

Ведение ВИЧ+ ПИН

Профессор Фиона Малкахи
Больница Сент-Джеймс
Тринити колледж
Дублин



EACS European
AIDS Clinical Society

Больница Сент-Джеймс в Дублине

- Примерно 4500 ВИЧ+ пациентов, активно посещающих больницу.
- 25% зарегистрированных пациентов имеют историю ПИН; большинство из них получают заместительную терапию метадонном.
- У 148 из них показатели числа CD4 составляют <350 клеток, и они не получают АРТ
- 77% всех госпитализаций среди ВИЧ+ пациентов в нашем отделении обусловлены потреблением наркотиков; на втором месте – инфекции в связи с ПИН, ТГВ и осложнения, вызванные ВИЧ и гепатитом С.





Общая картина



- По сравнению с другими группами риска, потребители инъекционных наркотиков в два раза чаще не получают АРТ, и этот показатель увеличивается до трех раз, если они не охвачены программой лечения наркозависимости.
- Только 40% ПИН, соответствующих критериям для начала АРТ, получают это лечение, и только 37% из этой группы соблюдают приверженность терапии
- ЭТА СИТУАЦИЯ НЕ МЕНЯЕТСЯ СО ВРЕМЕНЕМ!!!!

- *Strathdee SA, Palepu A, Cornelisse A, et al. Barriers to use of free antiretroviral therapy in injection drug users. JAMA. 1998;280:547–549.*
- *3. Celentano BD, Vlahov D, Cohn S, Shadle VM, Obasanjo O, Moore RD. Self reported antiretroviral therapy in injection drug users. JAMA. 1998;280:544–546.*

**Влияние потребления инъекционных наркотиков на прогрессирование болезни и смертность среди ВИЧ+ лиц, начинающих комбинированную АРВ-терапию: совместный когортный анализ (The effect of injecting drug use history on disease progression and death among HIV-positive individuals initiating combination antiretroviral therapy: collaborative cohort analysis.
[HIV Med. 2012; 13\(2\):89-97 \(ISSN: 1468-1293\)](#)**

Murray M et al. British Columbia, Canada

Масштабный статистический анализ 6269 ПИН и 37 774 лиц, не употребляющих ИН

- Сравнивались коэффициенты риска развития СПИДа и смерти
- Общий показатель смертности был выше среди ПИН
2,08 против 1,04 на 100 человеко-лет
- Повышенный риск смерти от болезней печени, насилия, а также от причин, не обусловленных ВИЧ
- Более тесная связь между низкими показателями CD4 и риском постановки диагноза СПИД и случаями смерти среди ПИН

Проблемы

- Психосоциальные
- Приверженность
- ДОТ
- АРТ и метадон
- Коинфекция ВГС/ВИЧ

Психосоциальные

- Манипулятивные привычки
- Склонность к насилию/угрозам
- Передозировка (намеренная или случайная)
- Симптомы синдрома отмены
- Психозы/депрессия
- Судорожные припадки (отмена бензодиазепина)
- Острый метаболический ацидоз (ОМА)

Контракт пациента с больницей

Dear []

The Board of Management of St James's Hospital (the "Hospital"), wishes to advise you that your recent improper actions and behaviour is in breach of Hospital policies and is unacceptable. This is jeopardising your current care plan and has had a detrimental effect on the ward and has prevented our staff from doing their clinical duties and thus interfering with their care for other patients. This decision has been reached as you have not been compliant with the Hospital's policies regarding your stay as an in-patient.

The Hospital has a strict '*zero tolerance*' policy in relation to behaviour that challenges and any future such behaviour will not be tolerated.

In light of the above, and to ensure your continued stay at the Hospital whilst arrangements continue to be made for your timely discharge, we require you to reconsider your attitude to our attempts to address your clinical and social needs, and as such, that you seek clinical care in a spirit of genuine co-operation and compliance by adhering to the Hospital policies below, should you wish to remain an in-patient with us:

1. **Drinking alcohol is not permitted in the Hospital or on its grounds**

Any further breach of hospital policy will result in your immediate discharge from the Hospital.

2. **Illegal Drug Use Policy**

St James's Hospital has a responsibility to report any incidence of illegal or un-prescribed drugs / substance abuse to An Garda Síochána. A further breach of hospital policy will result in your immediate discharge from the Hospital.

3. **Anti-Social Behaviour Policy**

In the interest of the safety and wellbeing of other patients and staff, anti-social or aggressive behaviour or any behaviour that is deemed inappropriate in nature will not be tolerated, and will be reported to An Garda Síochána. Any future incident will result in your immediate discharge from the Hospital.

The aim of this Patient Contract is to safeguard you, our staff and other patients and to optimise your treatment and care in the Hospital. Confidentiality is maintained at all times with regard to your treatment. This contract applies as follows:

Substance Misuse

- I will not use drugs or un-prescribed medications during my stay in hospital.
- I will not use alcohol during my stay in hospital.
- I will not deal in any drugs be they illegal or prescribed or alcohol during my stay in hospital or while on its grounds.
- I will give supervised urine samples when required.
- I agree / give permission to allow hospital staff to search me or my possessions on request.

WAVE

 EACS European
AIDS Clinical Society

Проблема: отсутствие приверженности

Какие факторы этому содействуют?

1. Стигма
2. Психическое заболевание
3. Социальные проблемы
4. Неприязнь со стороны медперсонала
5. Потребление наркотиков
6. Все вышеперечисленное

Client and Provider Perspectives on Antiretroviral Treatment Uptake and Adherence Among People Who Inject Drugs in Indonesia, Ukraine and Vietnam: HPTN 074.

Go VF¹, Hershow RB², Kiriazova T³, Sarasvita R^{4,5}, Bui Q⁶, Latkin CA⁷, Rose S⁸, Hamilton E⁸, Lancaster KE⁹, Metzger D¹⁰, Hoffman IF¹¹, Miller WC⁹.

62 участника

25 медработников: 37 ПИН – все они признали наличие барьеров: доступ к услугам клиник, финансы, побочные эффекты, отсутствие информации о ВИЧ и АРТ.

Медработники подчеркнули отсутствие мотивации [у пациентов] из-за потребления наркотиков; их высказывания отражали стереотипные представления о ПИН





 EACS European
AIDS Clinical Society

Ответ: применение подхода ДОТ



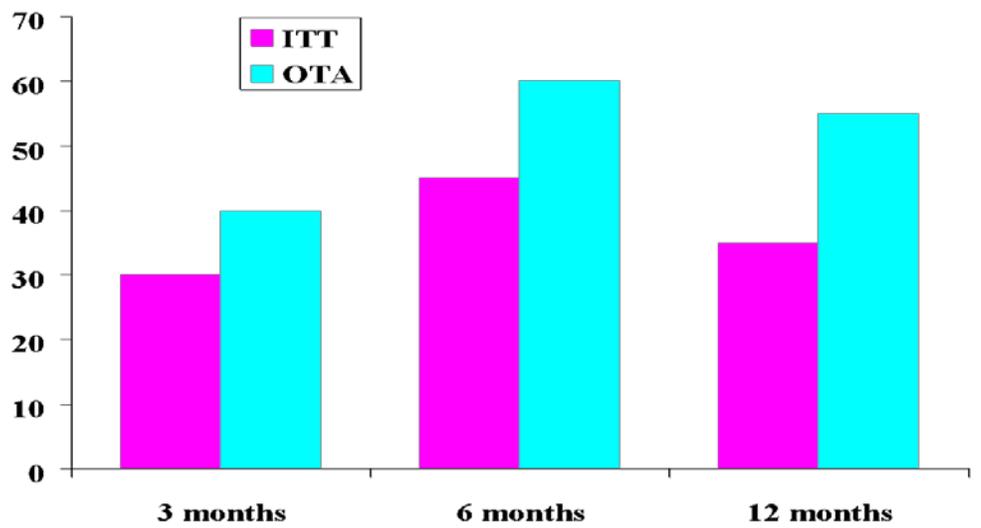


EACS European AIDS Clinical Society

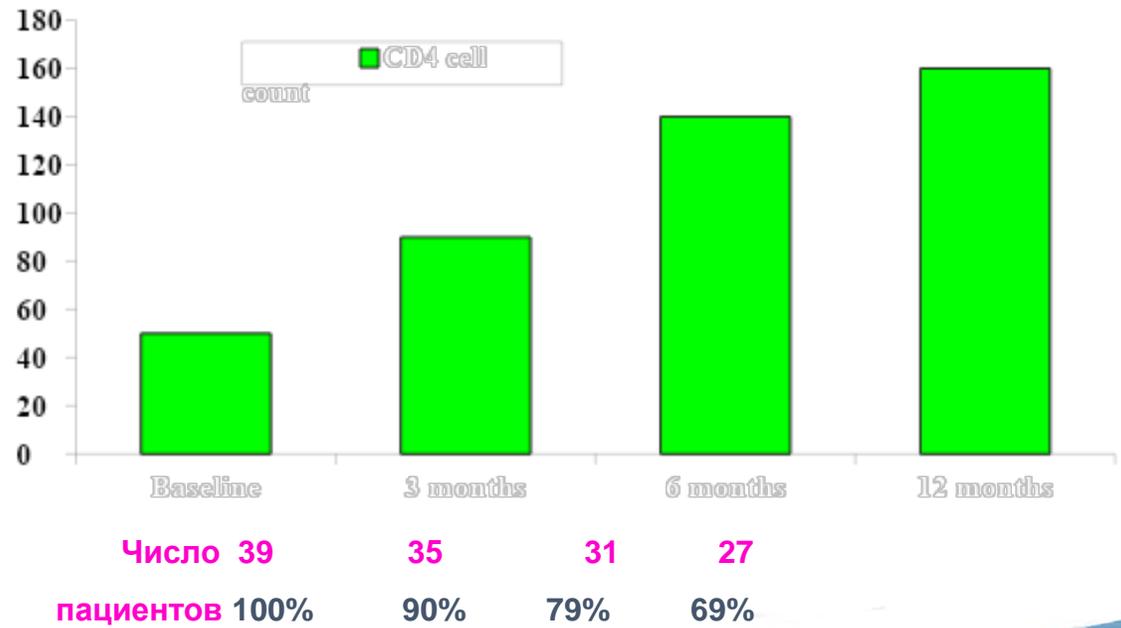
ДОТ для ПИН в больнице Сент-Джеймс, Дублин

- N=39пцнт [24М/15Ж] ; АРТ-наивные 49%
- Средняя РНК ВИЧ 5,35лог
- Средние показатели CD4 251X10⁶/л

% в крови за опред. время (<50срп)



Показатели числа CD4 за опред. время



Связь заместительной терапии метадонном и приверженности к ВААРТ [p=0.04]

Исследование ДОТ в университете Джон Хопкинс

- ДОТ в 3 городских клиниках
- Зачислено 82 ПИН, которым препараты выдавались с применением ДОТ
- 3 группы сравнения
 - Нх* ПИН и на метадоне
 - Нх ПИН, не получавших метадон
 - Нет истории потребления ИН
- Средний рост показателей числа CD4:

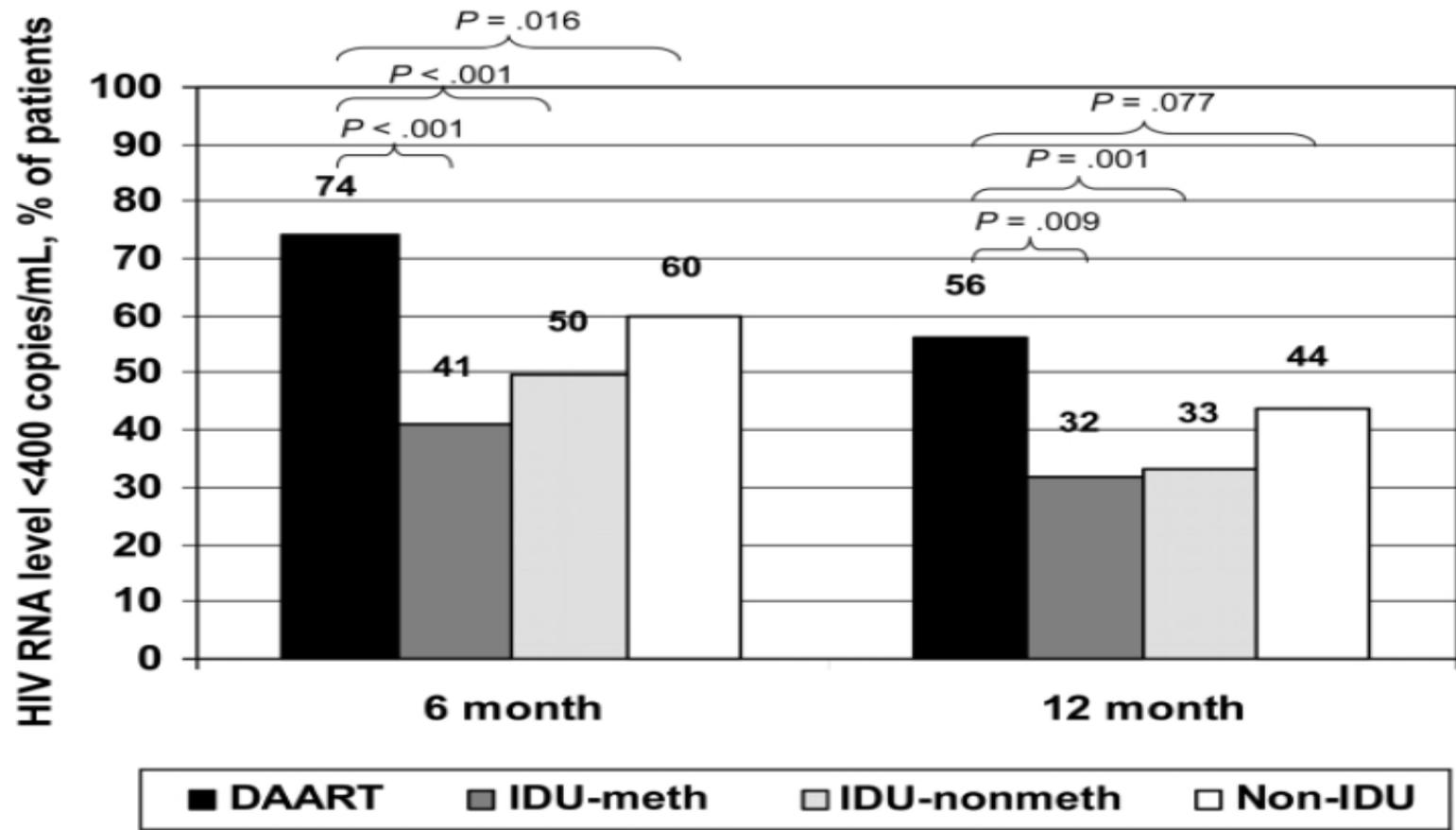
– Группа ДОТ	74	56% <400
– Нх ПИН на метадоне	21	32% <400
– Нх ПИН, не получавших метадон	33	33% <400
– Нет истории потребления ИН	84	44% <400

* Нх – в анамнезе



EACS European
AIDS Clinical Society

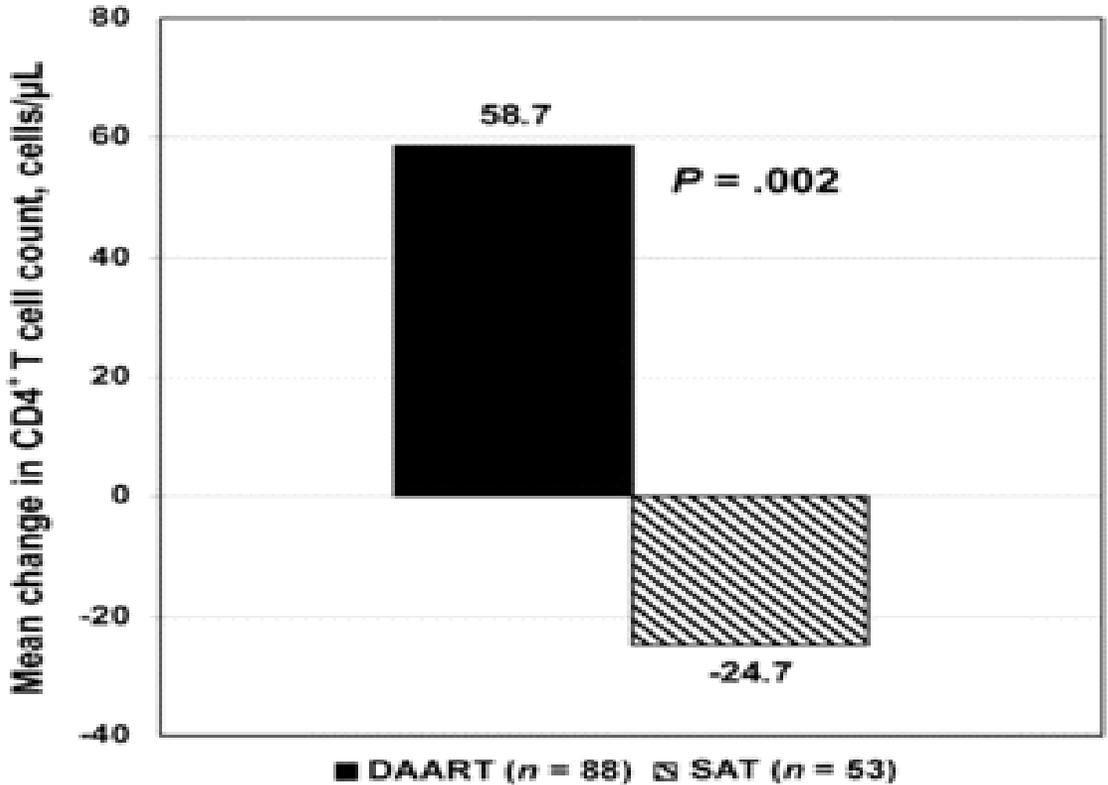
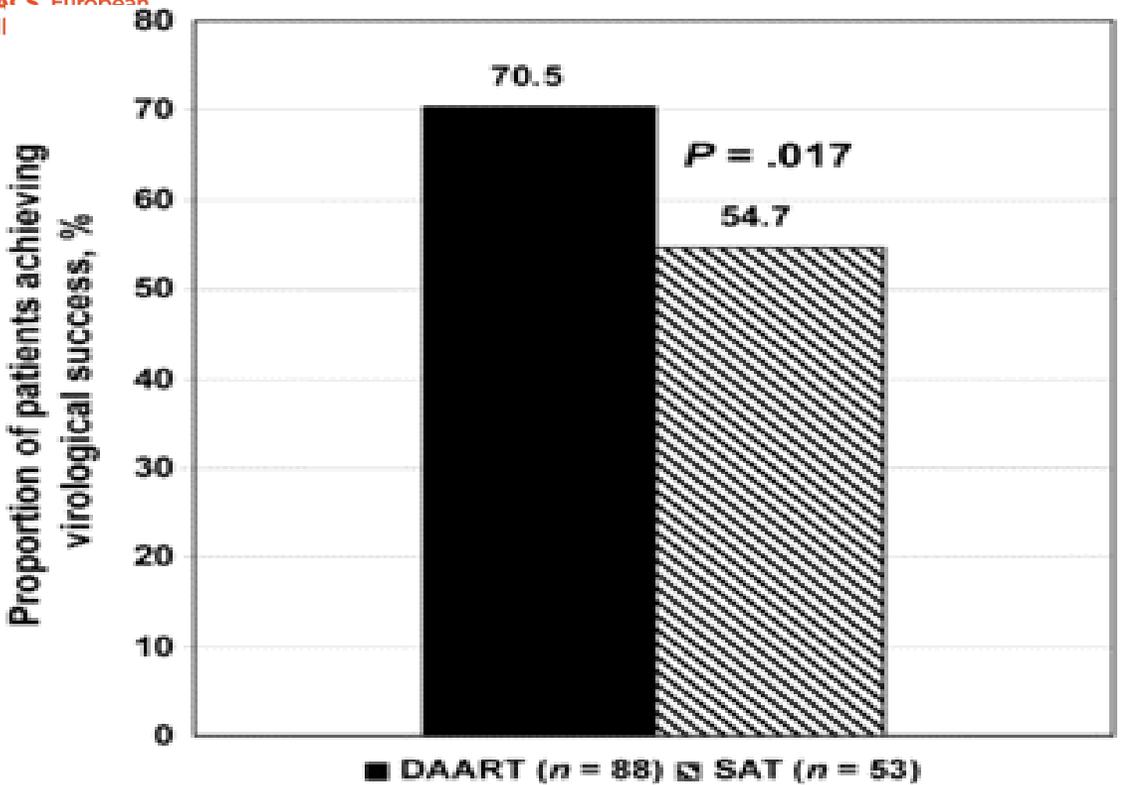
% пациентов, добившихся вирусной супрессии через 6 месяцев



Lucas GM et al. Directly Administered Antiretroviral Therapy in Methadone Clinics Is Associated with Improved HIV Treatment Outcomes, Compared with Outcomes among Concurrent Comparison Groups *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:1628–35



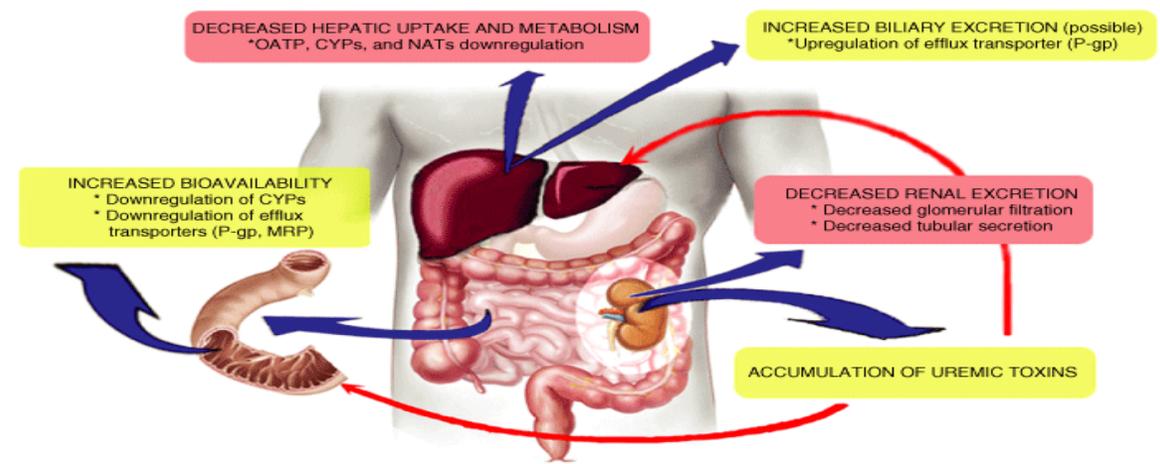
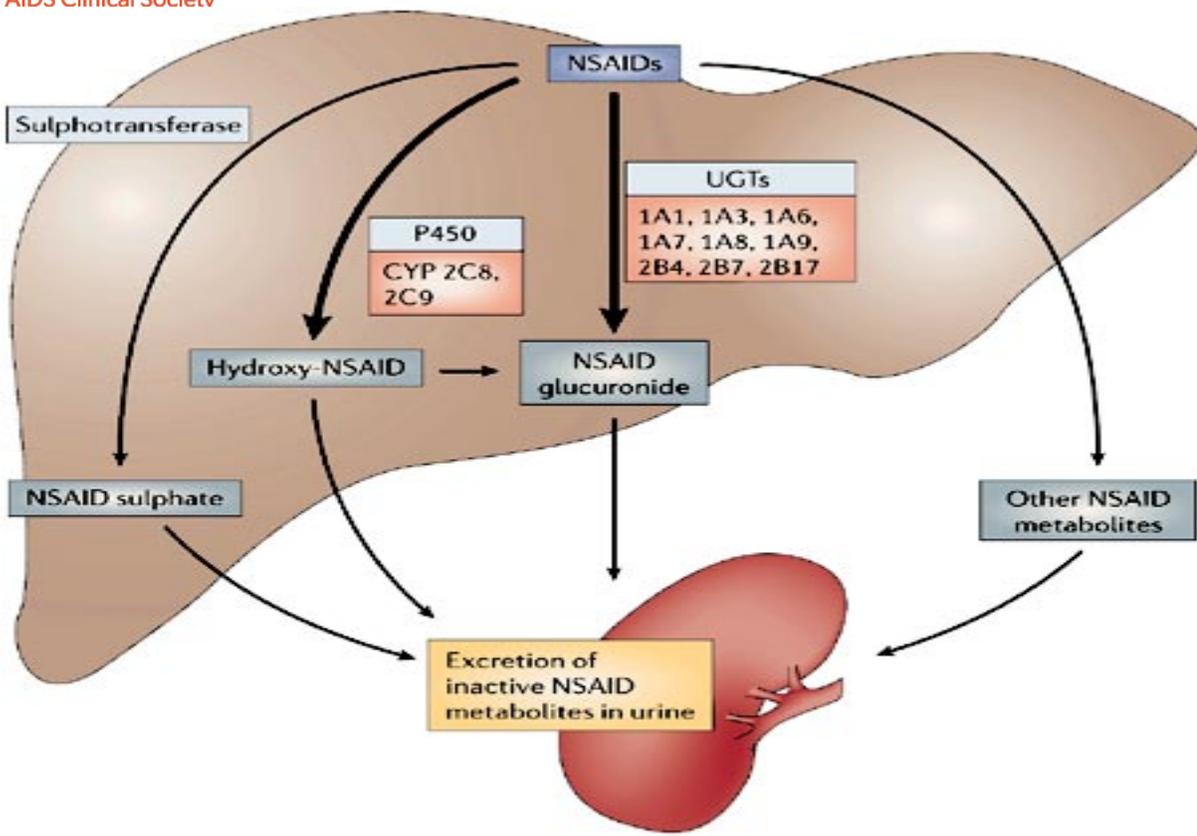
A (рандомизированное) исследование ДОТ



Altice FL, Friedland GL et al. Superiority of Directly Administered Antiretroviral Therapy over Self-Administered Therapy among HIV-Infected Drug Users: A Prospective, Randomized, Controlled Trial Clinical Infectious Diseases. 2007; 45:6:770-8



Вопросы фармакокинетики при АРТ

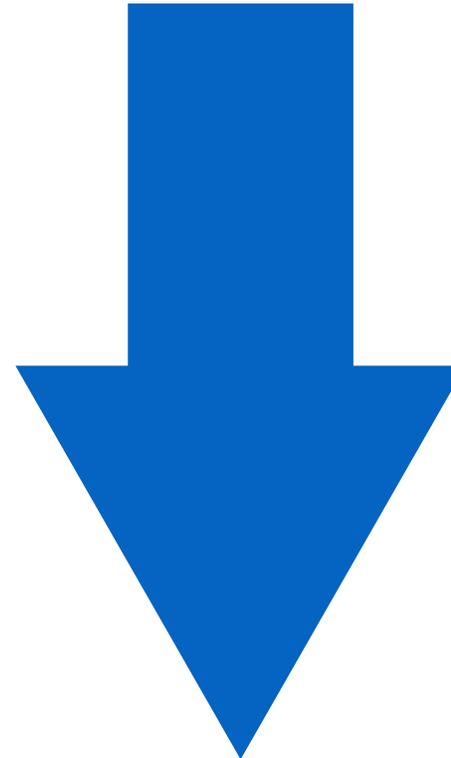


Взаимодействие между метадон и препаратами против ВИЧ

Препараты

Рифампицин
Фенитоин
Фенобарбитал
Карбамазепин
Рифабутин
Эфавиренц
Невирапин
Нелфинавир *
Лопинавир *
Ритонавир
Кобицистат

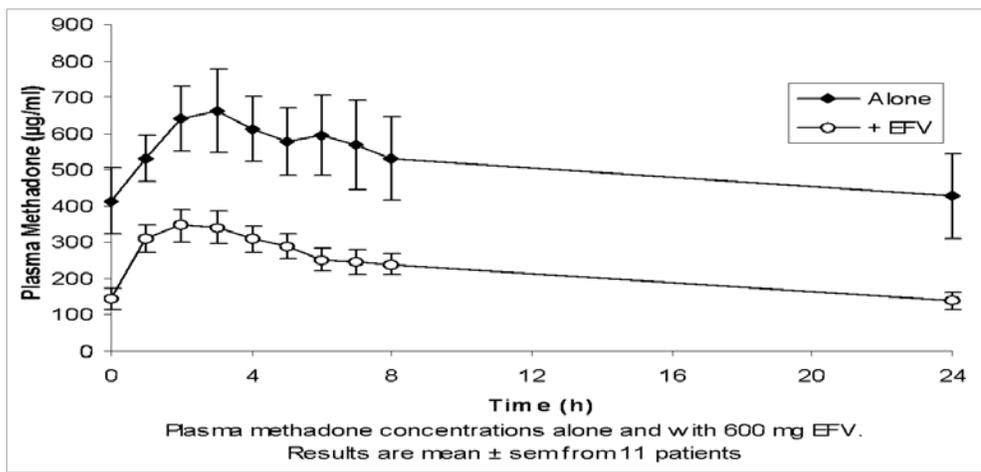
Воздействие на метадон



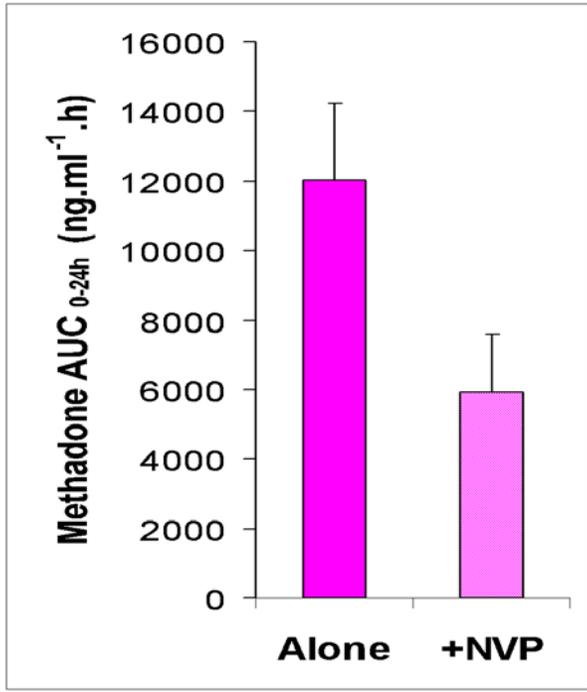


EACS European AIDS Clinical Society

Предыдущие исследования воздействия АРТ на метадон



I-метадон+EFV



II-метадон+NVP

Фармакокинетические проблемы АРВ-терапии



www.hiv-druginteractions.org

[Interaction Charts](#) [News & Archive](#) [About Us](#) [Pharmacology Resources](#) [Links](#) [Meetings](#) [Feedback](#) [Home](#)

LATEST ARTICLES

Review - Selection of antiepileptics for people with HIV/AIDS.
Meeting Report - 19th CROI, Seattle
Drug Interactions - 3TC/ZDV and ritonavir boosted BILR 355.
Review - Interactions with Herbal Medicines
Drug Interactions - Warning with certain boosted HIV PIs and boceprevir.
Drug Interactions - DRV/r and Pravastatin
[Click here for previous news items](#)

SITE UPDATES

Expanded General Anaesthetics Section The General Anaesthetics section has been expanded to include muscle relaxants and additional genera... [>>more](#)

Rilpivirine
Interactions with rilpivirine and comedications are now available on the website and the HIV iCharts... [>>more](#)

FOLLOW US ON TWITTER

For the latest additions and updates to the site, click the button to follow **hivinteractions** on Twitter.

EMAIL UPDATES

[Click here to register for monthly updates in HIV clinical pharmacology.](#)

Please add noreply@hiv-druginteractions.org and hivgroup@liv.ac.uk to your address book to assist

DRUG INTERACTIONS CHARTS

Access our comprehensive, user friendly, free, drug interactions charts

[CLICK HERE](#)

Providing clinically useful, reliable, up-to-date evidence-based information

[To view low bandwidth version click here](#)

INTERACTION CHARTS FOR YOUR SMART PHONE

INTERACTION CHARTS FOR YOUR SMART PHONE

HIV iChart - a new app for mobile devices
Available for Android and Apple

[Click here for iTunes](#) [Click here for Android](#)

HIV-CHARTS2GO

HIV-Charts2Go, drug interaction charts for Windows and Palm PDAs.
Updated January 2012.

EDITORIAL SPONSORSHIP

We are pleased to announce Editorial Sponsorship from BHIVA, EACS and the International Congress on Drug Therapy in HIV (Glasgow).

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

British HIV Association **BHIVA**

EACS
European AIDS Clinical Society

11 International Congress on Drug Therapy in HIV Infection
13-15 November 2012, Glasgow, UK

SUPPORTED BY

Elton John AIDS Foundation

ASSOCIATED SITES

www.hep-druginteractions.org
A reliable guide to drug-drug interactions in the treatment of hepatitis.

HIV-pharmacogenomics.org
A comprehensive resource, with searchable database, on HIV pharmacogenomics.

Major Sponsors

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson

GILEAD

MSD

ViiV
VIRAL THERAPIES

Other Sponsors [Terms & Conditions](#)

Взаимодействие между эфавиренцем и метадонном/бупренорфином

Factor	Methadone	Buprenorphine
Baseline opioid dose, mg/day	80 (28)	17.2 (1.9)
Post-efavirenz opioid dose, mg/day	120 (10)	17.2 (1.9)
Opioid dose increase, %	50	0
Time to opiate withdrawal, weeks	1 (.84)	Not applicable
Time to stable opioid dose, weeks	4 (4.2)	0
Baseline OOWS score	0.7 (1.1)	0
Post-efavirenz OOWS score ^a	5 (3.3)	0.10 (0.3)

NOTE. Data are mean (SD) except where noted. OOWS, Objective Opiate Withdrawal Scale.

^a $P = .0005$.

[View larger version:](#)

» [In a new window](#)

» [Download as PowerPoint Slide](#)

Table 1

Comparison of the effect of efavirenz on opioid dependence pharmacotherapy treatment with either methadone or buprenorphine.

Другие значительные лекарственные взаимодействия – дарунавир /r и атазанавир/r – и метадон

• Дарунавир и метадон

- 16 ВИЧ-негативных добровольцев в стабильных программах заместительной терапии метадоном.
- Средняя исходная доза метадона - 55-200 мг в день
- Измерялись C_{min}, C_{max}, AUC после назначения дарунавир/ритонавир в дополнение к метадоновой терапии.
- Отмечлось снижение концентрации на 15,24,30%
- Коррекция дозы не требовалась

Seker et al. J Clin Pharm 2011;53:271-8

Атазанавир и метадон.

- Зачислены 16 здоровых ВИЧ-негативных добровольцев
- Все получали стабильную заместительную терапию метадоном
- Не отмечено значительных изменений в данных ФК
- Не отмечено серьезных клинических симптомов синдрома отмены
- Коррекция дозы не требовалась.

Friedland G et al. AIDS 2005;19:1635-41



EACS European
AIDS Clinical Society

Другие значительные лекарственные взаимодействия– этравирин /рилпивирин и метадон

Исследование ФК и ФД одновременного приема метадона и этравирина или рилпивирина у ВИЧ-негативных добровольцев

Этравирин

- 16 ВИЧ-негативных добровольцев
- Не отмечены клинические симптомы синдрома отмены
- Не отмечено значительное лекарственное взаимодействие с точки зрения ФК
- Коррекция дозы не требовалась

Рилпивирин

- ВИЧ-негативные добровольцы.
- Все получали стабильную заместительную терапию метадоном.
- Снижение AUC метадона на 16%, C_{max} 13%, C_{min} 21%
- Коррекция дозы не требовалась
- Не отмечены клинические симптомы синдрома отмены.

Crauwels HM et al. PK interaction Workshop 2010 Abstract 33

Другие значительные лекарственные взаимодействия – ралтегравир и метадон

- Anderson et al
 - JCP 2010:50 (12) 1461
 - Эффект ралтегравира на ФК метадона
 - N=12 ВИЧ-негативных добровольцев
 - Не отмечено изменений в ФК метадона; не отмечены симптомы синдрома отмены
- Tossonian НК et al – РЕАЛЬНЫЕ ВИЧ+ ПАЦИЕНТЫ!!!!
 - 18^я ежегодная Канадская конференция по исследованиям в области ВИЧ/СПИДа
 - N=20 пациентов районной клиники Ванкувера из программы ДОТ
 - В среднем, за 100 дней наблюдений изменения дозы метадона не потребовались.
 - Клинические симптомы синдрома отмены не были отмечены.



АРВ-препараты и героин



- Чаще всего наркопотребители принимают следующие производные опийного мака: героин (метаболизируются эстеразами плазмы крови в морфин), морфин (метаболизируется путем глюкуронизации) и кодеин (метаболизируется путем глюкуронизации).
- Хотя АРВ-препараты также метаболизируются путем глюкуронизации, сообщений о лекарственном взаимодействии между ними и героином, морфином и кодеином до сих пор не поступало.

АРВ-препараты и кокаин



- Кокаин – известное иммунотоксическое вещество,
 - снижает выработку лимфоцитов CD4 в 3 раза
 - повышает скорость воспроизводства ВИЧ в 20 раз.
- Кокаин метаболизируется в плазме крови и в печени под воздействием печеночных эстераз. Однако около 10% метаболизируется ферментами CYP450, **включая изофермент CYP3A4.**
- Доказано, что у грызунов хронический прием кокаина индуцирует изофермент CYP3A4.
- Если кокаин также индуцирует изофермент CYP3A4 у людей, это может привести к снижению эффективности многих АРВ-препаратов, являющихся субстратами CYP3A4, включая многие ННИОТ и ИП. Уровень Р-гликопротеина, эффлюксного белка-транспортера, возрастает и из-за ВИЧ-инфекции, и из-за хронического употребления кокаина. Для АРВ-препаратов, которые транспортируются р-гликопротеином, напр., для абакавира, это приведет к усиленному выведению и снижению терапевтического уровня препарата в крови.



АРВ-препараты и экстази



- Амфетамины и экстази в первую очередь метаболизируются изоферментом **CYP2D6** [5].
- Комбинация даже небольшой дозы экстази с ингибитором CYP2D6 ритонавиром способствует усилению и продлению действия экстази. По данным одного отчета, мужчина умер после того как выпил пива и употребил экстази после того, как в схему его лечения был добавлен ритонавир.
- Еще в одном отчете описывают почти летальную реакцию (пациент не реагирует на раздражители, поверхностное дыхание) у 29-летнего мужчины, который употребил привычную для себя дозу экстази и гамма-гидроксибутирата (ГНВ) после того, как схему его АРВ-терапии изменили на ИП/ритонавир.



АРВ-препараты и бензодиазепины



- Несколько распространенных среди потребителей бензодиазепинов метаболизируются изоферментом CYP3A4.
- К ним относятся: алпразолам (Ханак), клоназепам (Klonopin), диазепам (Valium), и флунитразепам (Rohypnol)
- Ингибиторы изофермента CYP3A4 приводят к росту концентрации этих препаратов, что приводит к токсическим эффектам, напр. гиперседации.
- И наоборот, после прекращения приема ингибиторов изофермента CYP3A4 у пациентов могут развиваться симптомы синдрома отмены бензодиазепаина.
- Аналогичным образом, индукторы CYP3A4 могут вызвать симптомы отмены, что приведет к потребности в повышении дозы (напр., при поиске лекарства), чтобы избежать симптомов синдрома отмены.

Проблемы с сердцем – удлинение интервала QT

- 34-летний пациент, мужчина, получающий АРВ-терапию, метадон и флуразепам, поступил в отделение неотложной помощи после обморока и потери сознания.
- Кардиологический мониторинг показал заметное удлинение интервала Q-T, за которым последовала сердечная аритмия, и двунаправленная тахикардия. Пациент полностью выздоровел после отмены антиретровирусной терапии и снижения дозировки метадона.
- Метадон является признанной причиной этой потенциально смертельной сердечной аритмии, которая чаще всего возникает, когда метаболизм метадона подавляется такими препаратами, как ингибиторы протеазы ВИЧ.
- Особенно часто это происходит на высоких дозах метадона.
- Пациенты обычно предполагают множество других причин, вызвавших аритмию.

Пациент поступи в отделение неотложной помощи

- 2 недели испытывал приступы головокружения
 - продолжались несколько секунд
 - сознания не терял
 - никаких симптомов нарушения зрения, не было головных болей
- Ранее не было судорожных припадков
- В семейном анамнезе также не отмечалось судорожных припадков
- Не принимал алкоголь 2 недели (8 единиц)
- Ранее (полтора месяца назад) употребил бензодиазепины
- 17 дней назад сделал инъекцию кокаина
- Был хороший аппетит

При осмотре патологических изменений не обнаружено



 EACS European
AIDS Clinical Society

Гемоглобин 13,4
Тромбоциты 189
Лейкоциты 2.7
Нейтрофилы 1.0
Лимфоциты 1.3

Na 139
K 4.0
Мочевина 3.7
Креатинин 72
HCO₃ 26
Троп <0.01

Mg 0.95
Ca 2.21
Phos 1.24
Глюкоза 9.8
Токсич. анализ мочи
+Mtd
+Bzo

Препараты

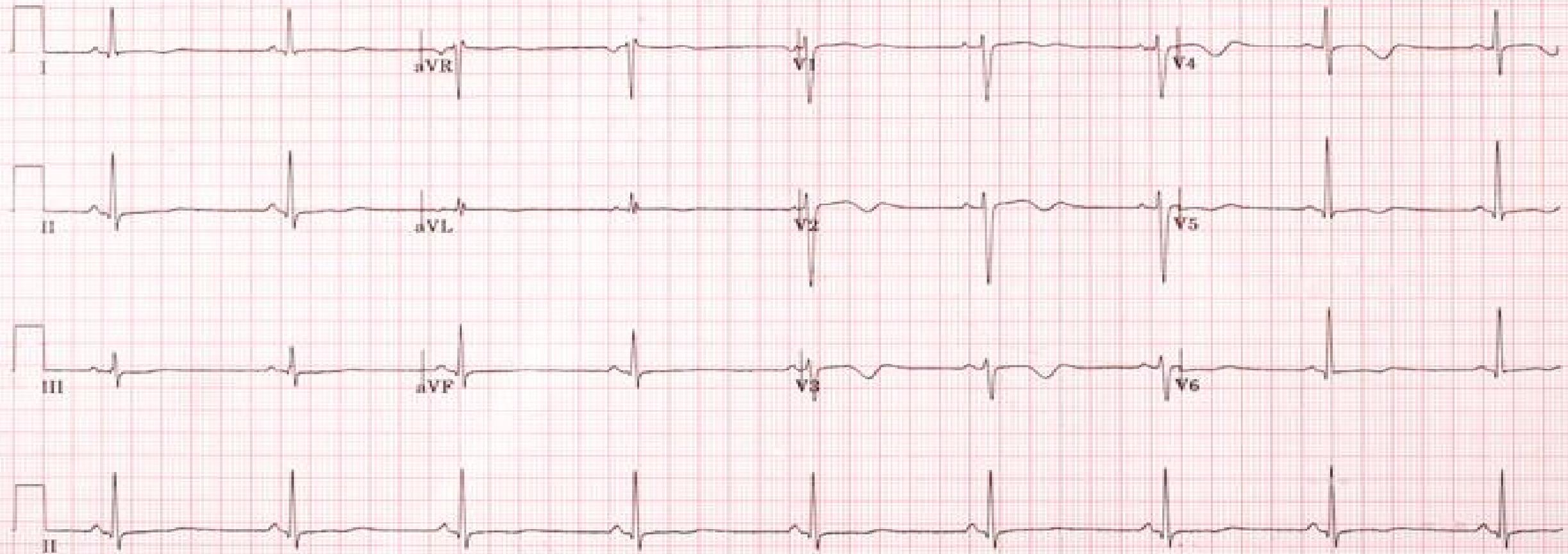
- Метадон 120 мг один раз в день
- Золпидем 20 мг на ночь внутрь
- Миртазепин 30 мг на ночь внутрь
- Котримоксазол 960 мг
- Трувада/ ИП /г один раз в день

- Резко аномальная ЭКГ
- Т-зубец двухфазный и удлинённый интервал QT
- Эхо в норме
- Клинический эпизод прогрессии: судорожный припадок
- Дедушка матери внезапно умер в возрасте 46 лет

33years
Female

Vent. rate 52 bpm
PR interval 126 ms
QRS duration 92 ms
QT/QTc 544/505 ms
P-R-T axes 54 39 45

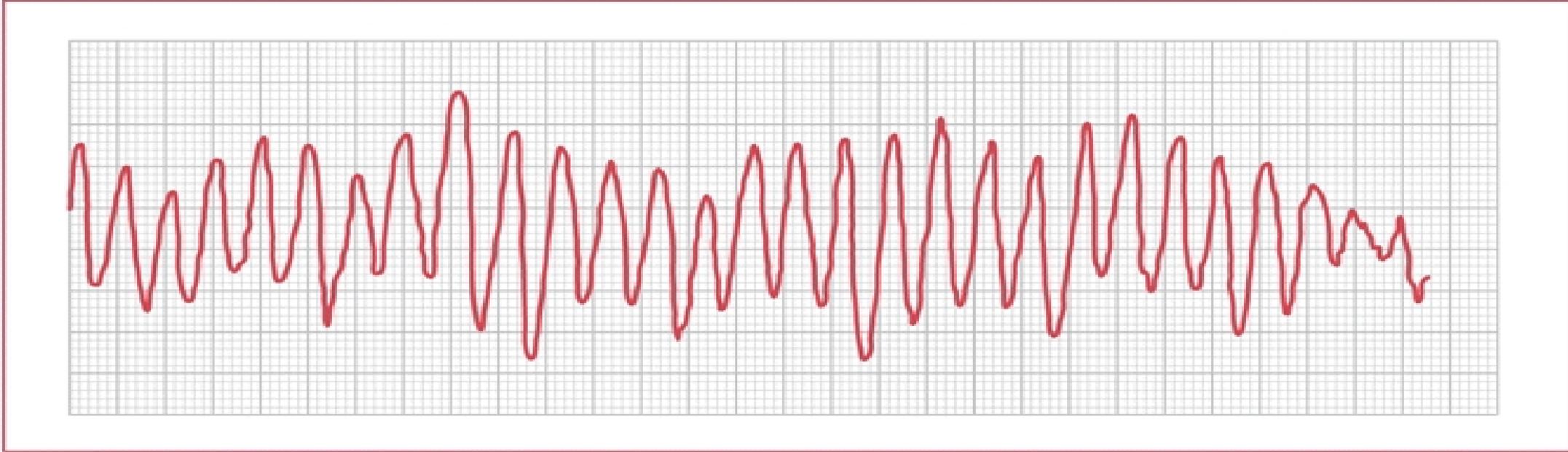
Unconfirmed





EACS European
AIDS Clin

Двунаправленная тахикардия



Что вы будете делать?

1. Отменить АРТ
2. Серийные ЭКГ
3. Эхокардиограмма
4. Мнение кардиологов
5. Уровень метадона
6. Мониторинг электролитов
7. Отменить метадон или снизить дозу



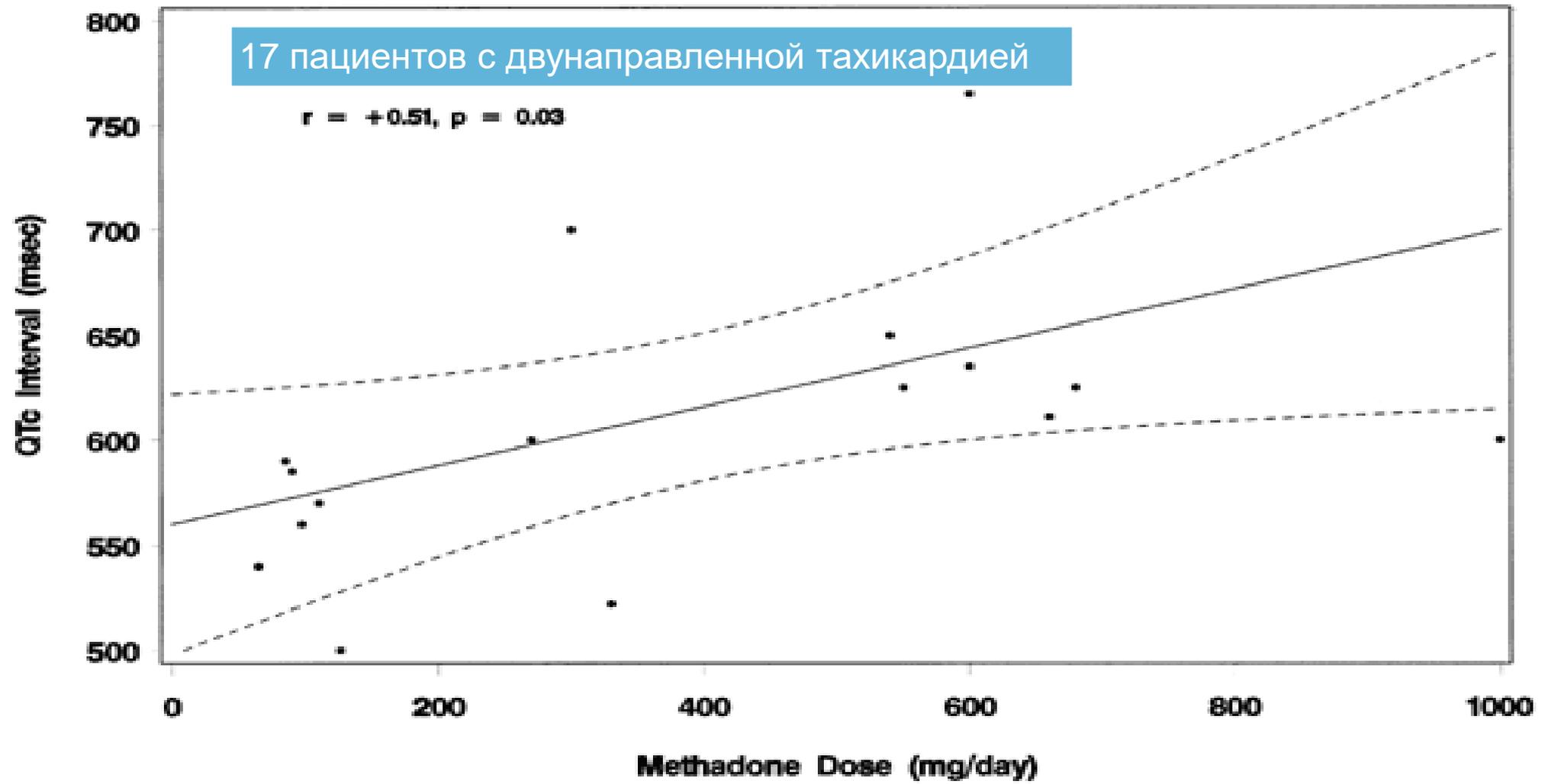
Обусловленное дозой воздействие метадона на удлинение интервала QT у ряда пациентов с двунаправленной тахикардией

WAVE

EACS Europe
AIDS Clinical

Medscape®

www.medscape.com



Source: Pharmacotherapy © 2003 Pharmacotherapy Publications

Двунаправленная тахикардия

- Прогнозирующие факторы риска для удлинения интервала QT

- Старший возраст, женский пол, брадикардия
- Изначально удлиненный интервал QT [?]
- Нарушения электролитного обмена (включая гипокалемию и гипомагниемию)
- Застойная сердечная недостаточность
- Полиморфизм ионного канала

- Лекарственные взаимодействия:

- Ингибирование цитохрома р450 может снизить метаболизм ингибиторов протеазы
 - А это повышает вероятность удлинения интервала QT
- Ритонавир/Кобицистат



Существующие варианты лечения ПИН, живущих с ВИЧ-инфекцией

- Стабилизировать состояние ПИН в программе опиоидной заместительной терапии.
- Давать комбинированные препараты для приема раз в день – либо самостоятельно, либо под наблюдением медработника (ДОТ)
- Это сводит к минимуму возможные побочные эффекты
- Не приводит к лекарственному взаимодействию
- Желательно, чтобы у пациента не было сочетанной инфекции гепатитом С
- Желательно, чтобы пациент был некурящим
- Необходимо поддерживать общее состояние здоровья и заняться другими медицинскими проблемами, которые могут возникнуть у пациентов с ВИЧ, продолжительность жизни которых растет.