зафіксовано стократне підвищення активності проти ВІЛ при використанні TDF у порівнянні з тенофовіром. Це пов'язано зі швидшим внутрішньоклітинним поглинанням TDF, що призводить до збільшеного накопичення тенофовір-дифосфату в клітинах [29]. Ця різниця у концентраціях тенофовіру в плазмі крові відображається на профілі безпеки TDF і TAF [30]. Також саме завдяки цій різниці в концентраціях та поглинанні різних видів TFV пояснює низьку дозу TAF (25 мг) та високу стандартну дозу TDF (245 мг) які слід застосовувати для отримання клінічних противірусних ефектів.

Щодо фармакокінетики TFV у плазмі крові та безпосередньо внутрішньоклітинної фармакокінетики було проведено окреме дослідження за участю близько 30 хворих, які перейшли з режиму лікування, що включав TDF, на TAF. Було виявлено, що після переходу концентрація TFV у плазмі крові спала на 90%. Порівняння: TDF: 99,98 нг/мл > TAF: 10,2 нг/мл, $p<0,001$. При цьому рівень тенофовіру дифосфату, що акумулювався у білих кров'яних клітинах, зріс в 2,41 рази [31].

Нефротоксичність. Безпеку нових лікарських засобів, зазвичай, потрібно досліджувати перед їх випуском на фармацевтичний ринок, але часто побічні ефекти виявляються лише після того, як ліки вже використовуються різними групами населення у всьому світі. Велика кількість саме ниркового ураження внаслідок прийому ліків пояснюється тим, що саме нирки виводять ліки та їх метаболіти в більшій частині і це може вплинути на їхню структуру, адже це вимагає великої кількості

енергії (в часності клубочків і канальців) та може високо концентрувати екзогенні речовини.

Нефротоксичність, спричинена медикаментами, виявляється у будь-якому ураженні нирок, що виникає безпосередньо або опосередковано через прийом різних препаратів, включаючи противірусні препарати, де тенофовір виводять в особливу категорію, як нефротоксичний. Симптоми можуть бути перемінними: від гострого або хронічного зниження швидкості клубочкової фільтрації до розвитку нефротичного синдрому та гідроелектролітичних порушень, які, у свою чергу, пов'язані з ураженням клубочків і канальців. Зазвичай, вивчається лише підвищення рівня креатиніну, що суттєво ускладнює точну оцінку розмірів проблеми нефротоксичності лікарських засобів.

Початковими клінічними проявами при застосуванні тенофовіру є протеїнурія, гіпофосфатемія та глюкозурія.

Завдяки застосуванню тенофовіру великою кількістю людей, як препарату першої лінії для лікування гепатиту В, ВІЛ та для профілактики до та після можливого контакту з інфікованими, стало можливе більш точне дослідження його негативного впливу на організм. Низка досліджень виявила, що у пацієнтів, які приймали тенофовір як профілактичний або терапевтичний засіб, ниркова функція втрачалася частіше і іноді навіть за більш короткий період (від 6 до 48 місяців). Не забуваємо також, що в більшості випадків, препарат приймають в комбінованій терапії з інгібіторами протеази (особливо з атазанавіром і ритонавіром), що призводить до зниження швидкості клубочкової фільтрації. Додатковими факторами ризику нефротоксичності також є наявність системної артеріальної гіпертензії та вік старше 50 років [32].

При огляді механізму дії TDF та TAF вже зазначалося, що нефротоксичність, яка виникає внаслідок вживання TDF, пов'язана з високими концентраціями тенофовіру в крові та аномаліями у функції мітохондрій при використанні цього препарату. Як наслідок, було

розроблено TAF, якаий характеризується зниженням концентрації тенофовіру в крові на 90% та в 4 рази збільшеними концентраціями внутрішньоклітинно активного тенофовіру. Саме для безпеки нирок було створено TAF.

На даний момент, результати кількох клінічних досліджень свідчать про те, що він має аналогічну TDF противірусну активність, але при цьому відзначається вищим профілем безпеки для нирок і кісток у порівнянні з TDF [33].

У дослідженні корейських вчених «нефротоксичність» включала в себе проблеми з функцією нирок і ураження канальців. Після прийому TDF, ниркова дисфункція виникла у 24% серед відібраних пацієнтів, і серед них же близько 53% відновили функцію нирок протягом року після переходу на TAF. Окрім цього, серед близько 30 хворих, у яких спостерігалася тубулопатія після вживання TDF, близько 87% із цих хворих відновилися після цієї проблеми протягом року після переходу з TDF на TAF.

Особливо важливою інформацією в даному дослідженні було те, що у 7 із 19 хворих, у яких спостерігалося зниження швидкості клубочкової фільтрації більше ніж на 25% після вживання TDF, також мали тубулопатію, і всі вони відновили функцію нирок після переходу на TAF. Це свідчить про те, що нефротоксичність, спричинена TDF, впливає на швидкість фільтрації клубочками, і її відновлення спостерігається після переходу на прийом TAF.

Проте, дане дослідження було проведено на короткому відрізку часу після переходу на TAF і також на результати могли вплинути інші ліки, які пацієнти приймали як і з TDF так і з TAF разом. Також зазначається, що визначення аномалій канальців нирок не може бути повністю точним, оскільки не підтверджене результатами патологічних досліджень [34].

Інше дослідження, проведене індійськими вченими, показало досить цікавий факт: проводячи дослідження на щурах, вони показали, що застосування мелатоніну є ефективним методом для зменшення

негативного впливу TDF на їх функцію нирок. Ця ефективність досягалася за допомогою впливу на різні клітинні процеси, включаючи регуляцію білків, які пов'язані з оксидативним стресом, нітрозативним стресом та мітохондріальним апоптозом [35].

Як результат, при застосуванні тенофовіру рекомендовано постійно моніторити функцію нирок і контролювати маркери ушкодження канальців (глюкозурія та фосфатурія).

Загалом, у більшості хворих, які відмовилися від лікування TDF, функція їх нирок відновлювалася протягом року. Спираючись на вищезазначені дослідження, також можна дійти висновків, що застосування TAF є препаратом вибору пацієнтів з погіршенням ниркових функцій на фоні прийому TDF. Слід звернути також увагу на те, що при погіршенні показників швидкості клубочкової фільтрації невідкладним має стати припинення застосування препарату [36].

1.3. Ентекавір: механізм дії та метаболізм.

Ентекавір (ETV) – це аналог циклопентилгуанозину, який пригнічує всі три етапи процесу реплікації вірусу у дорослих із ознаками активної реплікації вірусу і підвищенням рівня амінотрансфераз у сироватці крові. По попереднім оцінкам, він є більш ефективним, ніж препарати для лікування гепатиту В, що використовувалися раніше (ламівудин і адефовір) (Рисунок 1.5.). Також він був схвалений як препарат першої лінії для лікування гепатиту В та ВІЛ інфекцій Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) в березні 2005 року. Також FDA було схвалено ентекавір для лікування дітей і підлітків віком від 2 років [37].

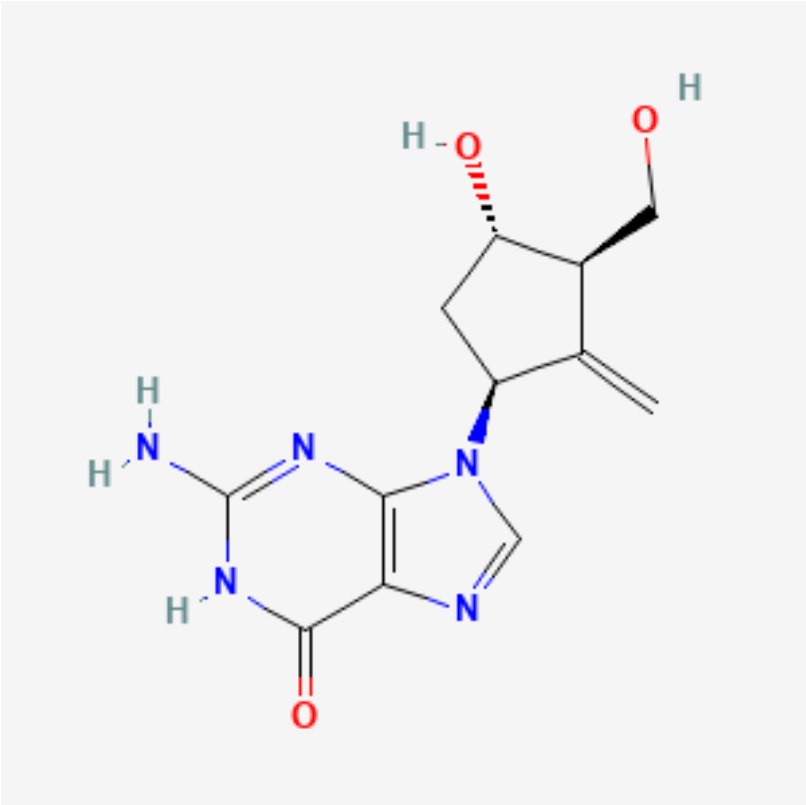


Рисунок 1.5. Структурна формула ентекавіру [National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 135398508, Entecavir. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Entecavir. Accessed Sept. 27, 2023.]

Однією із переваг застосування саме ETV, що має високий бар'єр до резистентності HBV, є його довготривала противірусна ефективність. Він також має високий профіль безпеки і може безпечно застосовуватись для лікування хворого з HBV за різних умов. Також це єдина можливість для лікування таких груп хворх, які мають декомпенсоване захворювання печінки, позапечінкові прояви, гострий гепатит В або тяжке загострення HBV [38].

Але ETV також має свої недоліки, включаючи можливість розвитку лікової резистентності та вірусного відскоку після завершення лікування. Крім того, його противірусний вплив спрямований лише на HBV і обмежений у випадках, коли у пацієнта є фіброз печінки. [39].

Дослідження вказують на те, що ентекавір не впливає на цитохром Р450 у людей як інгібітор чи індуктор. Проте він може впливати як інгібітор на деякі переносники, такі як органічні аніони, катіони і концентровані

нуклеозиди.Додатково, їжа може впливати на всмоктування ETV, що зменшує його концентрацію [40]. Тому, по інструкції, його приймають приблизно за дві години до або після прийому їжі. Проте, навіть такий спосіб його застосування може привести до побічних реакцій: нудота, блювання, біль у животі, діарея, дискомфорт та диспепсія. Виникнення даних побічних дій може призвести до недотримання режиму лікування пацієнтом і зменшити відповідний терапевтичний ефект.

Механізм дії та фармакокінетика: ентекавір, конкуруючи з природним субстратом дезоксигуанозинтрифосфату, пригнічує три активності полімерази: ініціацію праймінгу основи; проведення зворотної транскрипції негативного ланцюга з іРНК; синтез позитивного ланцюга ДНК. Після активації кіназами, цей препарат може впливати на ДНК з повним результатом інгібування активності полімерази HBV [41].

Після застосування per os максимальна концентрація ETV в плазмі крові досягалася приблизно через 0,5-1,5 години. Кінцевий період напіввиведення становить 128-149 годин. Оскільки, як було зазначено вище, ETV не є інгібітором або індуктором цитохрому Р450, то він ефективно фосфорилюється до активної трифосфатної форми. [42].

З ентекавіром та тенофовіром часто можна почути термін гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК).

Гепатоцелюлярна карцинома. Серед різновидностей раку печінки (ангіосаркома, гемангіосаркома, гепатобластома) виділяють два основних: гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) і внутрішньопечінкова холангіокарцинома. ГЦК розвивається з гепатоцитів, основних клітин паренхіми печінки. В усьому світі ГЦК становить понад 80% від всіх випадків раку печінки [43].

Саме HBV є основною причиною гепатоцелюлярної карциноми. За останні роки і десятиліття було збільшено показання для проведення противірусної терапії з використанням нуклеозидних аналогів (таких як ентекавір та тенофовір) з метою охопити більше груп хворих з HBV. Основна

причина в тому, що ГЦК може розвиватися внаслідок HBV навіть у випадках, коли відсутній цироз, не дивлячись на те, що ГЦК, спричинена HBV, у більшості випадках (70-90%), спостерігається у хворих із наявністю цирозу.

Основні фактори ризику ГЦК при HBV:

- демографічні аспекти – чоловіча стать, вік, етнічність, сімейний аналіз ГЦК;
- вірусні фактори – вищий рівень реплікації вірусу, його генотип, тривалість інфекції (навіть його ступені: гостра, хронічна), одночасне ураження ВІЛ та HBV;
- клінічні особливості – цироз, його наявність/ відсутність;
- фактори навколишнього середовища – вживання алкогольних напоїв, тютюн. [44].

Етіологія ГЦК досить велика і різноманітна: різноманітні молекулярні порушення – регуляція клітинного циклу, імуномодуляція, зміни в метилюванні ДНК, нестабільність хромосом і, звичайно, важливий фактор ризику - HBV [45].

Навіть при високому генетичному бар’єрі для резистентності до ліків, який встановлюють ETV і TDF, слід пам’ятати, що вірус гепатиту В може накопичувати певні мутації у своїй зворотній транскриптазі та стати резистентним для тривалого лікування гепатиту В у його хронічній формі. Оскільки ETV широко визнаний як препарат першої лінії, і група пацієнтів, які приймали ETV, мала більше досвіду з використання нуклеозидних аналогів порівняно з групою, яка приймала TDF, може стати більш схильною до розвитку резистентності до ETV, ніж до TDF [46]. Аналіз проведених досліджень у пацієнтів із HBV підтвердив, що прийом TDF в порівнянні з ETV пов’язаний із значно меншим ризиком розвитку ГЦК приблизно на 20% [47, 48].

1.4. Особливості застосування тенофовіру та ентекавіру разом з нестероїдними протизапальними лікарськими засобами

Ми вже розглядали нефротоксичність, викликану застосуванням TDF та TAF. Захворювання нирок, яке виникає внаслідок використання TDF, може бути пов'язане з певними факторам, такими як збільшений рівень креатиніну в сироватці крові, віком, інфекцією ВІЛ, низькою масою тіла, наявністю гепатиту та одночасним прийманням інших лікарських засобів, які можуть бути нефротоксичними. Дослідження також показали, що одночасне вживання інгібіторів протеази, таких як ритонавір, може збільшити ризик ушкодження нирок через взаємодію між цими ліками [49].

Захворювання нирок, спричинені використанням TDF, можуть охоплювати широкий спектр від синдрому Фанконі до термінальної стадії захворювання нирок. Звичайно, не забуваємо про те, що зменшення мінеральної щільності кісток також є одним із негативних побічних ефектів при використанні TDF.

Добре відомо, що як TDF, та і адефовір дипівоксил відносяться до групи нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази і можуть потенційно призводити до розвитку ниркової недостатності, захворювань канальців та остеопорозу [50]. Проте ризик цих ускладнень менший саме при застосуванні TDF, ніж при використанні адефовіру дипівоксилу. Але, слід ще раз повторити, що застосування TDF значно збільшує ризик втрати мінеральної щільності кісток. Декілька наукових досліджень свідчать про зв'язок між TDF і розвитком остеопорозу, а також підвищеним ризиком переломів у поперековому та тазостегновому регіонах [51].

Збільшення активності паращитовидної залози може спостерігатися на початкових етапах лікування TDF, і наявність дефіциту вітаміну D на початковому рівні підвищує ризик вторинного гіперпаратиреозу [52].

Фармацевтична токсичність TDF призводить до суттєвого зниження виробництва активного вітаміну D. Крім того, він може спричинити збільшення рівня рецептора, що взаємодіє з вітаміном D, на 26 %, а також

підвищити загальний рівень 1,25-дигідроксивітаміну D, що призводить до зменшення кількості вільного активного 1,25-дигідроксивітаміну D в організмі на 42%. Цей функціональний дефіцит вітаміну D може призвести до порушення всмоктування кальцію в кишечнику. Зменшення рівня кальцію в крові спричиняє збільшення концентрації паращитовидного гормону (ПТГ), який активує перетворення 25-гідроксивітміну D в 1,25-дигідроксивітамін D для підтримки засвоєння кальцію [53].

Окрім цього, TDF також може пригнічувати активність кальцій-чутливого рецептора (CaSR) в залежності від прийнятої дози. Знижена активність CaSR, в свою чергу, призводить до зменшення чутливості паращитовидних залоз і нирок до кальцію. Це означає, що для підтримки нормальних рівнів ПТГ необхідно більше кальцію в крові, що досягається збільшеною реабсорбцією іонів кальцію в ниркових канальцях і зменшеною екскрецією кальцію з сечею [54]. Таким чином, внаслідок функціонального виснаження 25-гідроксивітаміну D та пригнічення CaSR, гіперпаратиреоз, спричинений TDF, характеризується підвищеними рівнями ПТГ і маркерами кісткового обміну. Проте рівень кальцію в крові та видалення кальцію разом із сечею залишаються у межах норми, навіть за нормальних рівнів 25-гідроксивітаміну D і нормальної функції нирок. Ці клінічні прояви відрізняються від норм кальціємічного первинного гіперпаратиреозу, викликаного TDF [55].

TDF може спричинити зменшення мінеральної щільності кісток через два основних механізми: безпосередній вплив на клітини кісток, що беруть участь в руйнуванні та формуванні кісткової тканини; та опосередкований вплив на проксимальні ниркові канальці та обмін вітаміну D [56].

Синдром Фанконі – це порушення неналежного зворотного забору фосфатів, глюкози та амінокислот на рівні проксимального канальця нирок. Діагноз синдрому Фанконі, спричиненого застосуванням TDF, встановлюється на основі характерних ознак, таких як глюкозурія (присутність глюкози в сечі при нормальному її рівні в крові), протеїнурія

(виділення білків у сечі) і фосфатурія (підвищення виділення фосфору в сечі), що поєднуються з гіпофосфатемією (низький рівень фосфатів у крові). Також спостерігається гіперхолеремічний метаболічний ацидоз без аніонного розриву через втрату бікарбонату нирками. Виконання аналізів сечі та крові для визначення цих ознак сприяє ранній діагностиці синдрому Фалконі, спричиненого TDF [57].

TDF та ETV виводяться через ниркову екскрецію. У дослідженні китайських вчених було виявлено, що в групі пацієнтів, які отримували лікування TDF було більш значне зменшення клубочкової функції, на відміну від групи, що отримувала лікування ETV [58].

TDF пов'язаний зі збільшеним ризиком погіршення функції нирок у порівнянні з ETV у пацієнтів з хронічним вірусом гепатиту В, які раніше не отримували лікування. Враховуючи, що більшості пацієнтам із хронічним гепатитом В призначають довготривалу противірусну терапію для запобігання прогресуванню захворювання печінки, нефротоксичність TDF залишається серйозною клінічною проблемою [59].

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЛЗ) – представляють собою одні із найбільш поширених лікарських засобів у світі, доступних навіть без рецепта лікаря через їх широкий спектр дії, який включає протизапальні і знеболюючі властивості. Класифікація НПЛЗ базується на їх хімічній структурі і на специфічному впливі на фермент циклооксигеназу (ЦОГ) [60].

Механізм дії НПЛЗ пов'язаний з арахідоновою кислотою та залежить від виділення простагландинів та їх впливу на організм. Виділення цих сполук залежить від активності фосфоліпази А2, яка розщеплює мембранні фосфоліпіди і вивільняє арахідонову кислоту. Після цього арахідонова кислота проходить в декілька етапів реакцій – «каскад арахідонової кислоти». Розділяється цей процес на два види: один залежить від циклооксигенази, а інший від ліпоксигенази. Шлях, що залежить від циклооксигенази, утворює простагландини, а шлях, що залежить від ліпоксигенази – лейкотрієнів.

Таким чином НПЛЗ впливають на обидва типи циклооксигенази (ЦОГ-1 та ЦОГ-2), які є ферментами, відповідальними за синтез простагландинів. Ці дві форми знаходяться в нирках. Загальною реакцією на блокування одного або обох цих ферментів може бути вплив на різні функції нирок [61].

Аналізуючи все вищезазначене, ми можемо провести аналогію між впливом на нирки тенофовіру, ентекавіру та НПЛЗ. Останні можуть негативно впливати на практично будь-який відділ нирок, і більшість побічних ефектів, що так чи іначе пов'язані з нирками, може спостерігатися в усіх підкласах цих препаратів. Проте більшість вчених вважають, що ризик розвитку саме нефротичного синдрому може бути пов'язаним з використанням НПЛЗ від 15 днів до 2 років після початку лікування. В різних же випадках не виключаємо факту нефротоксичності.

Розглянувши поточні звіти, вибір між ентекавіром та тенофовіром все-таки має залежати від клінічної ситуації та стану хворого.

Оскільки головним розглянутим побічним ефектом даних лікарських засобів була їх нефротоксичність, то перед призначенням препарату лікування потрібно обов'язково оглянути стан пацієнта, а, особливо, стан його нирок, їхньої функції. Як ми вже неоднократно зазначили, НПЛЗ та тенофовір мають нефротоксичний ефект як самі по собі, так і, при прийомі разом, цей ефект збільшується вдвічі. Тому, в даному випадку, препаратом вибору є ентекавір, як безпечніший.

Але не забуваймо також, що ентекавір є більш небезпечним з огляду на розвиток ГЦК, а тенофовіру алафенамід не проявляє нефротоксичність на такому ж рівні як і тенофовіру дизопроксилу фумарат. В більшості випадків застосування НПЛЗ хворими на гепатит В було змушеним у зв'язку із викликаним TDF остеопорозом та зменшенням мінеральної щільності кісток, що в свою чергу часто викликало біль, і саме перехід на тенофовіру алафенамід повертало стан пацієнта до вихідного. Тому вибір лікарського засобу для лікування гепатиту В на стільки залежить від стану хворого.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Обґрунтування доцільності вибору об'єктів та методів дослідження.

Після огляду та вивчення літературних джерел щодо поширеності та лікування ХГВ та потрібної з часом протизапальної терапії у хворих, що застосовують прямі противірусні лікарські засоби для лікування ХГВ – тенофовір та ентекавір, ризику виникнення негативної побічної реакції – нефротоксичність – у хворих, що застосовують тенофовір у комбінації з НПЛЗ, ми обрали такі напрями дослідження:

- Аналіз взаємодії противірусних лікарських засобів – тенофовір та ентекавір – з препаратами групи НПЛЗ, використовуючи бази даних «DrugBank»(США) та офіційно датовані протоколи сумісності, які було отримано з бази даних Ліверпульського університету «Hep-drug Interections»;
- Виявлення небезпечних комбінацій одночасного застосування тенофовіру та ентекавіру з групою НПЛЗ;
- Визначення частоти сумісного призначення ППЛЗ з НПЛЗ у хворих на ХГВ;
- Аналіз виписок з історії хвороб пацієнтів з реплікативною формою ХГВ;
- Виявлення безпечних стратегій протизапальної терапії хворим з встановленим ХГВ.

2.2. Методологія та методи дослідження

Бібліосемантичним методом проводилось дослідження спеціальної літератури та Інтернет-ресурсів щодо профілактики, інфікування, лікування та елімінації вірусу гепатиту В; особливості застосування препаратів першої лінії лікування – тенофовіру та ентекавіру, їх можливих негативних реакцій на

організм хворого; визначення тенофовіру як препарату особливо нефропатичного; комбінація ППЛЗ з НПЛЗ.

Аналітичний метод базувався на витягненні офіційно датованих протоколів взаємодії тенофовіру та ентекавіру з лікарськими засобами групи НПЛЗ з використанням баз даних «DrugBank» (США) та «Hep-drugs Interection» (Велика Британія). Аналіз протоколів відбувався з метою визначення найбільш безпечних комбінацій вищевказаних лікарських засобів.

Також було проаналізовано 47 виписок з історії хвороби пацієнтів з діагнозом ХГВ, які проходили лікування тенофовіром та ентекавіром і додатково застосовували препарати групи НПЛЗ.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Порівняльний аналіз лікарської взаємодії тенофовіру дизопроксил фумарата та ентекавіру з препаратами групи нестероїдних протизапальних лікарських засобів

Для точного з'ясування відмінностей між призначенням препаратів для лікування гепатиту В тенофовіру дизопроксил фумаратом та ентекавіром при умові застосування пацієнтом препаратів групи нестероїдних протизапальних засобів ми провели порівняльний аналіз взаємодії цих препаратів з найпопулярнішими протизапальними лікарськими засобами на фармацевтичному ринку України за допомогою перевірки лікарських взаємодій Ліверпульського унівеситету https://www.hep-druginteractions.org.

Для початку, ще раз розглянемо основні механізми дії тенофовіру дизопроксил фумарату (TDF) та ентекавіру (ETV).

Після перорального застосування TDF він розчиняється за рахунок зв'язку з сіллю дизопроксилу фумарату і рівномірно розподіляється по тканинах. Розкладається під впливом кишкових і плазмових естераз до метаболіту тенофовіру, що в свою чергу набуває своєї активної форми тенофовір-дифосфат. Останій конкурує з дезоксиаденозин-5'-трифосфатом, пригнічуючи реплікацію ВІЛ та HBV, інгібуючи полімеразу HBV. TDF швидко поглинається клітинами, що збільшує концентрацію тенофовіру в плазмі крові. За рахунок цієї високої концентрації тенофовіру в крові та аномаліям у функціях мітохондрій пояснюється нефротоксичність даного лікарського засобу.

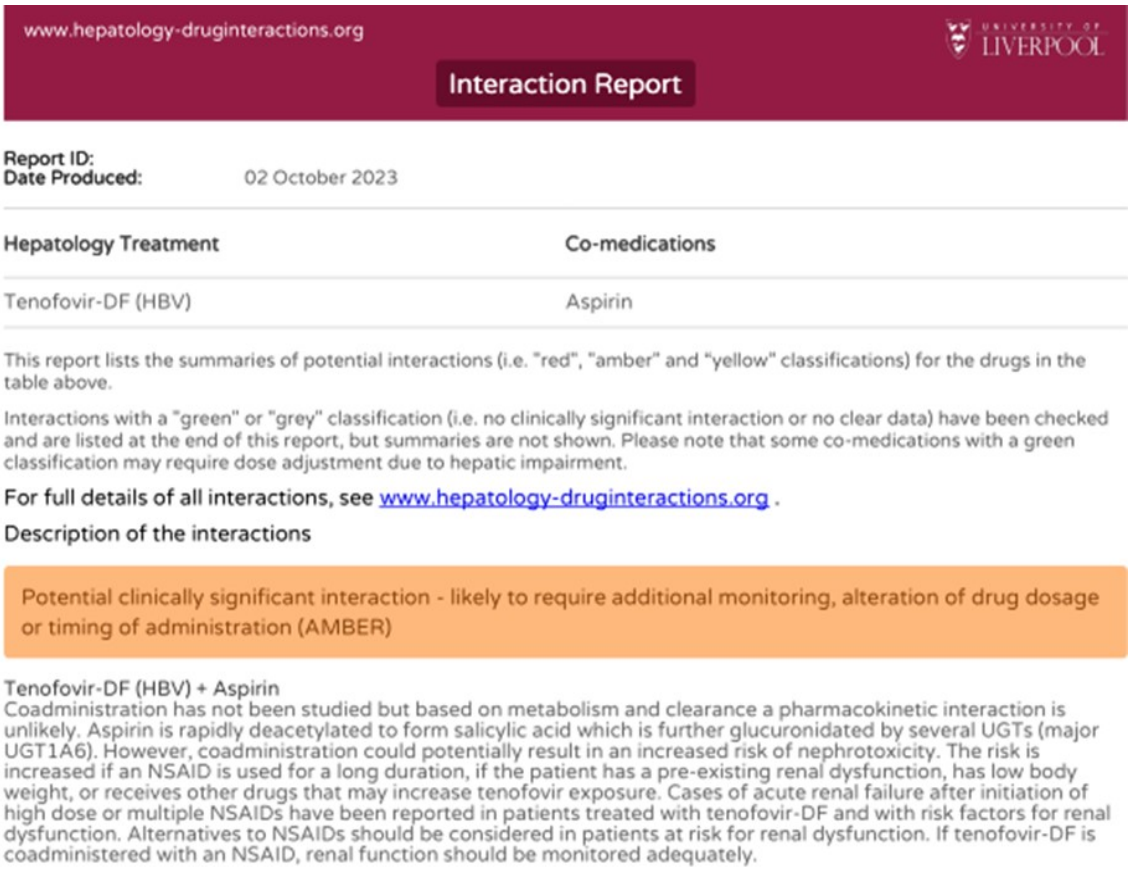
Ентекавір (ETV) пригнічує три активності полімерази, конкуруючи з природним субстратом дезоксигуанозинтрифосфату: проведення зворотної транскрипції негативного ланцюга з іРНК; синтез позитивного ланцюга ДНК. Таким чином відбувається повне інгібування активності полімерази HBV. Виражена нефротоксичність відсутня.

Головний шлях виведення ентекавіру з організму – через сечу, завдяки гломерулярній фільтрації та виведення через ниркові канальці.

3.1.1. Взаємодія TDF та ETV з ацетилсаліциловою кислотою.

В першу чергу було проаналізовано взаємодію TDF та ETV з нестероїдним протизапальним лікарським засобом ацетилсаліциловою кислотою (Рисунок 3.1.), як самим доступним препаратом на фармацевтичному ринку з високою популярністю для застосування при болю та запаленнях.

Головним способом, яким ацетилсаліцилова кислота впливає на організм є блокування ферменту циклооксигенази (ЦОГ). Цей ефект призводить до порушення процесу утворення простагландинів, простациклінів і тромбоксану. Ацетилсаліцилова кислота швидко перетворюється на саліцилову кислоту, яка потім метаболізується шляхом глюкуронідування за участю кількох ферментів UGT. Всмоктування ацетилсаліцилової кислоти відбувається у травному тракті досить швидко, за рахунок чого максимальний рівень її в плазмі крові відбувається приблизно за 10-20 хвилин. Основний шлях виведення: нирки.



www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 02 October 2023

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

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

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

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

Description of the interactions

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

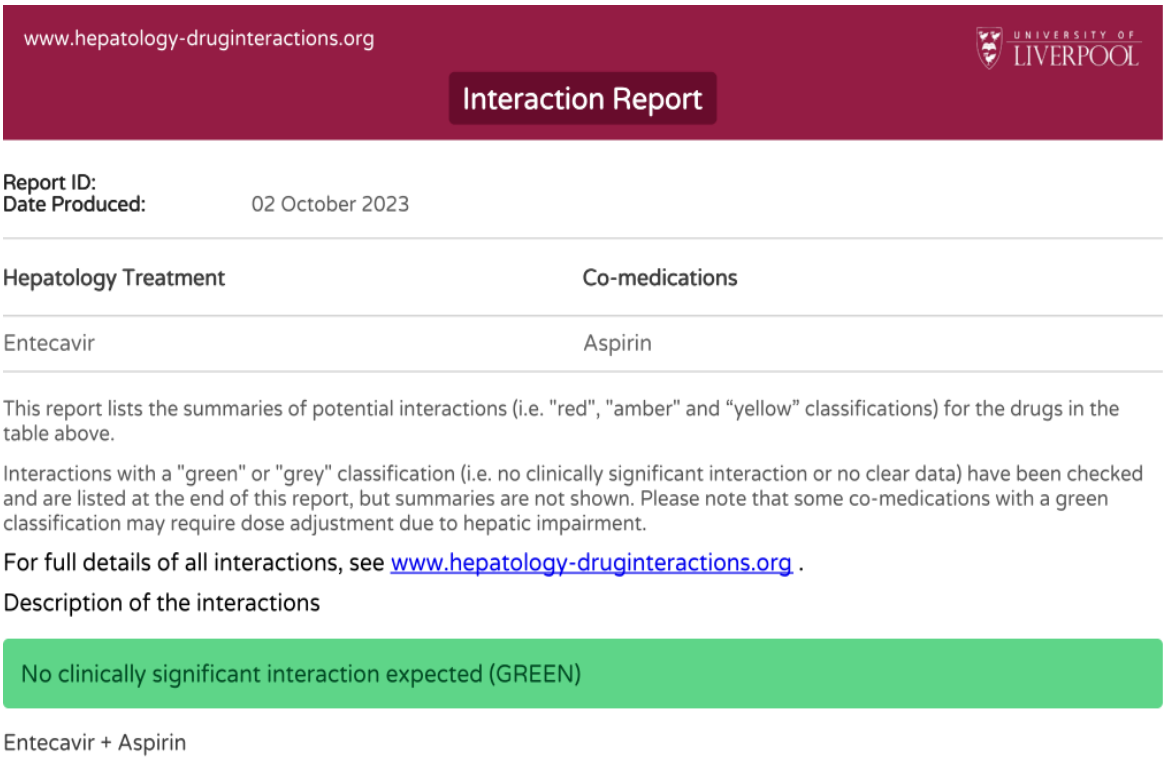
Tenofovir-DF (HBV) + Aspirin
Coadministration has not been studied but based on metabolism and clearance a pharmacokinetic interaction is unlikely. Aspirin is rapidly deacetylated to form salicylic acid which is further glucuronidated by several UGTs (major UGT1A6). However, coadministration could potentially result in an increased risk of nephrotoxicity. The risk is increased if an NSAID is used for a long duration, if the patient has a pre-existing renal dysfunction, has low body weight, or receives other drugs that may increase tenofovir exposure. Cases of acute renal failure after initiation of high dose or multiple NSAIDs have been reported in patients treated with tenofovir-DF and with risk factors for renal dysfunction. Alternatives to NSAIDs should be considered in patients at risk for renal dysfunction. If tenofovir-DF is coadministered with an NSAID, renal function should be monitored adequately.

Рисунок 3.1. Протокол взаємодії TDF з ацетилсаліциловою кислотою на основі бази даних Hep-druginterections.org (Ліверпуль) (02.10.2023)

Одночасне застосування не було досліджено, але, враховуючи фармакокінетику та метаболізм, є ймовірність фармакокінетичної взаємодії. Спільне застосування, враховуючи їх фармакокінетику та механізми дії, може збільшити ризик ниркової токсичності.

Рекомендовано моніторинг функцій нирок та заміна протизапального препарату. Альтернативне лікування також рекомендоване пацієнтам з низькою масою тіла, порушенням ниркових функцій, тим, хто вже приймає інші препарати з вираженою нефротоксичністю.

Позитивну картину дає результат перевірки взаємодії ентекавіру з ацетилсаліциловою кислотою (Рисунок 3.2.).



www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 02 October 2023

Hepatology Treatment	Co-medications
Entecavir	Aspirin

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

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

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

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Entecavir + Aspirin

Рисунок 3.2. Протокол взаємодії ETV з ацетилсаліциловою кислотою на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

На основі особливостей фармакокінетики двох препаратів,взаємодія малоймовірна, оскільки ентекавір не чинить додаткового нефротоксичного ефекту.

В даному випадку ацетилсаліцилова кислота є лікарським засобом вибору пацієнтам, що застосовують препарат Ентекавіру.

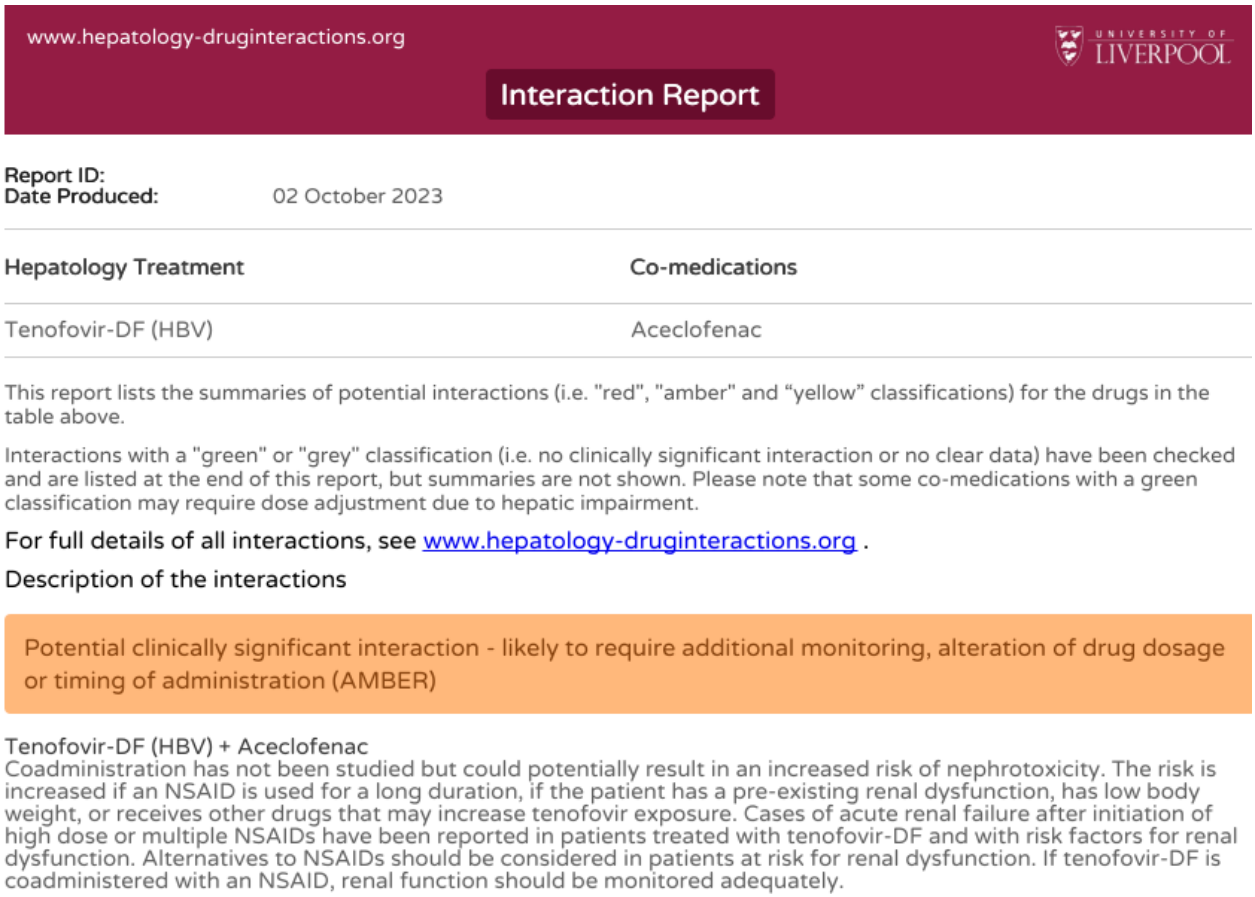
3.1.2. Взаємодія TDF та ETV з Ацеклофенаком.

Проаналізуємо взаємодію противірусного TDF з нестероїдним протизапальним засобом класу органічних сполук дихлорбензоли – Ацеклофенаком (Рисунок 3.3.).

Механізм дії Ацеклофенаку пов’язаний з пригніченням ферменту циклооксигенази (ЦОГ), який відповідає за синтез простагландинів, що посилюють дію медіаторів. Внаслідок зменшується хемотаксис (рух до запального джерела) нейтрофілів, активність вільних радикалів і енергетичне

живлення в області запалення. Виводиться через нирки у вигляді гідроксипохідних .

Як більшість нестероїдних протизапальних засобів, він може впливати на функцію нирок, особливо при тривалому використанні.



www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 02 October 2023

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

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

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

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

Description of the interactions

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

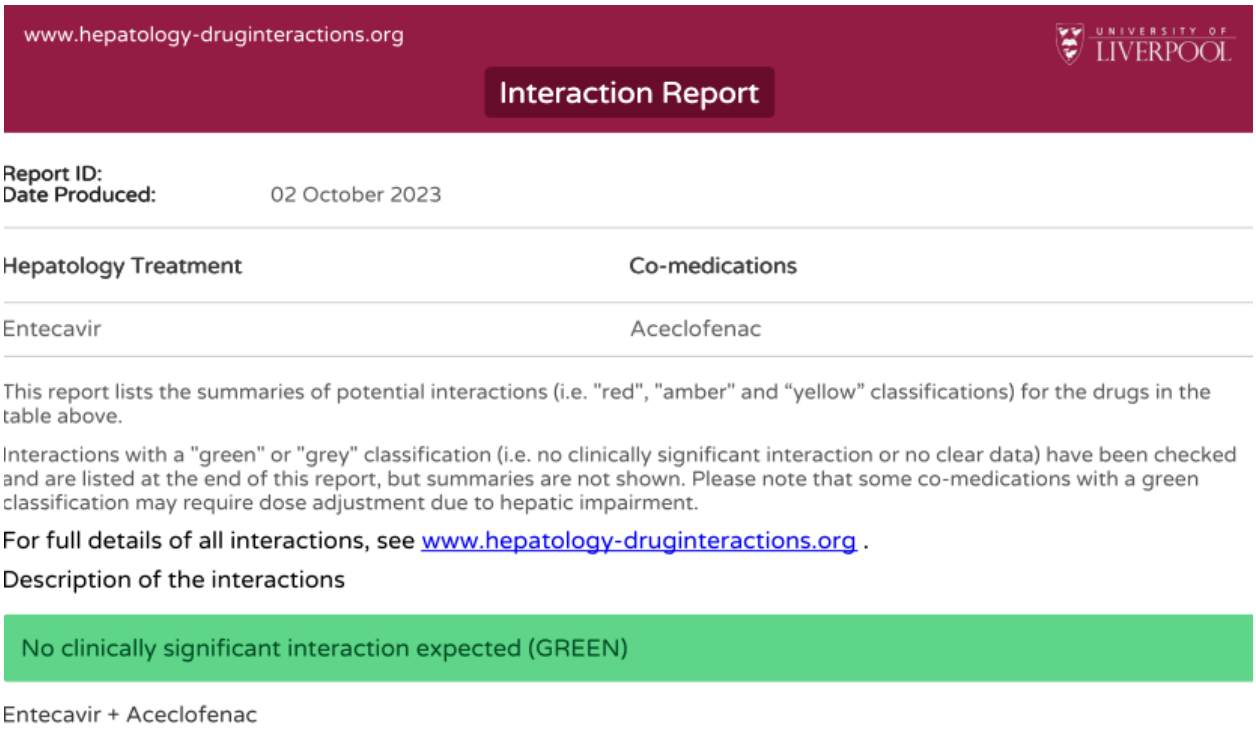
Tenofovir-DF (HBV) + Aceclofenac
Coadministration has not been studied but could potentially result in an increased risk of nephrotoxicity. The risk is increased if an NSAID is used for a long duration, if the patient has a pre-existing renal dysfunction, has low body weight, or receives other drugs that may increase tenofovir exposure. Cases of acute renal failure after initiation of high dose or multiple NSAIDs have been reported in patients treated with tenofovir-DF and with risk factors for renal dysfunction. Alternatives to NSAIDs should be considered in patients at risk for renal dysfunction. If tenofovir-DF is coadministered with an NSAID, renal function should be monitored adequately.

Рисунок 3.3. Протокол взаємодії TDF з ацеклофенаком на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

Одночасне застосування не було досліджено, але з огляду на фармакокінетику та метаболізм є ймовірність негативної фармакокінетичної взаємодії.

Рекомендовано замінити лікарський засіб НПЛЗ. Альтернативного лікування також потребують пацієнти з дисфункцією нирок, низькою масою тіла та ті, хто вже застосовують препарати з вираженою нефротоксичністю.

Інший результат показала перевірка взаємодії ETV з Ацеклофенаком (Рисунок 3.4.).



www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 02 October 2023

Hepatology Treatment	Co-medications
Entecavir	Aceclofenac

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

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

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

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Entecavir + Aceclofenac

Рисунок 3.4. Протокол взаємодії ETV з ацеклофенаком на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

Зважаючи на фармакокінетику лікарських засобів, ймовірність негативної фармакокінетичної взаємодії малоймовірна. ETV не чинить вираженого негативного ефекту на нирки, тому комбінація ETV + Ацеклофенак є допустимою в плані профіля безпеки.

3.1.3. Взаємодія TDF та ETV з диклофенаком натрію.

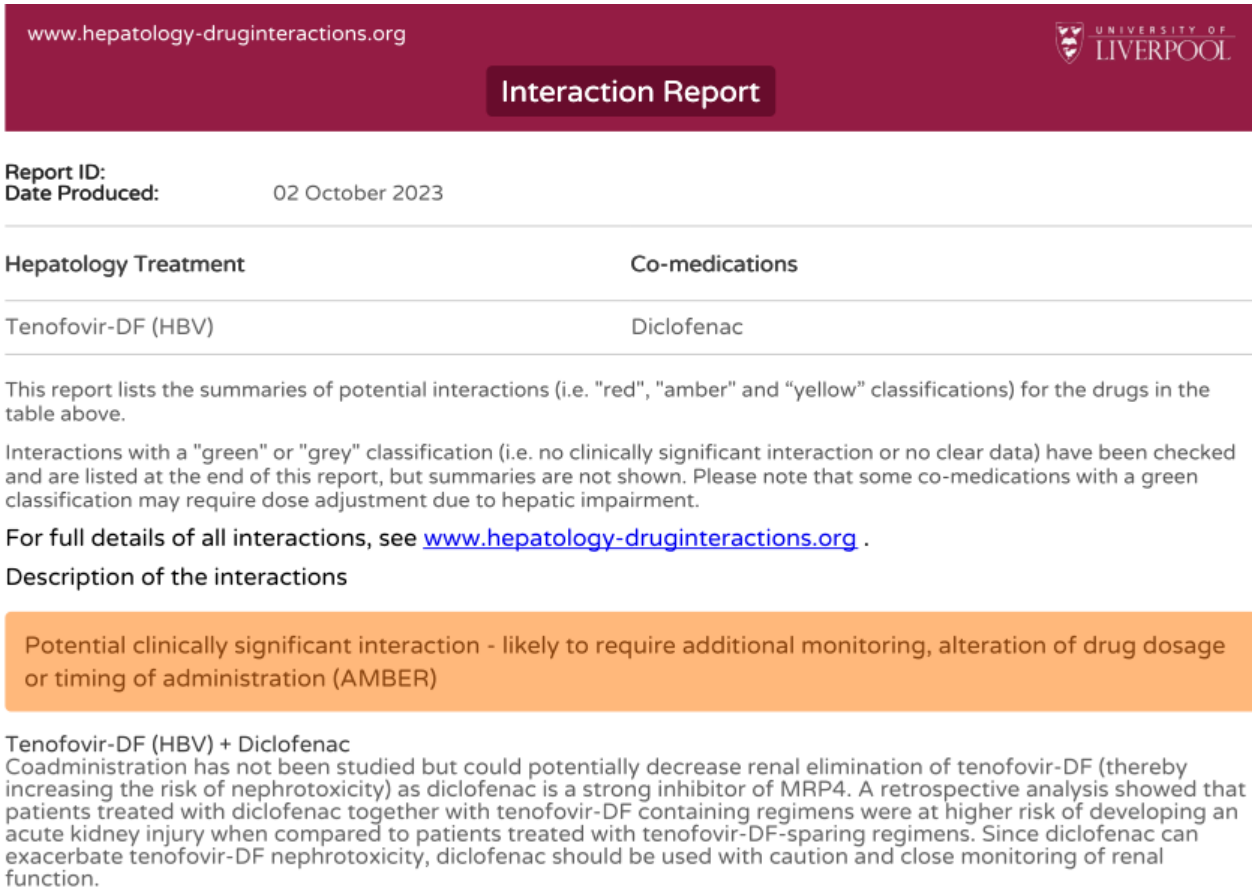
Сіль диклофенаку натрію є одним із найпопулярніших препаратів для лікування ревматичного болю, артритів, поліартритів, подагра, бурсит і синовіт, надмірні фізичні навантаження на фармацевтичному ринку України.

Механізм дії диклофенаку натрію полягає у пригніченні синтезу простагландинів за допомогою інгібування ферменту, відомого як простагландинсинтетаза. Ця дія дозволяє диклофенаку видалити або значно зменшити прояви запалення. Також він знижує підвищену чутливість нервових закінчень до механічних подразників і біологічно активних речовин, які спричиняють біль. Крім того, він також знижує температуру тіла: механізмом дії є пригнічення синтезу простагландинів за рахунок інгібування

ферменту простагландинсинтетази. Блокуючи синтез простагландинів, диклофенак усуває або значно зменшує симптоми запалення. Диклофенак знижує спричинену простагландинами підвищену чутливість нервових закінчень до механічних подразників та біологічно активних речовин; він також знижує підвищену температуру тіла завдяки неможливості впливу простагландинів на гіпоталамічні структури, що беруть участь у процесі терморегуляції оскільки простагландини не можуть впливати на гіпоталамусні структури, що контролюють процес терморегуляції.

Частково підлягає глюкуронізації без зміни молекули, але основний спосіб метаболізму є метоксилювання, що призводить до утворення кількох фенольних метаболітів, більшість з яких утворюють кон'югати з глюкуроновою кислотою. Шлях виведення: нирки, з сечею.

Основний побічний ефект: нефротоксичність (Рисунок 3.5.)


www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 02 October 2023

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

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

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

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

Description of the interactions

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

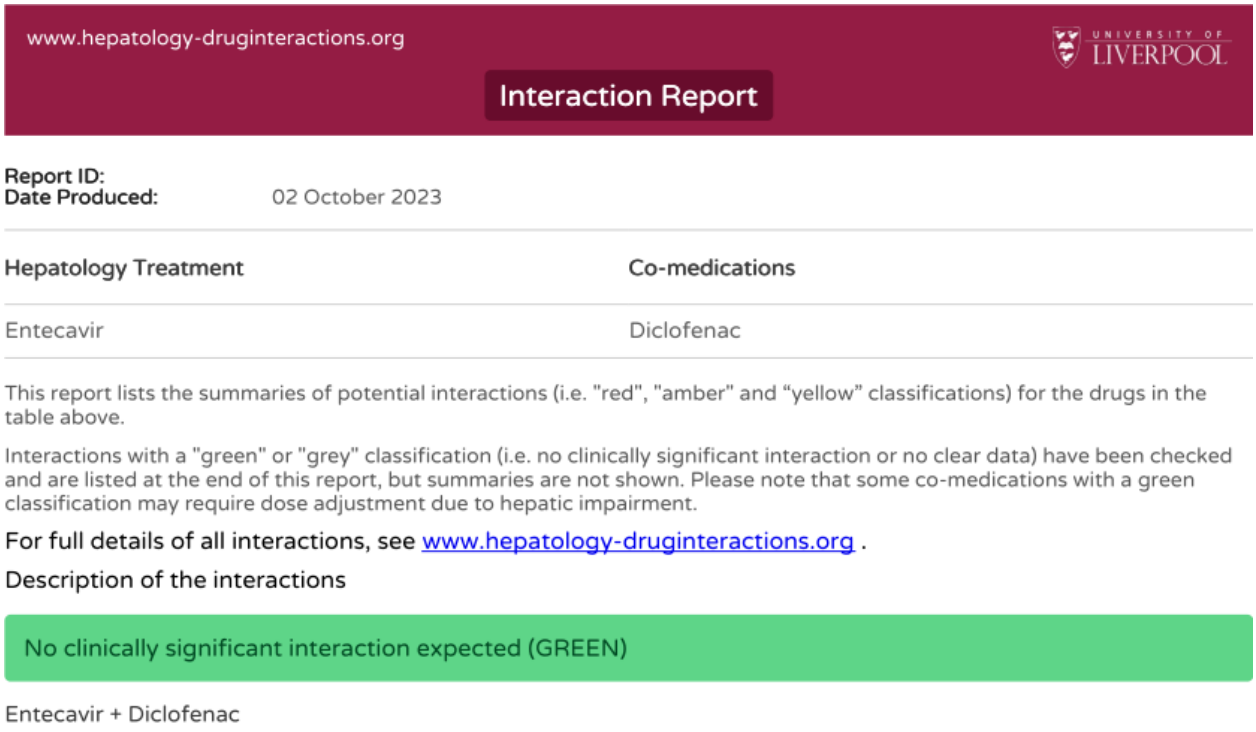
Tenofovir-DF (HBV) + Diclofenac
Coadministration has not been studied but could potentially decrease renal elimination of tenofovir-DF (thereby increasing the risk of nephrotoxicity) as diclofenac is a strong inhibitor of MRP4. A retrospective analysis showed that patients treated with diclofenac together with tenofovir-DF containing regimens were at higher risk of developing an acute kidney injury when compared to patients treated with tenofovir-DF-sparing regimens. Since diclofenac can exacerbate tenofovir-DF nephrotoxicity, diclofenac should be used with caution and close monitoring of renal function.

Рисунок 3.5. Протокол взаємодії TDF з диклофенаком на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

Одночасний прийом не вивчався, але, оскільки диклофенак є потужним інгібітором MRP4, то може призвести до зниження виділення TDF через нирки, що може підвищити ризик нефротоксичності останнього.

З огляду на можливе гостре ураження нирок при одночасному застосуванні TDF з диклофенаком рекомендована відміна останнього. Протипоказане назначення диклофенаку натрію пацієнтам з ураженням функцій нирок, низькою масою тіла, тим, хто вже отримує препарати з високим нефротоксичним ефектом.

Супутнє застосування диклофенаку натрію з ентекавіром показує зовсім іншу клінічну картину (Рисунок 3.6.).


www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 02 October 2023

Hepatology Treatment	Co-medications
Entecavir	Diclofenac

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

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

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

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Entecavir + Diclofenac

Рисунок 3.6. Протокол взаємодії ETV з диклофенаком на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

Одночасне застосування не було досліджене, але, з огляду на фармакокінетику, на відміну від TDF, диклофенак натрію не затримує ETV в нирках, що, в свою чергу, не створює негативний вплив на ниркові функції. Тому взаємодія двох препаратів є безпечною з боку профіля безпеки.

3.1.4. Взаємодія TDF та ETV з ібупрофеном.

Ібупрофен – похідне фенілпропіонової кислоти. Ще один популярний на фармацевтичному ринку України анальгетик та антипіретик.

Механізм дії полягає в неселективному пригніченні ферментів циклооксигенази ЦОГ1 і ЦОГ2. Ці ферменти відіграють ключову роль у метаболізмі арахідонової кислоти, яка є важливим попередником простагландинів. Аналгетичний ефект обумовлений як периферійним (опосередковано через пригнічення синтезу простагландинів), так і центральним механізмом, який реалізується за рахунок пригнічення синтезу простагландинів у центральній нервовій системі. Швидко метаболізується в печінці з утворенням гідроксильованих та карбоксильованих похідних. Повністю виводиться через 24 години разом з сечею.

При тривалому використанні, а також при одночасному використанні у великих дозах може спричинити симптоми ураження нирок (Рисунок 3.7.).

www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 02 October 2023

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

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

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

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

Description of the interactions

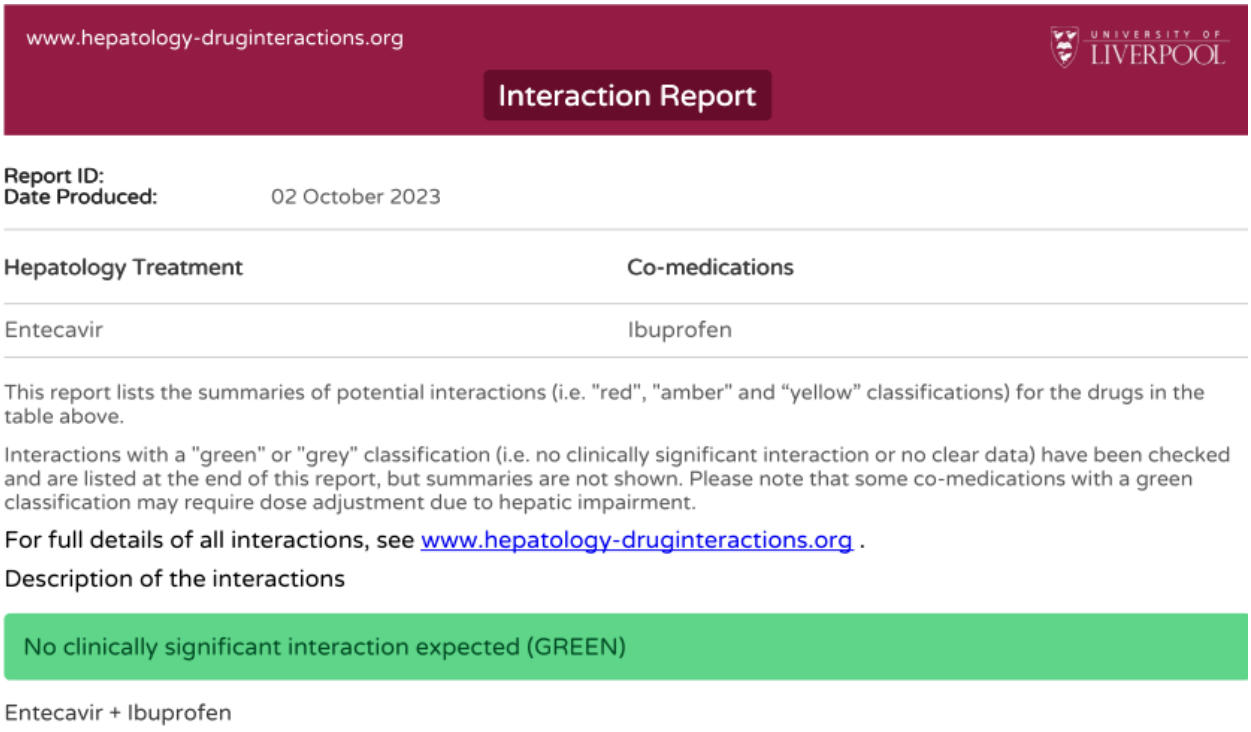
Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

Tenofovir-DF (HBV) + Ibuprofen
Coadministration has not been studied but could potentially result in an increased risk of nephrotoxicity. The risk is increased if an NSAID is used for a long duration, if the patient has a pre-existing renal dysfunction, has low body weight, or receives other drugs that may increase tenofovir exposure. Cases of acute renal failure after initiation of high dose or multiple NSAIDs have been reported in patients treated with tenofovir-DF and with risk factors for renal dysfunction. Alternatives to NSAIDs should be considered in patients at risk for renal dysfunction. If tenofovir-DF is coadministered with an NSAID, renal function should be monitored adequately.

Рисунок 3.7. Протокол взаємодії TDF з ібупрофеном на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

Одночасне застосування TDF та ібупрофену не було досліджено, але з огляду на фармакокінетику та метаболізм, не рекомендоване одночасне застосування TDF та ібупрофену через імовірне посилення їх нефротоксичності. Альтернативного лікування також потребують пацієнти з дисфункцією нирок, малою масою тіла та тим, хто вже застосовує препарати з вираженою нефротоксичністю.

Навпроти, розглянемо фармакокінетичну взаємодію ібупрофену з ентекавіром (Рисунок 3.8.).


www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 02 October 2023

Hepatology Treatment	Co-medications
Entecavir	Ibuprofen

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

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

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

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Entecavir + Ibuprofen

Рисунок 3.8. Протокол взаємодії ETV з ібупрофеном на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

Одночасне застосування не вивчалося, але з огляду на фармакокінетику та метаболізм двох лікарських засобів, така взаємодіє є безпечною з огляду на профіль безпеки.

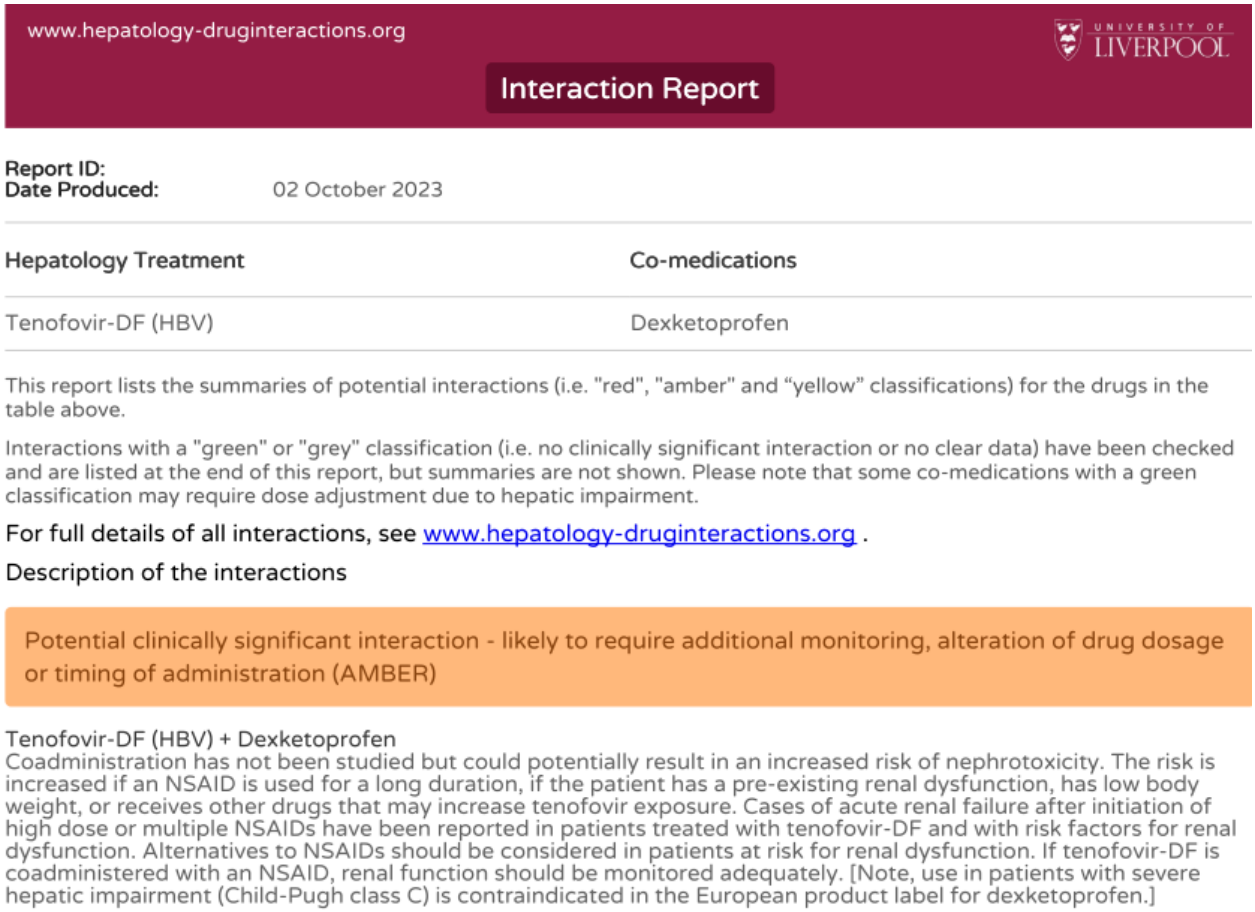
ETV не викликає симптомів нефротоксичності, тому може використовуватись в комбінації з ібупрофеном, на відміну від TDF.

3.1.5. Взаємодія TDF та ETV з декскетопрофеном.

Декскетопрофен – похідний пропіонової кислоти, ізомер кетопрофену з вираженим анальгетичним, протизапальним та жарознижуючим ефектом. Застосовується для тимчасового лікування невеликого та помірного за ступенем вираженості болю, включаючи менструальний біль, біль у суглобах та м'язах, а також зубний біль.

Механізм дії полягає у зменшенні утворення простагландинів при пригніченні ЦОГ. Цей ефект може впливати на запальні посередники, такі як кініни, що також може впливати на головну дію цього препарату опосередковано. При пероральному застосуванні максимальна концентрація в плазмі крові досягається вже через 30 хвилин. Переважно метаболізується шляхом глюкуронізації та подальшого виділення з організму через нирки.

При тривалому використанні, а також при одночасному використанні у високих дозах може спричинити симптоми ураження нирок (Рисунок 3.9.).



www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 02 October 2023

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

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

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

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

Description of the interactions

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

Tenofovir-DF (HBV) + Dexketoprofen
Coadministration has not been studied but could potentially result in an increased risk of nephrotoxicity. The risk is increased if an NSAID is used for a long duration, if the patient has a pre-existing renal dysfunction, has low body weight, or receives other drugs that may increase tenofovir exposure. Cases of acute renal failure after initiation of high dose or multiple NSAIDs have been reported in patients treated with tenofovir-DF and with risk factors for renal dysfunction. Alternatives to NSAIDs should be considered in patients at risk for renal dysfunction. If tenofovir-DF is coadministered with an NSAID, renal function should be monitored adequately. [Note, use in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) is contraindicated in the European product label for dexketoprofen.]

Рисунок 3.9. Протокол взаємодії TDF з декскетопрофеном на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

Одночасне застосування TDF та декскетопрофену не було вивчено, але зважаючи на їх фармакокінетику та метаболізм не рекомендоване їх одночасне застосування через можливість посилення нефротоксичності один одного. Альтернативного лікування також потребують пацієнти з нирковою дисфункцією, малою масою тіла та ті, хто вже використовує препарати з вираженою нефротоксичною дією.

Розглянемо клінічну картину взаємодії декскетопрофену з ентекавіром (Рисунок 3.10.).

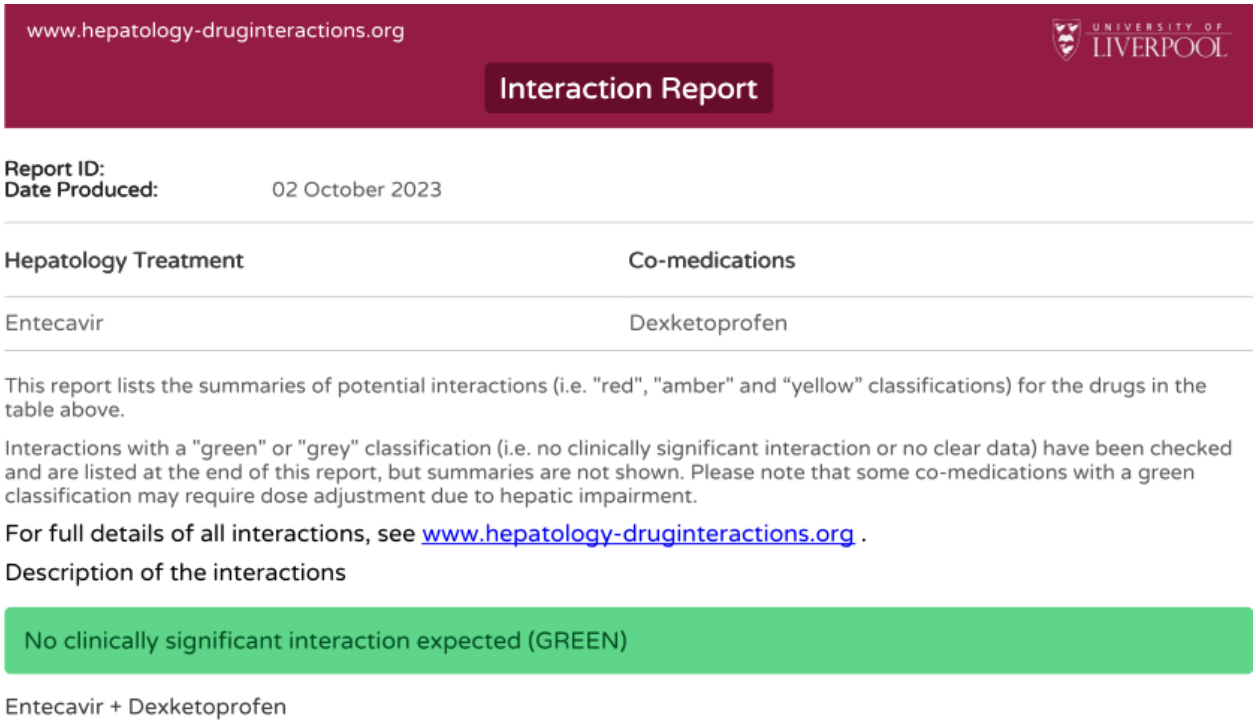


Рисунок 3.10. Протокол взаємодії ETV з декскетопрофеном на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

Одночасне застосування не вивчалося, але, виходячи з фармакокінетики та метаболізму двох препаратів, негативної взаємодії немає. Майже увесь декскетопрофен метаболізується шляхом глюкуронізації, і його метаболізм через VYP (CYP2C8/9) практично незначний. Ентекавір, зі свого боку, не підлягає перетворень в печінці, що знижує ймовірність взаємодії цим шляхом до мінімуму. А, оскільки ентекавір не чинить негативного ефекту на нирки, то

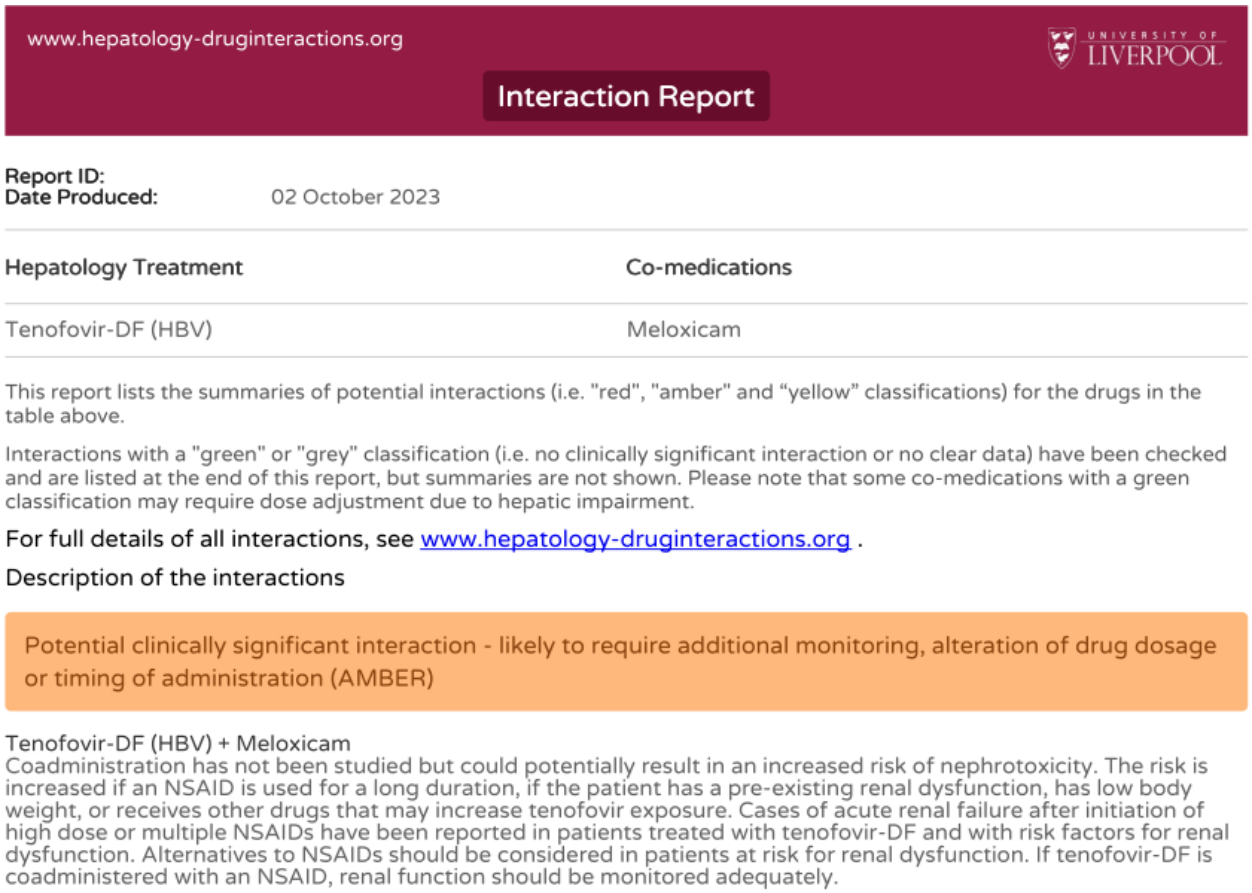
й посилення нефротоксичності, при застосуванні цих препаратів одночасно, не передбачається.

3.1.6. Взаємодія TDF та ETV з мелоксикамом.

Мелоксикам – відноситься до класу енолієвої кислоти з вираженою анальгетичною, протизапальною властивістю. В більшості використовується для короткочасного лікування помірного болю при ревматичних артритах та остеоартрозах.

Мелоксикам діє таким чином, що пригнічує ферменти ЦОГ1 та ЦОГ2, що відповідають за синтез простагландинів. Пригнічення їх синтезу має знеболюючий та протизапальний ефект. Мелоксикам передусім впливає на ЦОГ2, але має також певну активність щодо ЦОГ1, що може викликати подразнення шлунково-кишкового тракту. Мелоксикам проходить значну кількість біотрансформацій в печінці, де майже повністю перетворюється в чотири фармакологічно неактивні метаболіти. Дослідження in vitro показали, що фермент CYP 2C9 відіграє ключову роль у процесі метаболізму, тоді як ізоензими CYP 3A4 мають менший вплив на цей процес. Мелоксикам виділяються з сечею та калом переважно у вигляді метаболітів.

При тривалому застосуванні призводить до значного негативного ефекту на шлунково-кишковий тракт та ниркові функції (Рисунок 3.11.).



www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 02 October 2023

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

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

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

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

Description of the interactions

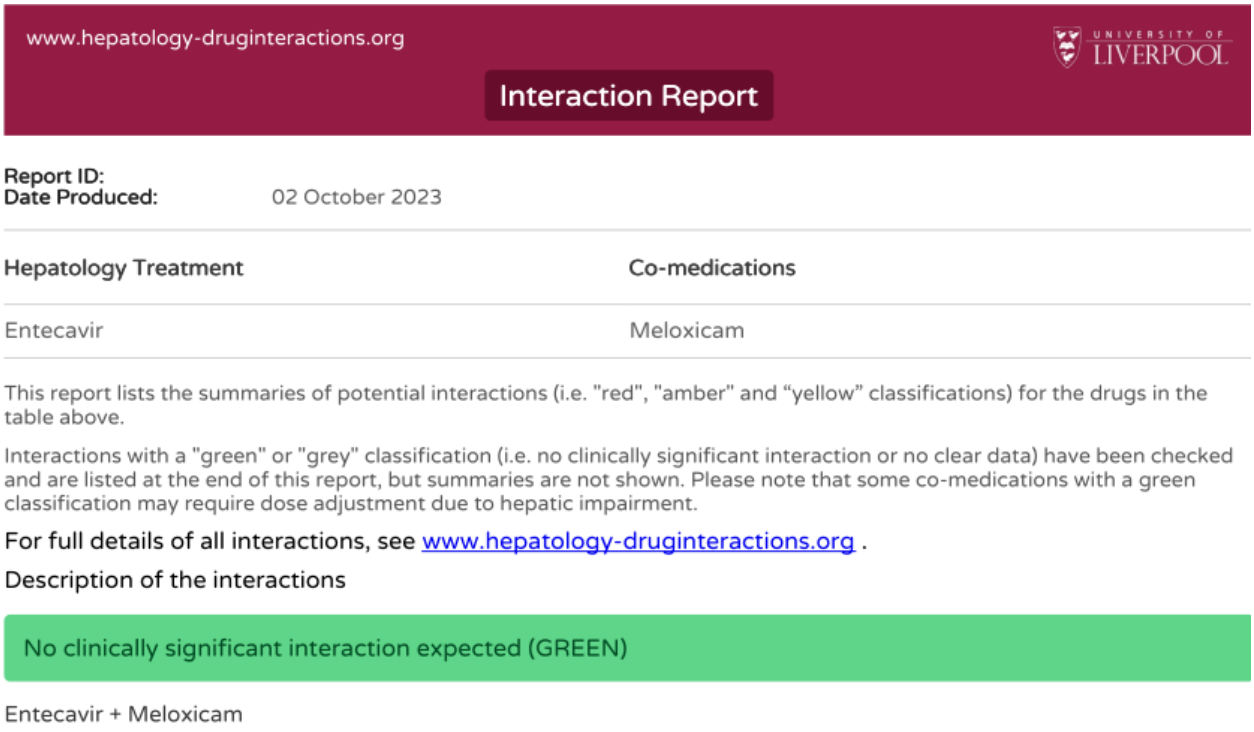
Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

Tenofovir-DF (HBV) + Meloxicam
Coadministration has not been studied but could potentially result in an increased risk of nephrotoxicity. The risk is increased if an NSAID is used for a long duration, if the patient has a pre-existing renal dysfunction, has low body weight, or receives other drugs that may increase tenofovir exposure. Cases of acute renal failure after initiation of high dose or multiple NSAIDs have been reported in patients treated with tenofovir-DF and with risk factors for renal dysfunction. Alternatives to NSAIDs should be considered in patients at risk for renal dysfunction. If tenofovir-DF is coadministered with an NSAID, renal function should be monitored adequately.

Рисунок 3.11. Протокол взаємодії TDF з мелоксикамом на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

Одночасне застосування TDF та мелоксикаму не вивчалося, але, зважаючи на їх фармакокінетику та метаболізм, одночасне застосування цих препаратів не рекомендоване через імовірне посилення нефротоксичної дії один одного. Альтернативного лікування також потребують пацієнти з дисфункцією нирок, малою масою тіла та ті, хто вже застосовує препарати з вираженою нефротоксичною дією.

Розглянемо взаємодію ентекавіру та мелоксикаму (Рисунок 3.12.).



www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 02 October 2023

Hepatology Treatment	Co-medications
Entecavir	Meloxicam

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

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

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

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Entecavir + Meloxicam

Рисунок 3.12. Протокол взаємодії ETV з мелоксикамом на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

Мелоксикам є субстратом CYP2C9 (основний) і CYP3A4, але, оскільки ентекавір не метаболізується в печінці, можливість взаємодії цих препаратів цим шляхом низька. Зважаючи на фармакокінетику та метаболізм цих препаратів при одночасному застосуванні цих препаратів нефротоксичної дії не передбачається.

3.1.7. Взаємодія TDF та ETV з індометацином.

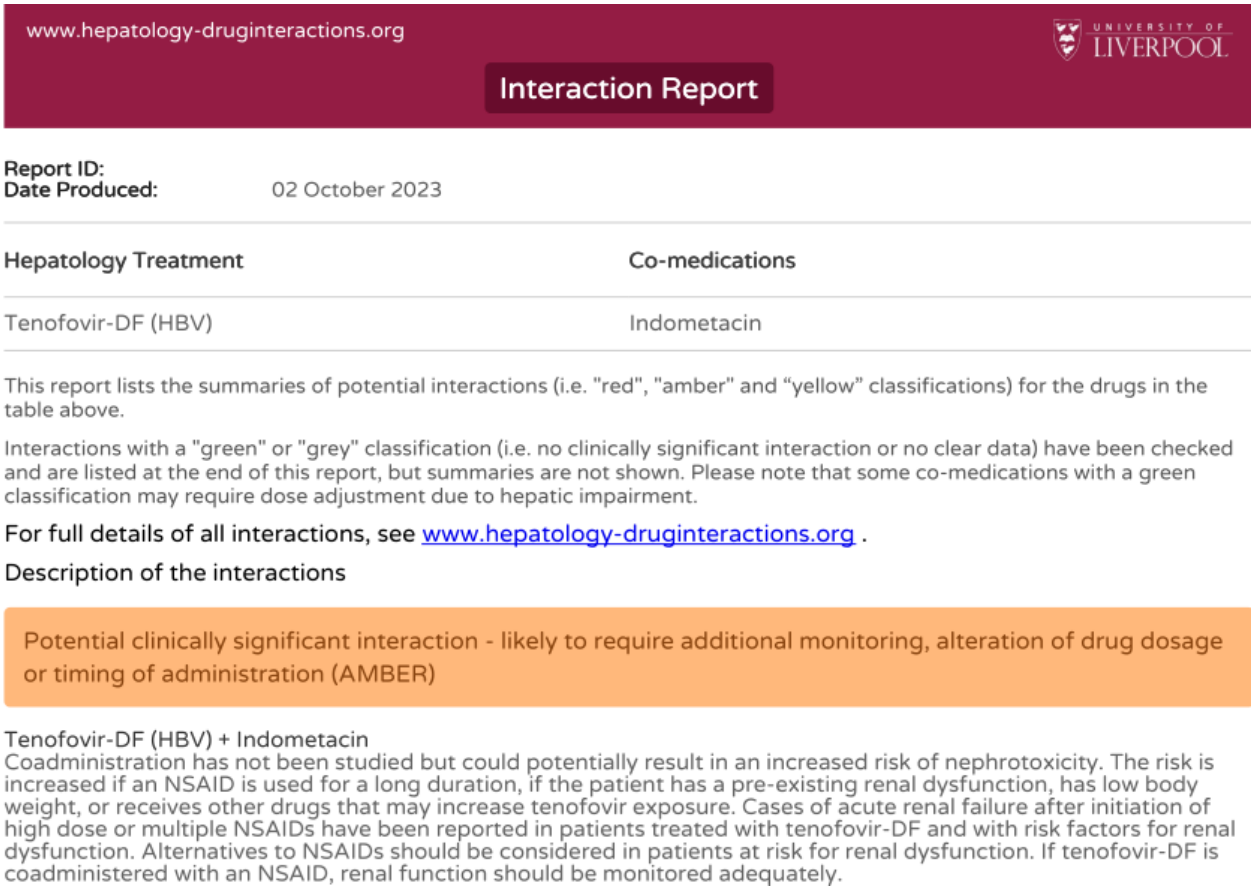
Індометацин – похідний індолоцтової кислоти. Призначають для симптоматичного лікування ревматоїдного артриту, спондиліту, остеоартриту, тендиніту та подагри. Також у вигляді внутрішньовенної ін’єкції для індукції закриття гемодинамічно важливої відкритої артеріальної протоки у недоношених немовлят.

Індометацин є неспецифічним і оборотним інгібітором ферменту ЦОГ. Він приєднується до активного центру ферменту і перешкоджає взаємодії між ферментом та його субстратом, арахідоновою кислотою. Окрім того, на

відміну від інших НПЗЗ, індометацин також пригнічує фосфоліпазу А2, фермент, відповідальний за вивільнення арахідонової кислоти з фосфоліпідів.

Індометацин швидко всмоктується з кишкового тракту. Біодоступність при пероральному застосуванні майже 100%. Метаболізується в печінці, включаючи процеси глюкуронідації. Виводиться через нирки, метаболізм та виведення з жовчю.

При тривалому застосуванні відзначається негативний вплив на шлунково-кишковий тракт та ниркові функції (Рисунок 3.13.).



www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 02 October 2023

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

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

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

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

Description of the interactions

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

Tenofovir-DF (HBV) + Indometacin
Coadministration has not been studied but could potentially result in an increased risk of nephrotoxicity. The risk is increased if an NSAID is used for a long duration, if the patient has a pre-existing renal dysfunction, has low body weight, or receives other drugs that may increase tenofovir exposure. Cases of acute renal failure after initiation of high dose or multiple NSAIDs have been reported in patients treated with tenofovir-DF and with risk factors for renal dysfunction. Alternatives to NSAIDs should be considered in patients at risk for renal dysfunction. If tenofovir-DF is coadministered with an NSAID, renal function should be monitored adequately.

Рисунок 3.13. Протокол взаємодії TDF та індометацину на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

Одночасне застосування TDF та індометацину не вивчалося, але, зважаючи на їх фармакокінетику та метаболізм, можливе посилення нефротоксичних ефектів двох препаратів на організм, тому не рекомендовано. Альтернативного лікування також потребують пацієнти з дисфункцією нирок,

малою масою тіла, тим, хто вже застосовує препарати з вираженими нефротоксичними ефектами.

Розглянемо взаємодію ентекавіру та індометацину (Рисунок 3.14).

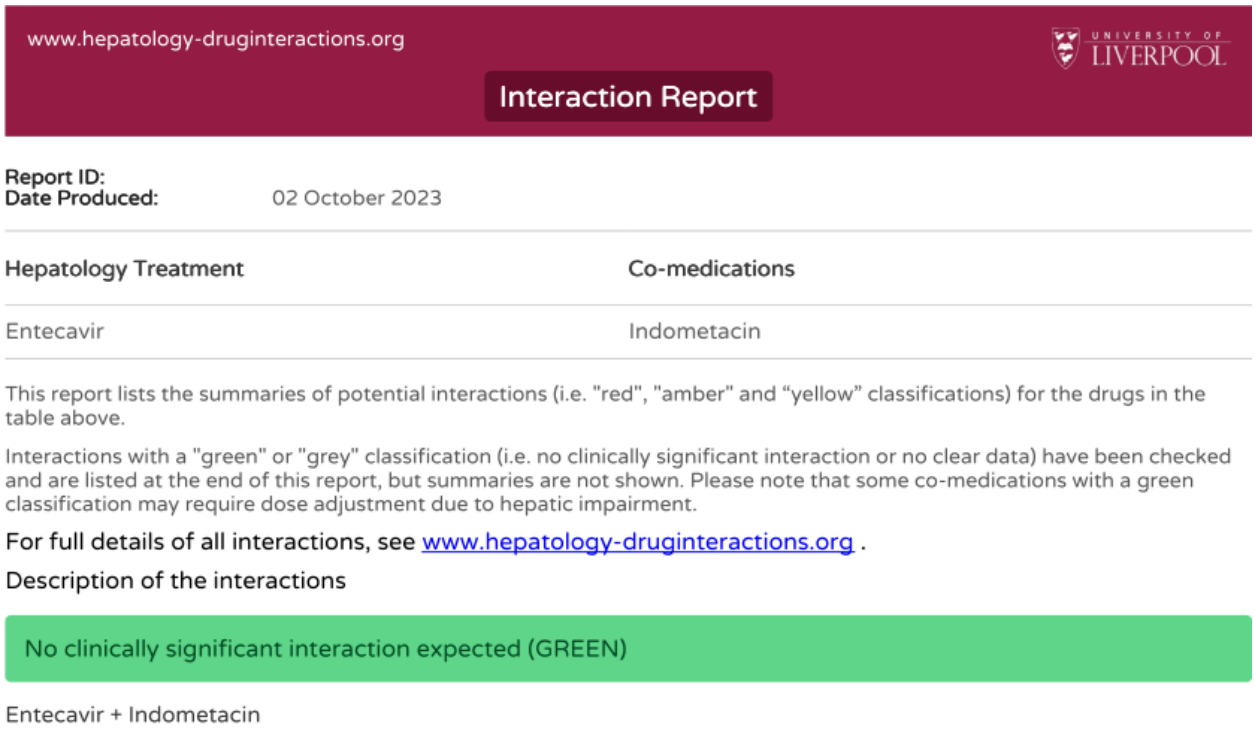


Рисунок 3.14. Протокол взаємодії ETV з індометацином на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

З огляду на фармакокінетику та метаболізм, негативного ефекту на нирки не передбачається. Індометацин в основному ацилюється, а потім глюкуронізується. Ентекавір, в свою чергу, не приймає участь в метаболізмі в печінці, а виходить із сечею. При одночасному застосуванні цих препаратів нефротоксичних ефектів не передбачається.

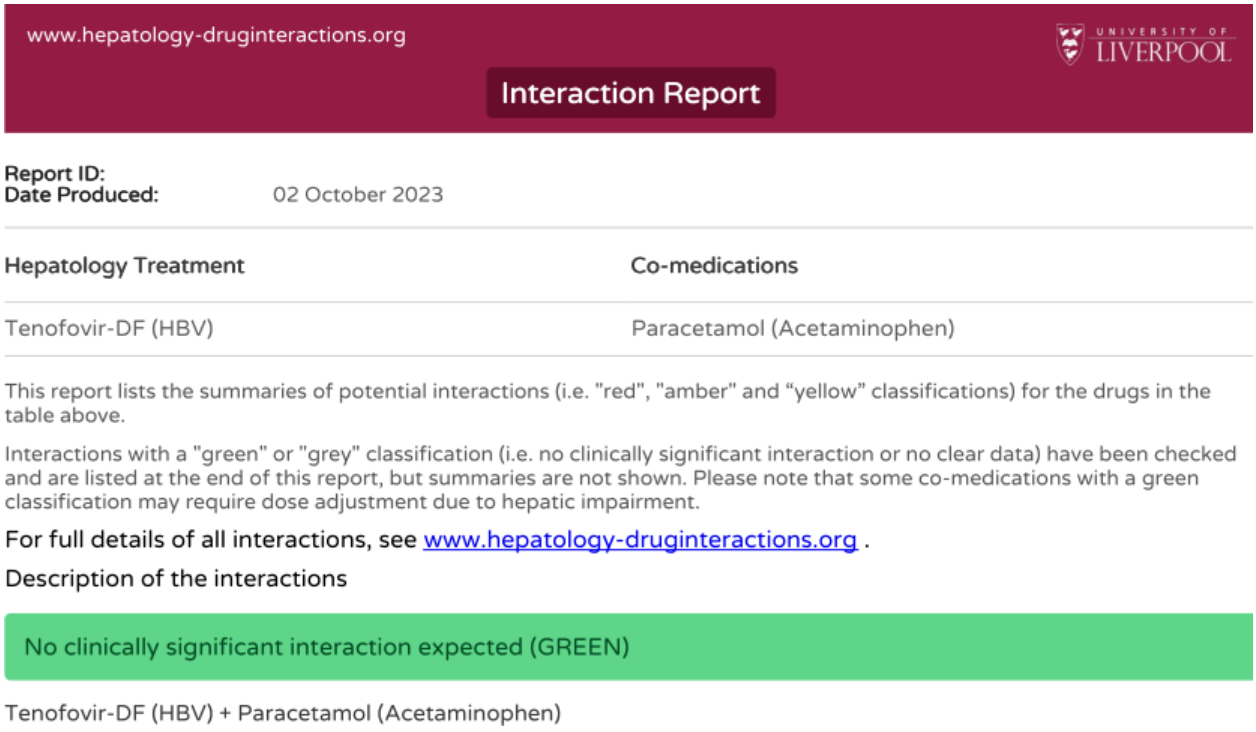
3.1.8. Взаємодія TDF та ETV з парацетамолом (Ацетамінофен).

Парацетамол (Ацетамінофен) – один із найпопулярніших жарознижуючих лікарських засобів на фармацевтичному ринку України та і в усьому світі.

Механізм дії пов’язаний із інгібуванням ЦОГ1 та ЦОГ2, що беруть участь у синтезі простагландинів, але при цьому не пригнічує циклооксигеназу

в периферичних тканинах, тому не має периферичних протизапальних ефектів.

Ацетамінофен є основним продуктом метаболізму фенацетину та ацетаніліду. Метаболізм ацетамінофену переважно відбувається в печінці згідно з кінетикою першого порядку і включає 3 основні шляхи: кон'югацію з глюкуронідами, кон'югацію з сульфатами і окислення через фермент цитохрому P450, головним чином CYP2E1, що призводить до утворення реактивного метаболіту. При пероральному застосуванні має 90% біодоступність. Метаболіти ацетамінофену в основному виводяться із сечею (Рисунок 3.15.).


www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 02 October 2023

Hepatology Treatment	Co-medications
Tenofovir-DF (HBV)	Paracetamol (Acetaminophen)

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

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

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

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Tenofovir-DF (HBV) + Paracetamol (Acetaminophen)

Рисунок 3.15. Протокол взаємодії TDF та парацетамолу (ацетамінофен) на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

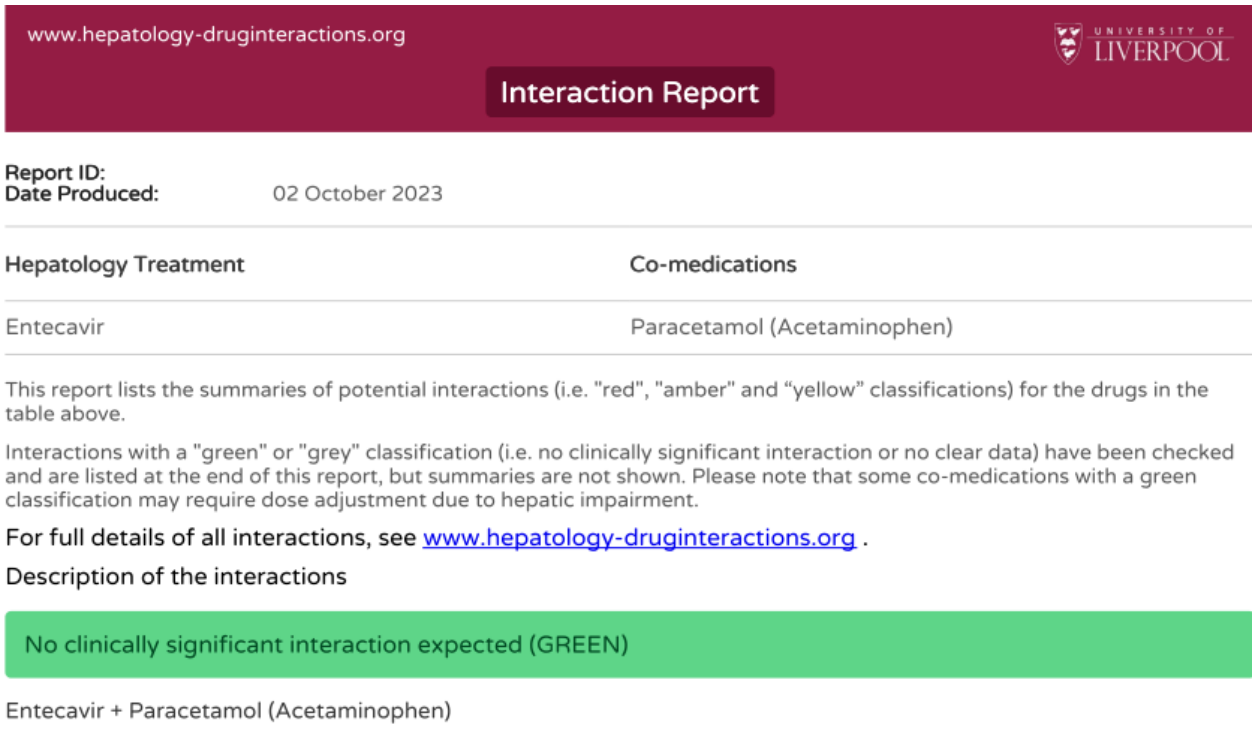
Одночасне застосування не вивчалося, але, зважаючи на фармакокінетику та метаболізм двох лікарських засобів, негативного ефекту на нирки не передбачається.

Парацетамол переважно розщеплюється за допомогою глюкуронідації (за участю ферментів UGT1A9, UGT1A6, UGT1A1, UGT2B15), сульфування та окиснення. Тенофовір виводиться через нирки, переважно завдяки

проксимальним канальцям. TDF не піддається метаболізму в печінці, тому ризик взаємодії через цей шлях низький.

Таким чином, парацетамол є лікарським засобом групи НПЛЗ, що ми можемо рекомендувати разом з TDF. Однак, потрібно не забувати про небезпеку виникнення так званого «парацетамол спричиненого гепатиту».

В свою чергу, розглянемо взаємодію ентекавіру з парацетамолом (Ацетамінофен) (Рисунок 3.16.).


www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 02 October 2023

Hepatology Treatment	Co-medications
Entecavir	Paracetamol (Acetaminophen)

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

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

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

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Entecavir + Paracetamol (Acetaminophen)

Рисунок 3.16. Протокол взаємодії ETV з парацетамолом (ацетамінофен) на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

На основі фармакокінетики та метаболізму цих препаратів, можемо зазначити, що вони не чинять негативного впливу на ниркові функції. Як вже зазначалося, парацетамол метаболізується в печінці, ентекавір не метаболізується в печінці, а виводиться з сечею, тому негативний вплив через цей шлях також виключено.

Таким чином парацетамол доречно використовувати і з тенофовіру дизопроксил фумаратом і з ентекавіром.

3.1.9. Взаємодія TDF та ETV з мефенаміновою кислотою.

Мефенамінова кислота – похідна антранілової кислоти, групи фенаматів нестероїдних протизапальних засобів. Популярний жарознижувальний препарат та препарат, що широко застосовується при гострих респіраторних інфекціях (ГРВІ) та грипі. Мефенамінова кислота метаболізується за участю CYP2C9, перетворюючись у 3-гідрокиметилмефенамову кислоту, і можливе подальше окиснення цієї речовини до 3-карбоксимефенамової кислоти. Крім того, мефенамінова кислота може піддаватися глюкуронідації напряму. Мефенамінова кислота, її метаболіти та кон'югати переважно видаляються через нирки. Як виведення через нирки, так і виведення через печінку є важливими механізмами екскреції цих речовин (Рисунок 3.17.).

www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 02 October 2023

Hepatology Treatment	Co-medications
Tenofovir-DF (HBV)	Mefenamic acid

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

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

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

Description of the interactions

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

Tenofovir-DF (HBV) + Mefenamic acid
Coadministration has not been studied but could potentially result in an increased risk of nephrotoxicity. The risk is increased if an NSAID is used for a long duration, if the patient has a pre-existing renal dysfunction, has low body weight, or receives other drugs that may increase tenofovir exposure. Cases of acute renal failure after initiation of high dose or multiple NSAIDs have been reported in patients treated with tenofovir-DF and with risk factors for renal dysfunction. Alternatives to NSAIDs should be considered in patients at risk for renal dysfunction. If tenofovir-DF is coadministered with an NSAID, renal function should be monitored adequately.

Рисунок 3.17. Протокол взаємодії TDF з мефенаміновою кислотою на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

Одночасне застосування не вивчалося, але, враховуючи фармакокінетику та метаболізм цих препаратів, можливе посилення

нефротоксичної дії цих препаратів. Альтернативне лікаування також рекомендоване пацієнтам з дисфункцією нирок, малої ваги та тим, хто вже застосовує препарати з вираженою нефротоксичністю.

Розглянемо взаємодію мефенамінової кислоти з ентекавіром (Рисунок 3.18).

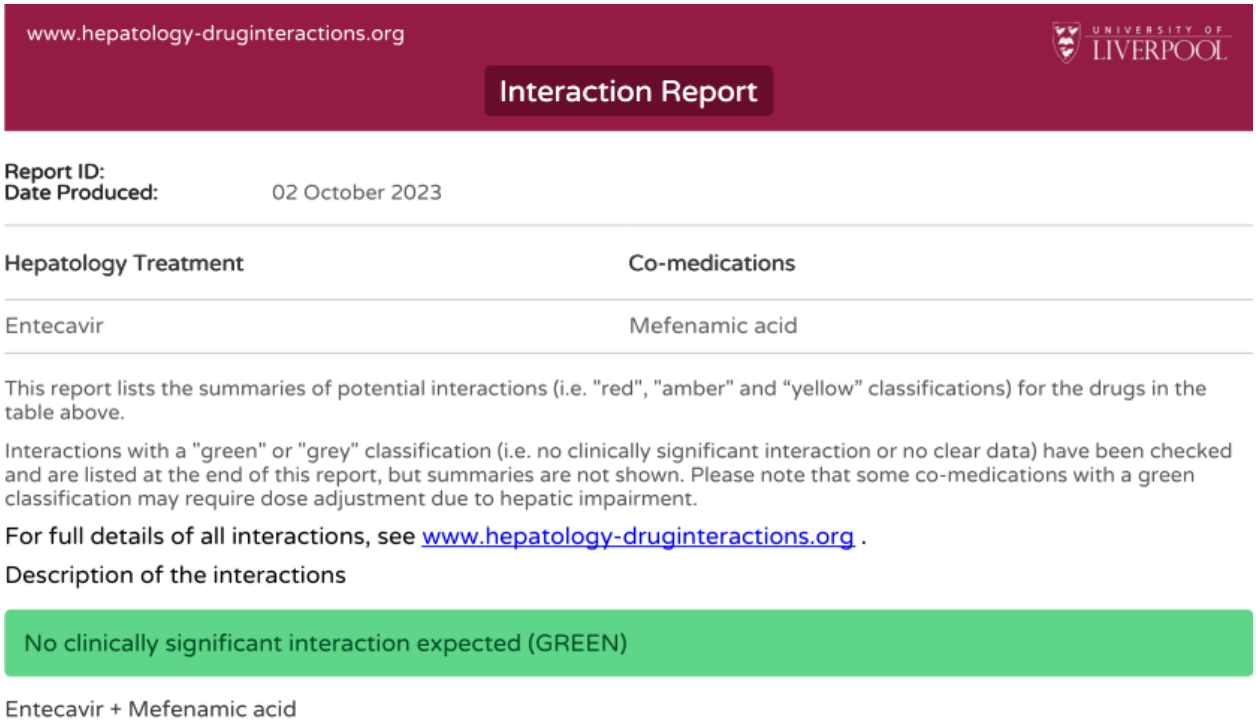


Рисунок 3.18. Протокол взаємодії ETV з мефенаміновою кислотою на основі бази даних Hep-druginterections.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

Одночасне застосування не вивчалося. Проте, виходячи із фармакокінетики та метаболізму, одночасне застосування двох препаратів не має суттєвої нефротоксичності. Мефенамінова кислота метаболізується CYP2C9 і глюкуронізується UGT2B7 і UGT1A9. Ентекавір не метаболізується в печінці, тому не очікується взаємодія цих препаратів.

3.1.10. Взаємодія TDF та ETV з напроксеном.

Напроксен – лікарський засіб групи НПЛЗ, похідний пропіонової кислоти, у 1994 році був схвалений як безрецептурний препарат для лікування болю легкого та помірного ступеня. Також є ефективним при гострому болю і болями, що пов’язані з ревматичними захворюваннями. Як і інші лікарські

засоби цієї групи діє як на ЦОГ1 так і на ЦОГ2, пригнічуючи синтез простагландинів у вогнищі запалення. Має менший негативний вплив на слизову шлунку аніж індометацин, ацетилсаліцилова кислота, але, в той самий час, більший ніж мелоксикам. При застосуванні per os біодоступність складає близько 95%. Добре зв'язується з білками крові; метаболізується в печінці. Шлях виведення: переважно з сечею (незначний відсоток з калом)(Рисунок 3.19).

www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 02 October 2023

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

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

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

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

Description of the interactions

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

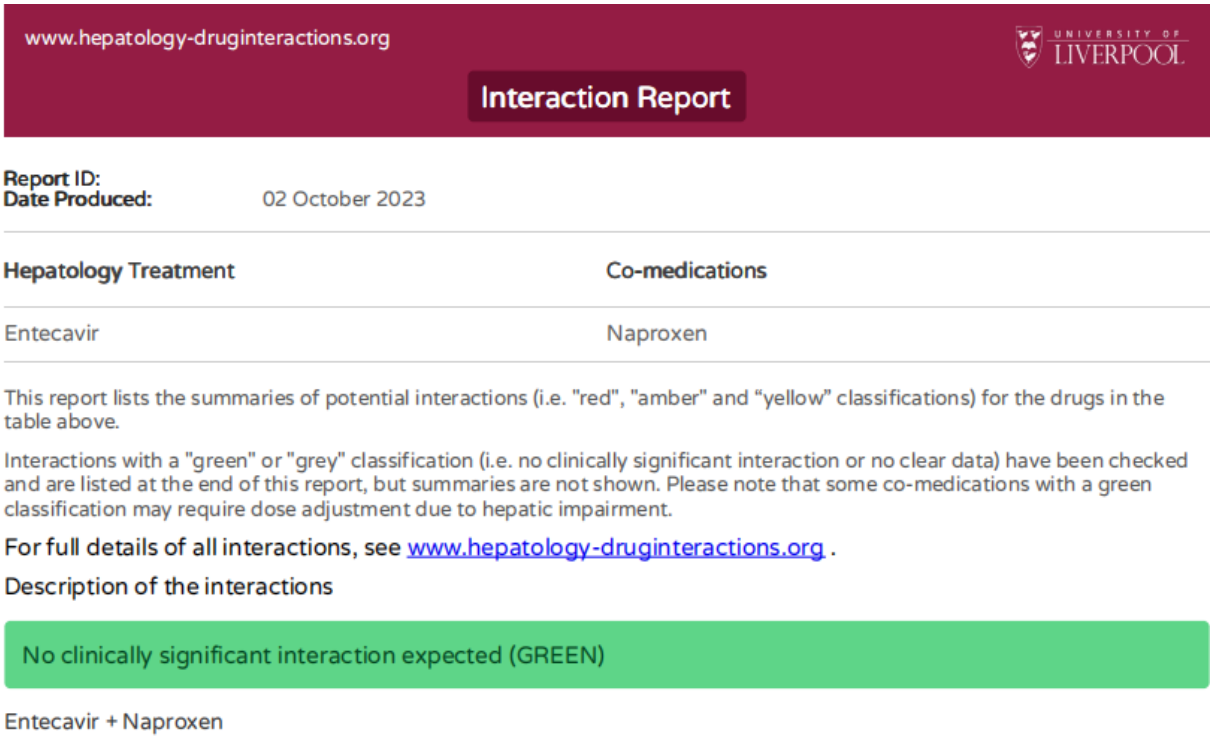
Tenofovir-DF (HBV) + Naproxen
Coadministration has not been studied. In vitro data suggest that naproxen is a weak inhibitor of OCT2, and also inhibits the renal transporters OAT1 and OAT3 (which are involved in tenofovir excretion). Renal elimination of tenofovir could potentially decrease, thereby increasing the risk of nephrotoxicity. The risk is also increased if an NSAID is used for a long duration, if the patient has a pre-existing renal dysfunction, has low body weight, or receives other drugs that may increase tenofovir exposure. Alternatives to NSAIDs should be considered in patients at risk for renal dysfunction. If emtricitabine/tenofovir-DF is coadministered with an NSAID, renal function should be monitored adequately.

Рисунок 3.19. Протокол взаємодії ETV з напроксеном на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

Напроксен пригнічує OAT2 і OAT3, що також відповідальні за виведення тенофовіру проксимальними канальцями нирок. Таким чином виведення останнього може зменшитися за рахунок фармакокінетичного антагонізму, що збільшує ризик нефротоксичності тенофовіру.

Відповідно до вищевказаного, взаємодія напроксену з TDF є небезпечною для нирок з боку профілю безпеки.

Протокол взаємодії ентекавіру з напроксеном представлено нижче (Рисунок 3.20).


www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 02 October 2023

Hepatology Treatment	Co-medications
Entecavir	Naproxen

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

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

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

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Entecavir + Naproxen

Рисунок 3.20. Протокол взаємодії ETV з напроксеном на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

Як ми вже зазначили, напроксен є інгібітором OAT2, який суттєво не впливає на виділення ентекавіру з організму. Взаємодія цим шляхом є низькою. Ентекавір не чинить негативного побічного ефекту на нирки, тому можливість нефротоксичного ефекту при одночасному застосуванні двох препаратів є малоймовірною.

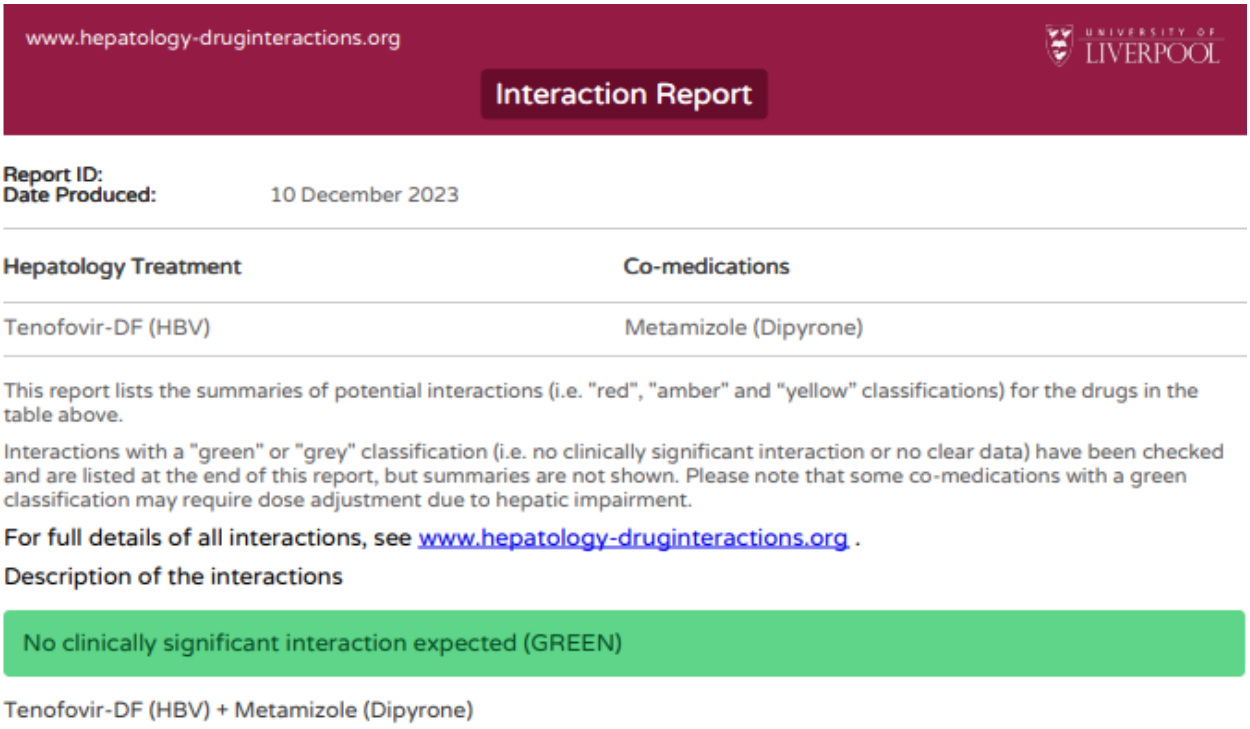
3.1.11. Взаємодія TDF та ETV з метамізолом натрію.

Метамізол – на рівні з ацетилсаліциловою кислотою і ібупрофеном є досить популярним лікарським засобом на фармацевтичному ринку України. На відміну від вказаних ЛЗ, може застосовуватись також у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій, що підвищує біодоступність метамізолу.

Метамізол – похідне піразолону, що належить до групи некислотний нонопіоїдів. В Україні доступний у вигляді таблеток та ін'єкційних розчинів.

Механізм дії метамізолу до кінця так і не було вивчено. Вважається, що його метаболіти також пригнічують синтез простагландиназу за рахунок інгібування ЦОГ. Деякі дослідження стверджують, що аналгетична дія метамізолу не залежить від його протизапальних властивостей. Низка дослідників також вважає, що вплив метамізолу на центральну нервову систему також може бути пов'язаний з впливом на ЦОГ3. В цьому випадку навіть іде деяка суперечка на рахунок того, що метамізол в більшій ступені інгібує ЦОГ3, чим ЦОГ2 і ЦОГ1 (Рисунок 3.21).

Шлях виведення: з сечею.


www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 10 December 2023

Hepatology Treatment	Co-medications
Tenofovir-DF (HBV)	Metamizole (Dipyrone)

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

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

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

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

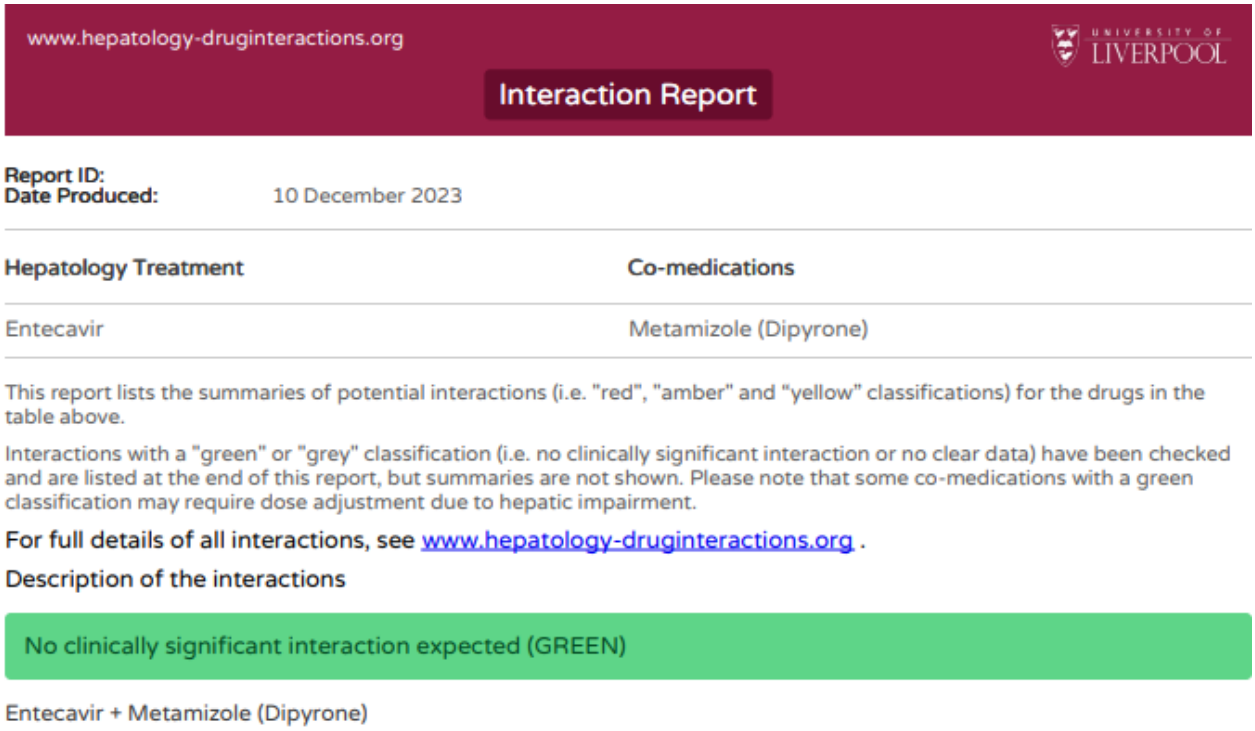
Tenofovir-DF (HBV) + Metamizole (Dipyrone)

Рисунок 3.21. Протокол взаємодії TDF з метамізолом на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

Метамізол в основному метаболізується CYP3A4. Тенофовіру дизопроксил не піддається метаболізму в печінці, тому ризик взаємодії таким шляхом малоймовірним. Метамізол не затримує тенофовір в нирках, тому можливість взаємодії цим шляхом також малоймовірна.

Таким чином взаємодія тенофовіру дизопроксил фумарат і метамізол є безпечною.

Такий же результат показує аналіз взаємодії ентекавіру з метамізолом (Рисунок 3.22).


www.hepatology-druginteractions.org

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 10 December 2023

Hepatology Treatment	Co-medications
Entecavir	Metamizole (Dipyrone)

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

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

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

Description of the interactions

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Entecavir + Metamizole (Dipyrone)

Рисунок 3.22. Протокол взаємодії ETV з метамізолом на основі бази даних Hep-druginteractions.org (Ліверпуль) (02.10.2023).

Як вже було зазначено, метамізол метаболізується в печінці за участю CYP3A4. Ентекавір також не піддається метаболізму в печінці, тому ризик негативної взаємодії цим шляхом також є низьким. Ентекавір виводиться нирками, метамізол не перешкоджає його виведенню, тому ризик взаємодії цим шляхом також є низьким.

Таким чином взаємодія ентекавіру з метамізолом також є безпечною, зважаючи на профіль безпеки.

3.2. Аналіз частоти сумісного призначення прямих противірусних лікарських засобів із НПЛЗ у хворих на хронічний гепатит В.

Нами були проаналізовані 47 виписок з історії хвороб пацієнтів із реплікативним варіантом хронічного гепатиту В, які проходили лікування прямими противірусними лікарськими засобами – тенофовіром (35 хворих) та ентекавіром (12 хворих).

Ці пацієнти також приймали НПЛЗ (індометацин, аспірин, диклофенак, ібупрофен) для зменшення симптомів артралгії при остеоартрозі (Рисунок 3.23).

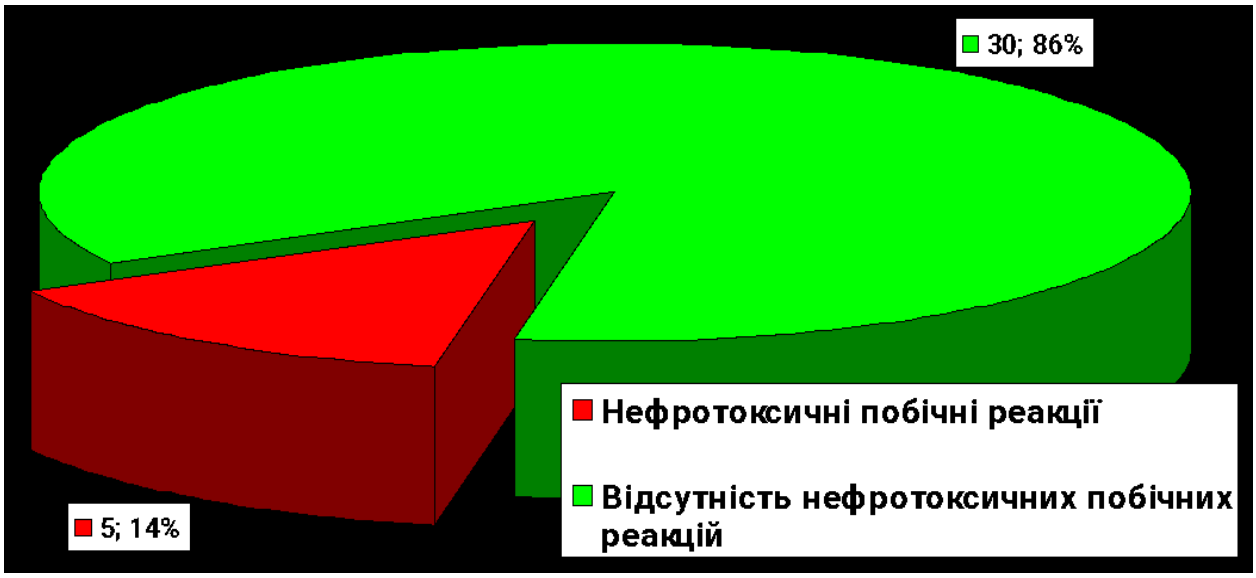


Рисунок 3.23. Частота нефротоксичних побічних реакцій при одночасному прийомі ППЛЗ та НПЛЗ.

Було встановлено, що при одночасному прийомі тенофовіру із НПЛЗ у 5 (14,3%) хворих мали місце лабораторні ознаки (мікроальбумінурії, циліндрурії та протеїнурії), які зникли при заміні тенофовіру на ентекавір.

В групі хворих на ХГВ, які приймали ентекавір та НПЛЗ, нефротоксичних побічних реакцій встановлено не було.

ВИСНОВКИ

1. Сумісне призначення тенофовіру із більшістю НПЛЗ потребує контролю фільтраційної спроможності нирок, їх загального стану, а також може призвести до нефротоксичного ефекту на тканину нирок, до розвитку мікроальбумінурії, циліндрурії та протеїнурії (в 14,3% спостережень).

2. Препарат Метамізолу натрію, на рівні з діфлюнізалом, в комбінації з Тенофовіром, стає препаратом вибору при короткотривалому призначенні для хворих на ХГВ на фоні прийому тенофовіру.

3. Якщо хворий на ХГВ тривалий час вже приймає ентекавір з метою віруселімінації або зниження титру HBV при реплікативній формі ХГВ, то призначення більшості протизапальних лікарських засобів не мають нефротоксичного ефекту та не потребують ретельного контролю фільтраційної спроможності нирок, що робить ентекавір лікарським засобом вибору у хворих на ХГВ при одночасному прийомі із НПЛЗ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Lee, Hye Won et al. “Hepatitis B Virus Cure: Targets and Future Therapies.” International journal of molecular sciences vol. 22,1 213. 28 Dec. 2020.

2. Alter, H J, and B S Blumberg. “Further studies on a "new" human isoprecipitin system (Australia antigen).” Blood vol. 27,3 (1966): 297-309.

3. Polaris Observatory Collaborators. “Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study.” The lancet. Gastroenterology & hepatology vol. 3,6 (2018): 383-403.

4. Seeger, Christoph, and William S Mason. “Molecular biology of hepatitis B virus infection.” Virology vol. 479-480 (2015): 672-86.

5. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. and European Association for the Study of the Liver. “EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection.” Journal of hepatology vol. 67,2 (2017): 370-398.

6. Guvenir, Meryem, and Ayse Arikan. “Hepatitis B Virus: From Diagnosis to Treatment.” Polish journal of microbiology vol. 69,4 (2020): 391-399.

7. Moini, Maryam, and Scott Fung. “HBsAg Loss as a Treatment Endpoint for Chronic HBV Infection: HBV Cure.” Viruses vol. 14,4 657. 22 Mar. 2022.

8. Loggi, Elisabetta et al. “Virological Treatment Monitoring for Chronic Hepatitis B.” Viruses vol. 14,7 1376. 24 Jun. 2022.

9. HBF Hepatitis B test [Internet]. Doylestown (USA): Hepatitis B Foundation; 2018b. [cited 2020 Sep 3]. Available from https://www. hepb.org/prevention-and-diagnosis/diagnosis/hbv-blood-tests [Google Scholar]

10. Pardee, Michelle. “Diagnosis and Management of Hepatitis B and C.” The Nursing clinics of North America 54 2 (2019): 277-284 .

11. Neuberger, James et al. “Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology.” Gut vol. 69,8 (2020): 1382-1403.

12. Wong, Grace Lai-Hung et al. “Is transient elastography inaccurate in chronic hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease?.” Journal of hepatology vol. 55,2 (2011): 497.

13. Li, Qiang et al. “Accuracy of FibroScan in analysis of liver fibrosis in patients with concomitant chronic Hepatitis B and nonalcoholic fatty liver disease.” Medicine vol. 99,23 (2020): e20616.

14. Lee, Jong-Han, and Hyon-Suk Kim. “Current laboratory tests for diagnosis of hepatitis B virus infection.” International journal of clinical practice vol. 75,12 (2021): e14812.

15. Dekker, Simone E et al. “Treatment and Prevention of Acute Hepatitis B Virus.” Clinics in liver disease vol. 25,4 (2021): 711-724.

16. Pattyn, Jade et al. “Hepatitis B Vaccines.” The Journal of infectious diseases vol. 224,12 Suppl 2 (2021): S343-S351. doi:10.1093/infdis/jiaa668

17. Polaris Observatory Collaborators. “Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: a modelling study.” The lancet. Gastroenterology & hepatology vol. 8,10 (2023): 879-907.

18. Lebossé, Fanny, and Fabien Zoulim. “Vaccination contre le virus de l’hépatite B et prévention du cancer du foie” [Hepatitis B vaccine and liver cancer]. Bulletin du cancer vol. 108,1 (2021): 90-101.

19. National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID 464205, Tenofovir" PubChem, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tenofovir.

20. Wassner, Chanie et al. “A Review and Clinical Understanding of Tenofovir: Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Tenofovir

Alafenamide.” Journal of the International Association of Providers of AIDS Care vol. 19 (2020): 2325958220919231.

21. Shah, Shahini et al. “Is tenofovir disoproxil fumarate associated with weight loss?.” AIDS (London, England) vol. 35,Suppl 2 (2021): S189-S195.

22. Podany, Anthony T et al. “Plasma and intracellular pharmacokinetics of tenofovir in patients switched from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide.” AIDS (London, England) vol. 32,6 (2018): 761-765.

23. Di Perri, Giovanni. “Tenofovir alafenamide revisited.” Le infezioni in medicina vol. 28,4 (2020): 525-533.

24. Lim, Young-Suk et al. “Review article: switching patients with chronic hepatitis B to tenofovir alafenamide-a review of current data.” Alimentary pharmacology & therapeutics vol. 55,8 (2022): 921-943.

25. Agarwal, Kosh et al. “96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection.” Journal of hepatology vol. 68,4 (2018): 672-681.

26. Ogawa, Eiichi et al. “Switching to tenofovir alafenamide for nucleos(t)ide analogue-experienced patients with chronic hepatitis B: week 144 results from a real-world, multi-centre cohort study.” Alimentary pharmacology & therapeutics vol. 56,4 (2022): 713-722.

27. Lim, Jihye et al. “Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve chronic hepatitis B.” Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver vol. 42,7 (2022): 1517-1527.

28. Suzuki, Kazuharu et al. “Effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide on lipid profiles in patients with hepatitis B.” PloS one vol. 17,1 e0261760. 20 Jan. 2022.

29. Tao, Xingbao et al. “Efficacy and safety of the regimens containing tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in

fixed-dose single-tablet regimens for initial treatment of HIV-1 infection: A meta-analysis of randomized controlled trials." International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases vol. 93 (2020): 108-117.

30. Zhang, Qian et al. "Low-level viremia in nucleoside analog-treated chronic hepatitis B patients." Chinese medical journal vol. 134,23 2810-2817. 10 Nov. 2021.

31. Lampertico, Pietro et al. "Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B: a randomised, double-blind, phase 3, multicentre non-inferiority study." The lancet. Gastroenterology & hepatology vol. 5,5 (2020): 441-453.

32. Sales, Gabriel Teixeira Montezuma, and Renato Demarchi Foresto. "Drug-induced nephrotoxicity." Revista da Associacao Medica Brasileira (1992) vol. 66Suppl 1,Suppl 1 s82-s90. 13 Jan. 2020.

33. Ueaphongsukkit, Thornthun et al. "Tenofovir alafenamide nephrotoxicity: a case report and literature review." AIDS research and therapy vol. 18,1 53. 21 Aug. 2021.

34. Seo, Jun Won et al. "Recovery of Tenofovir-induced Nephrotoxicity following Switch from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients." Infection & chemotherapy vol. 52,3 (2020): 381-388.

35. Ramamoorthy, Hemalatha et al. "Melatonin protects against tenofovir-induced nephrotoxicity in rats by targeting multiple cellular pathways." Human & experimental toxicology vol. 40,5 (2021): 826-850.

36. Matłosz, Bartłomiej et al. "Discontinuation of tenofovir due to nephrotoxicity: insight into 12 years of clinical practice." Przeglad epidemiologiczny vol. 73,2 (2019): 249-255.

37. Stinco, Mariangela et al. “Treatment of hepatitis B virus infection in children and adolescents.” World journal of gastroenterology vol. 27,36 (2021): 6053-6063.

38. De Benedetto, Ilaria et al. “Plasmatic and intracellular concentration of entecavir during treatment of a symptomatic flare in HBV-HDV decompensated cirrhosis.” Journal of infection and public health vol. 13,2 (2020): 315-316.

39. Yang, Young-Joo et al. “Assessment of current criteria for primary nonresponse in chronic hepatitis B patients receiving entecavir therapy.” Hepatology (Baltimore, Md.) vol. 59,4 (2014): 1303-10.

40. Yang, Tao et al. “Effects of Fuzheng Huayu recipe on entecavir pharmacokinetics in normal and dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis rats.” Pharmaceutical biology vol. 58,1 (2020): 1-7.

41. Ahn, Young Eun et al. “Maintaining Antiviral Efficacy after Switching to Generic Entecavir 1 mg for Antiviral-resistant Chronic Hepatitis B.” The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi vol. 77,1 (2021): 22-29.

42. Jeon, Mi Young et al. “Entecavir and tenofovir on renal function in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma.” Journal of viral hepatitis vol. 27,9 (2020): 932-940.

43. Vogel, Arndt et al. “Hepatocellular carcinoma.” Lancet (London, England) vol. 400,10360 (2022): 1345-1362.

44. Kulik, Laura, and Hashem B El-Serag. “Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma.” Gastroenterology vol. 156,2 (2019): 477-491.e1.

45. Chidambaranathan-Reghupaty, Saranya et al. “Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification.” Advances in cancer research vol. 149 (2021): 1-61.

46. Huang, Yongfa et al. “Tenofovir over Entecavir on Hepatocellular Carcinoma Prevention: Potential Mechanisms and Suitable Population.” Liver cancer vol. 12,1 87-88. 8 Sep. 2022.

47. Choi, Won-Mook et al. “Effects of Tenofovir vs Entecavir on Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis.” Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association vol. 19,2 (2021): 246-258.e9.

48. Tsai, Ming-Chao et al. “Tenofovir Is Superior to Entecavir on Tertiary Prevention for BCLC Stage 0/A Hepatocellular Carcinoma after Curative Resection.” Liver cancer vol. 11,1 22-37. 21 Sep. 2021.

49. Fioroti, Carlos Eduardo Andrade et al. “Tenofovir-induced renal and bone toxicity: report of two cases and literature review.” Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo vol. 64 e10. 14 Feb. 2022.

50. Roediger, Rebecca et al. “Adefovir for lamivudine-resistant hepatitis B.” Antiviral therapy vol. 27,2 (2022): 13596535211067605.

51. Zeng, Jing et al. “Tenofovir-induced osteopenia and hyperparathyroidism: A case report and literature review.” Frontiers in endocrinology vol. 13 1043954. 11 Jan. 2023.

52. Maggiolo, Franco et al. “Bone mineral density in virologically suppressed people aged 60 years or older with HIV-1 switching from a regimen containing tenofovir disoproxil fumarate to an elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide single-tablet regimen: a multicentre, open-label, phase 3b, randomised trial.” The lancet. HIV vol. 6,10 (2019): e655-e666.

53. Kikuchi, Kenichi et al. “Polyarthritis presented in a patient with untreated chronic hepatitis B infection.” Modern rheumatology case reports vol. 7,1 (2023): 320-323.

54. Zimmermann, Anthony E et al. “Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions.” Clinical

infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America vol. 42,2 (2006): 283-90.

55. Mingione, Alessandra et al. “High parathyroid hormone concentration in tenofovir-treated patients are due to inhibition of calcium-sensing receptor activity.” Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie vol. 97 (2018): 969-974.

56. Kim, Sang Jin et al. “Tenofovir does not induce renal dysfunction compared to entecavir in post-liver-transplant hepatitis B virus patients.” Annals of surgical treatment and research vol. 99,3 (2020): 180-187.

57. Rao, Mana et al. “Fanconi Syndrome Leading to Hypophosphatemic Osteomalacia Related to Tenofovir Use.” Infectious disease reports vol. 13,2 448-453. 24 May. 2021.

58. Yang, Xiaoxian et al. “Comparison of renal safety and bone mineral density of tenofovir and entecavir in patients with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis.” International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases vol. 124 (2022): 133-142.

59. Jung, Chan-Young et al. “Tenofovir is Associated With Higher Risk of Kidney Function Decline Than Entecavir in Patients With Chronic Hepatitis B.” Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association vol. 20,4 (2022): 956-958.

60. Drożdżal, Sylwester et al. “Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs-Myth or truth? Review of selected literature.” Pharmacology research & perspectives vol. 9,4 (2021): e00817.

61. Lucas, Guillherme Nobre Cavalcanti et al. “Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs.” Jornal brasileiro de nefrologia vol. 41,1 (2019): 124-130.

ДОДАТКИ

Апробація результатів дослідження

Додаток А

XII Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Клінічна фармакологія сьогодення: шляхи максимальної допомоги лікарській спеціальності» (9-10 листопада 2023 року, Вінниця)

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ ТЕНОФОВІРУ ТА ЕНТЕКАВІРУ З НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Пінський Л.Л., Ковешніков О.В., Кохан О.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 01601, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

79010, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, PinskyLeonid@gmail.com, kov_av@hotmail.com, solangelo2012@gmail.com

Актуальність. Висока розповсюдженість гострого та хронічного гепатиту В (ХГВ) зберігає свою актуальність, навіть при масовій вакцинації населення проти цієї інфекції. Тривалий перебіг ХГВ призводить до прогресування фіброзу печінки, а також метаплазії гепатоцитів з розвитком гепатоцелюлярної карциноми. Зростає захворюваність на аутоімунні хвороби, імунозапальну патологію, зокрема після перенесеного COVID-19, що обумовлює необхідність призначення цій групі пацієнтів нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЛЗ). Поєднання противірусних препаратів

тенофовіру або ентекавіру із групою НПЛЗ при коморбідній патології мало вивчена тема, яка потребує клініко-фармакологічного аналізу.

Мета дослідження. Визначити потенційно небезпечні комбінації лікарських засобів (ЛЗ) проти вірусу гепатиту В (HBV) – тенофовіру та ентекавіру із НПЛЗ, визначити стратегію безпечного призначення протизапальної фармакотерапії на фоні противірусного лікування ХГВ.

Матеріали та методи. До матеріалів дослідження були включені 22 протоколи сумісності лікарських засобів, які були проаналізовані на сайті Hep-DrugInteractions.org Ліверпульського Університету (https://www.hep-druginteractions.org/checker) (Велика Британія) та DrugBank Online (https://go.drugbank.com/) (США).

Результати. В результаті проведений досліджень нами було встановлено, що тенофовір має підвищену ймовірність високої нефротоксичності при одночасному призначенні із НПЛЗ, особливо у осіб із порушеннями фільтраційної спроможності нирок та хворих із зменшеною масою тіла. Зокрема, індометацин, аспірин, диклофенак, ібупрофен, мефенамова кислота, при одночасному призначенні декількох НПЛЗ або високих доз препаратів, можуть призвести до значного ушкодження тканини нирок при одночасному призначенні їх із тенофовіром. Вважливим є те, що тенофовір сумісний із діфлюнізалом, метамізолом та парацетамолом, що дає можливість сумісного призначення комбінацій цих препаратів.

При аналізі взаємодії ентекавіру, який також включений в стандарти лікування реплікативної форми ХГВ, важливою є відсутність негативних наслідків при призначенні цього прямого противірусного препарату із лікарськими засобами групи НПЛЗ (напроксеном, піроксикамом, целекоксибом, мелоксикамом, тощо).

Висновки. При призначенні прямого противірусного препарату для лікування вперше виявленого ХГВ - тенофовіру є певні обмеження у хворих,

які тривалий час приймають НПЛЗ. Сумісне вживання тенофовіру із більшістю НПЛЗ може призвести до нефротоксичного ефекту на тканину нирок, до розвитку ниркової недостатності. В цій клінічній ситуації доцільним є призначення хворому на ХГВ саме ентекавіру, який немає несприятливих взаємодій практично з усіма НПЛЗ.

Також, практично значущою є інформація для лікарів, коли хворий тривалий час приймає тенофовір з метою віруселімінації HBV та потребує призначення НПЛЗ. Внаслідок нефротоксичності є небезпечною більшість протизапальних лікарських препаратів, крім діфлюнізалу та метамізолу, які стають препаратами вибору при короткотривалому призначенні для хворих на ХГВ на фоні прийому тенофовіру.

Якщо хворий на ХГВ тривалий час вже приймає ентекавір з метою віруселімінації або зниження титру HBV при реплікативній формі ХГВ, то призначення більшості протизапальних лікарських засобів не мають нефротоксичного ефекту та не потребують ретельного контролю фільтраційної спроможності нирок.

Додаток В

Науково-практична конференція «Клінічна фармакологія та фармацевтична опіка: сучасні тренди» (12 грудня 2023, Київ)

Додаток Д

Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 25-річчю фармацевтичного факультету «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку», присвячена 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (19-20 грудня 2023 року, Київ)

АНАЛІЗ НЕФРОТОКСИЧНИХ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРЯМОГО ПРОТИВІРУСНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ В НА ФОНІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Пінський Л.Л., Кохан О.О., Хайтович М.В.
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
м. Київ, Україна

Вступ. У сучасній клінічній практиці зберігається значне розповсюдження хронічного вірусного гепатиту В (ХГВ) серед населення України. Бойові дії, значна кількість оперативних втручань, переливання крові сприяють зростанню контамінації хворих вірусом HBV. Часто клінічні прояви цього гепатиту мають стертий характер та проявляють себе лише на фоні прийому анальгетиків та нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЛЗ). Проблема вибору прямих противірусних препаратів для елімінації HBV вірусу на фоні тривалого прийому численних болезаспокійливих та протизапальних ЛЗ є актуальною та потребує клініко-фармакологічного аналізу.

Мета дослідження. Клініко-фармакологічний аналіз потенційно небезпечних нефротоксичних реакцій при призначенні прямого противірусного ЛЗ тенофовіру при лікуванні ХГВ на фоні тривалого прийому НПЛЗ.

Методи дослідження. У роботі проаналізовані протоколи потенційно небезпечних побічних реакцій, при призначенні прямих противірусних препаратів та НПЛЗ за допомогою Ліверпульської бази даних – Hep-DrugInteractions.org та фармакологічної бази DrugBank Online.

Результати. Встановлено, що найбільш розповсюдженим ЛЗ для віруселімінації HBV є тенофовір, який має бути призначатися при реплікативному варіанті ХГВ з метою попередження прогресування фіброзу печінки та розвитку гепатоцелюлярної карциноми. Крім коморбідної патології, яка потребує НПЛЗ та болезаспокійливу фармакотерапію, у багатьох хворих є клінічні ознаки реактивації хронічного гепатиту В у вигляді артралгій та міалгій, що спонукає хворих неконтрольовано приймати НПЛЗ на фоні прийому тенофовіру. Але при ретельному клініко-фармакологічному аналізі нами було встановлено, що тенофовір має підвищений ризик нефротоксичних реакцій при одночасному призначенні із більшістю НПЛЗ (ібупрофен, аспірином, індометацином, диклофенаком). При виявленні цього сполучного призначення лікарських засобів пацієнти, особливо із зменшеною масою тіла, потребують ретельного обстеження функцій нирок та виключення порушень їх фільтраційної спроможності. Вважливим є те, що тенофовір сумісний із діфлюнізалом, метамізолом та парацетамолом, що дає можливість сумісного призначення комбінацій цих препаратів.

Висновки. Прямий противірусний ЛЗ тенофовір має значний потенціал щодо розвитку нефротоксичних побічних реакцій у хворих на ХГВ, які тривалий час приймають НПЛЗ (ібупрофен, аспірин, індометацин, диклофенак).

Варіантом зменшення цієї небезпеки є прийом разом з тенофовиром діфлюнізалу та метамізолу при їх короткотривалому призначенні.

SUMMARY

Kokhan Oleksandra

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL FEATURES OF THE INTERACTION TENOFOVIR AND ENTECAVIR WITH NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Department of Clinical pharmacology and clinical pharmacy

Scientific supervisor: Pinsky L. L.

Keywords: hepatitis B, antiviral drugs, entecavir, tenofovir, anti-inflammatory drugs , interaction, nephrotoxicity

Introduction. The increase in the incidence of viral hepatitis B is an urgent problem throughout the world, even despite mass vaccination of the population. The long course of the disease leads to negative side effects: liver fibrosis, hepatocellular carcinoma. There is also an increase in autoimmune diseases and immuno-inflammatory pathologies (especially after COVID-19), which, in turn, requires the prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) for this group of patients. However, the use of direct antiviral drugs - tenofovir and entecavir - in combination with NSAIDs is a poorly studied topic that requires additional clinical analysis.

Materials and methods. Analysis of relevant Internet sources and literature; analysis of dated interaction protocols of the specified medicinal products from the Hep-druginterections.org and DrugBank Online website; analysis of medical history extracts of patients with replicative form of HBV who additionally use non-steroidal anti-inflammatory drugs (47 people, among whom 35 used tenofovir and 12 – entecavir).

Results. Tenofovir and entecavir are the standards for the treatment of hepatitis B. As a result of our research, it was found that the simultaneous use of tenofovir with drugs from the group of NSAID can lead to negative side reactions from the urinary system of the human body, in particular, to damage to the kidney tissue, especially in patients with reduced body weight and in patients with impaired filtration capacity of the kidneys. When analyzing medical records of hepatitis B

patients, we found that 14.3% of patients had manifestations of microalbuminuria, cylindruria, and proteinuria. In this clinical situation, it would be appropriate to use entecavir in combination with a group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, as a drug with no nephrotoxic side effects. It is important to note that the simultaneous use of tenofovir with metamizole sodium and diflunisal did not reveal a nephrotoxic effect, so this combination is appropriate for short-term anti-inflammatory therapy against the background of chronic hepatitis B treatment.

Conclusions. Taking into account the conducted experiments, the combination of antiviral tenofovir with the group of NSAIDs in comorbid pathology is possible only with metamizole sodium and diflunisal in short-term treatment. In this clinical situation, it would be appropriate to use entecavir, as a drug with appropriate antiviral activity and a high safety profile.