

## Psychospołeczne uwarunkowania postępowania terapeutycznego u chorych zakażonych wirusem HIV stosujących dożylnie środki odurzające.

Psychosocial aspects of therapeutic management among HIV infected patients addicted to intravenous drugs.

Terapia uzależnionych i zakażonych HIV  
Therapy addicts with HIV infection

Marek Beniowski, Grzegorz Wagner, Włodzimierz Mazur

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób  
Zakaźnych SUM w Katowicach

### STRESZCZENIE

Na świecie zakażenie HIV u osób przyjmujących dożylnie środki uzależniające (OPDŚU) może wynosić 13,2 mln osób, a 80% z nich żyje w krajach rozwijających się. Wysoce aktywną terapię antyretrowirusową (HAART) przyjmuje ok. 15% OPDŚU. Złe wykorzystanie HAART u OPDŚU zostało opisane zarówno w krajach europejskich jak i w USA. Czynnikiem, który warunkuje powodzenie terapii antyretrowirusowej jest adherencja. Pacjenci programów substytucyjnych często osiągają poziom adherencji i skuteczność HAART zbliżoną do uzyskiwanej u osób nigdy nieuzależnionych. Nie wszystkie osoby przyjmujące dożylnie środki uzależniające mają możliwość stosować się do zaleceń terapeutycznych i mieć dobre warunki socjalno-ekonomiczne. Natomiast wiele badań wskazuje, że HAART stosowane jeden raz dziennie jest równie efektywne, jak leczenie stosowane dwa razy dziennie. Większość badaczy zwraca uwagę na brak różnicy w postępie zakażenia HIV pomiędzy OPDŚU a osobami, które nabyły zakażenie w inny sposób. Znacznie częstsze jest występowanie chorób, które nie należą do schorzeń definiujących AIDS, natomiast w istotny sposób wpływają na losy narkomanów dożylnych zakażonych HIV. Ważnym elementem jest współzakażenie wirusem HCV, które może dotyczyć ponad 95% OPDŚU. U osób leczonych HAART sposobem na poprawienie adherencji jest tzw. leczenie bezpośrednio obserwowane – Directly Observed Therapy. Leki antyretrowirusowe poprzez wpływ na układ cytochromu P450 (głównie na CYP3A4) wchodzi w interakcje, które muszą być właściwie diagnozowane. Pacjenci programów substytucyjnych, u których

#### ADRES

#### DO KORESPONDENCJI:

Marek Beniowski  
Katedra i Oddział Kliniczny  
Chorób Zakaźnych  
41-500 Chorzów, ul. Zjednoczenia 10.  
tel. 032 34 99 341  
fax 032 24 17 192  
e-mail: wlodekmazur@o2.pl

Ann. Acad. Med. Siles. 2009, 63, 1, 48-58  
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny  
w Katowicach  
ISSN 0208-5607

wdraża się HAART z udziałem leków antyretrowirusowych powinni być przygotowani na wzrost zapotrzebowania na opioidy i ewentualne objawy niedoboru.

**SŁOWA KLUCZOWE:**

zakażenie HIV, uzależnienie od dożylnych środków odurzających

**ABSTRACT**

There are 13.2 million HIV infected persons addicted to intravenous drugs (AIDs) and 80% of them live to developing countries. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) is provided to 15% of AIDs persons. Improper provision of HAART to AIDs persons was described both to Europe and to the USA. The factor which is responsible to HAART is adherence. The patients on substitutive treatment can achieve quite often the level of adherence and HAART effectiveness similar to persons not addicted to drugs. But not all addicted patients can follow medically advised treatment and live in good social position and that influences inappropriate results of provided support. Many investigators do confirm that there is no difference for activity of HIV infection to general population comparing to AIDs patients. Still there is some data that HAART can be provided to patients even in once daily mode. There are many infections which are influencing drug users history – i.e. tuberculosis, abscesses or STDs. About 95% of patients do suffer from HCV infection world wide. Adherence is very important to the treatment provided to drug users and sometimes drugs could be provided as Directly Observed Therapy – DOT. Antireroviral drugs thanks to the influence of cytochrome P450 (mainly CYP3A4) can develop interactions and should be properly medically adapted. Patients from the substitutive programs who are receiving antiretrovirals should be prepared for increased requirement of opioids and signs of the drugs deficiency to the patients.

**KEY WORDS:**

HIV infection, addiction to intravenous drugs

**WSTĘP**

Uzależnienie od środków odurzających jest zjawiskiem powszechnym na świecie i dotyczy wielu krajów. Szacuje się, że zakażenie HIV u OPDŚU (osób przyjmujących dożylnie środki uzależniające) może dotyczyć 13,2 mln osób na świecie, a 80% żyje w krajach rozwijających się (1). W czasie ostatniej dekady liczba takich krajów wzrosła z 80 do 134, a odsetek zakażonych HIV wzrósł z 65% do 84% (2). Zakażone igły są zasadniczą przyczyną infekcji HIV m.in. w Azji Południowej, Południowo-wschodniej, w Azji Środkowej, Chinach, w Ameryce Łacińskiej, w regionie Karaibów, w całej Europie, w Środkowowschodniej i Północnej Afryce, Ameryce Północnej (3). Wśród OPDŚU znajdują się osoby najuboższe i będące na marginesie życia społecznego:

mniejszości etniczne, imigranci, osoby bez pracy, nie mające żadnych dochodów, młodzież i pracownicy seksualni – zarówno kobiety i jak i mężczyźni.

Istnieją dane dowodzące, że osoby przyjmujące dożylnie środki uzależniające mają ograniczoną możliwość ART (leczenia antyretrowirusowego). Aceijas i wsp. wykazali, że na świecie ART przyjmuje ok. 15% OPDŚU, tj. ok. 216300 osób. W krajach Europy Wschodniej i w Azji Centralnej OPDŚU stanowią ponad 80% osób żyjących z HIV, lecz tylko 14%, tj. 2108 osób jest leczonych ART (4). W Polsce, do 29 lutego 2008 r. stwierdzono zakażenie HIV u 11392 obywateli polskich, wśród których było co najmniej 5443 zakażonych w związku z używaniem narkotyków (47,8%). Odsetek osób zakażonych HIV i uzależnionych w latach 1999-2006 wynosił średnio 40% (5). Dane ze Stanów Zjednoczonych z roku 2006 wskazu-

ją na 1,1 mln osób żyjących z HIV, z których 23,5% była OPDŚU, przy czym połowa z nich pochodziła z miast (6,7,8).

#### ZASADY POSTĘPOWANIA

Długotrwały sukces leczenia zakażenia HIV wymaga ścisłego wieloletniego kontaktu z lekarzem prowadzącym. Optymalna odpowiedź na ART jest ściśle związana ze zdolnością chorego do stałej współpracy i właściwego stosowania się do skomplikowanych zaleceń medycznych (9). Osoby przyjmujące dożylnie środki uzależniające wielokrotnie spotykają się z wieloma czynnikami uniemożliwiającymi prowadzenie ART (10). Są to m.in. następujące sytuacje:

1. Uzależnienie przeważa nad potrzebami zdrowotnymi.
2. Bieda.
3. Brak mieszkania.
4. Słabe wsparcie społeczne.
5. Choroby przewlekłe (przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B i typu C, gruźlica).
6. Choroby psychiczne.
7. Brak wsparcia ze strony służb medycznych i niechęć leczenia OPDŚU.
8. Brak możliwości stosowania metadonu.

Kiedy pacjent trafia do jednostki służby zdrowia, negatywne odczucia pracowników medycznych mogą stanowić dodatkową barierę w podjęciu leczenia (10,11,12). Ponad 50% lekarzy badanych w roku 1990 miało negatywne odniesienie wobec OPDŚU (12). Podobne obserwacje wynikają z badania przeprowadzonego w roku 1996, gdzie 67% lekarzy nie uważało za konieczne podjęcie opieki nad osobą zakażoną HIV i uzależnioną (13).

Zaangażowanie w leczenie i wykorzystanie terapii.

#### ZAANGAŻOWANIE W LECZENIE I WYKORZYSTANIE TERAPII.

Złe wykorzystanie stosowania ART u OPDŚU zostało opisane zarówno w USA, jak i krajach europejskich (11, 14, 15, 16, 17, 18, 19). Istnieją też dowody, że OPDŚU odpowiadają gorzej na ART w porównaniu do innych grup. Amerykańskie opracowanie wykazało jako niezależny czynnik rzadsze stosowanie przepisanej terapii antyretrowirusowej (16). Stosownym

wykładnikiem ograniczenia stosowania ART u OPDŚU są badania kohortowe. W badaniu ALIVE w Baltimore tylko 14% chorych stosowało inhibitor proteazy (PI) w czasie ostatnich 6 miesięcy. Brak wsparcia ze strony poradni był zasadniczą przyczyną nieleczenia się w tej grupie chorych (OR=6,9, CI=3,4-14,0) (15). W innym badaniu tylko 17% OPDŚU otrzymało ART pomimo, że leki te są wydawane bezpłatnie w Kanadzie (17). Dlatego też zachodzi konieczność współpracy z ośrodkami prowadzącymi terapię antyretrowirusową, co powinno zwiększyć dostępność do leczenia OPDŚU. W związku z tym bariery finansowe mogą ograniczać prowadzenie ART u osób czynnie zażywających heroinę.

#### STOSOWANIE SIĘ DO ZALECEŃ TERAPEUTYCZNYCH – ADHERENCJA.

Zgromadzone do chwili obecnej informacje na temat ART wskazują jednoznacznie, że sukces terapeutyczny można osiągnąć wyłącznie u pacjentów zdeterminowanych do podjęcia wieloletniego leczenia, którzy jednocześnie ściśle współpracują z prowadzącym lekarzem, posiadającym szeroką wiedzę na temat leczenia zakażenia HIV. Bezpośredni wpływ na korzystne efekty leczenia ma ściśle wypełnianie zaleceń terapeutycznych przekazywanych przez lekarza, określane mianem *adherencji* („przylegania”, „stosowania się”) (20). Uzależnienie rodzi, w kontekście leczenia antyretrowirusowego, szereg problemów, niekorzystnie odbijających się na podejmowaniu leczenia przez osoby uzależnione, jak i na jego kontynuacji. Wynikają one po części z istoty uzależnienia (potrzeba zaspokojenia „głodu” narkotycznego przeważa nad potrzebą zaspokojenia innych potrzeb, w tym zdrowotnych; współistnienie innych schorzeń – m.in. psychicznych oraz wymienionych powyżej), lecz także z komponenty społecznej uzależnienia (brak środków do życia, brak oparcia w rodzinie, brak mieszkania), a także z niekorzystnego nastawienia społeczeństwa do narkomanów, w co wpisuje się często negatywny stosunek przedstawicieli służby zdrowia do osób uzależnionych. Wśród wspomnianych powyżej czynników warunkujących powodzenie terapii antyretrowirusowej wpisuje się właśnie *adherencja*. Liczne badania potwierdzają, że trwały

efekt leczniczy uzyskuje się wyłącznie u osób przyjmujących leki codziennie w przepisany sposób. Przed wdrożeniem wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (Highly Active Antiretroviral Therapy - HAART) rozwój zakażenia HIV i śmiertelność były porównywalne w grupie osób uzależnionych i u nie uzależnionych. Badania Patersona i wsp. dowiodły, że osoby zażywające powyżej 95% przepisanych dawek leków antyretrowirusowych w 81% osiągają nieoznaczalny poziom wirerii HIV RNA; przyjmując mniej niż 70% przepisanych leków, sukces terapii osiąga 6% leczonych (9). Hogg i wsp. wykazali, że zmniejszenie adherencji o 10% jest związane z 16% wzrostem ryzyka zgonu w następstwie postępu zakażenia HIV (21). W 1987 zarejestrowano zydowudynę jako pierwszy lek antyretrowirusowy, potem podawano dwa leki mające przejściowy efekt terapeutyczny. Jednakże zmiany nastąpiły od momentu wprowadzenia HAART w 1995 roku. Stosowanie dwóch nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor – NRTI) z inhibitorem proteazy (Protease Inhibitor – PI) lub z nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor – NNRTI) dało drastyczny spadek progresji zakażenia (7). W wielu krajach rozpoczęto stosowanie HAART u OPDŚU, często u pacjentów programów metadonowych. Przy nieoptymalnym stosowaniu leków ART i niewłaściwym stosowaniu się do zaleceń terapeutycznych u OPDŚU może dochodzić do nieproporcjonalnego udziału zachorowalności i zgonów u chorych w erze HAART. Jedno z badań amerykańskich potwierdziło tę sugestię. Porównując dane z lat 1990-1995, OPDŚU miały o 30% większe względne ryzyko progresji choroby lub zgonu przed erą HAART, tj. w latach 1996-1999, niż osoby nieuzależnione od narkotyków (22).

Używanie nielegalnych środków psychoaktywnych, sprowadzając osoby uzależnione na margines życia społecznego, jest czynnikiem w istotny sposób ograniczającym możliwość przestrzegania zaleceń terapeutycznych. W jednym z badań, u chorych leczonych metadonem i HAART w latach 2000-2005, wykazano utrzymywanie się stabilnej liczby limfocytów CD4+ na poziomie od 290 do 310 komórek/mm<sup>3</sup>, a supresję wirusologiczną na poziomie poniżej 400 kopii/ml uzyskano u 60-77%. (23). Można stwierdzić, że pacjen-

ci programów substytucyjnych często osiągają poziom adherencji zbliżony do osób nieuzależnionych, również skuteczność ART jest podobna do skuteczności u osób nigdy nieuzależnionych. Jednak nie zawsze tak się dzieje, jak wynika np. z opracowania kanadyjskiego, gdzie u leczonych HAART adherencja w programie metadonowym wynosiła tylko 80-90% (24). Należy także pamiętać, że brak adherencji może być niezależnie negatywnie związany z możliwością prowadzenia ART i być połączony z nielegalnym przyjmowaniem środków odurzających. Badania z Johns Hopkins University wykazały, że kombinowana ART była rzadziej uzyskiwana u OPDŚU, niż u nie używających takich środków (25). Niestety, nie wszystkie osoby przyjmujące dożylnie środki uzależniające mają możliwość stosować się do zaleceń terapeutycznych i mieć dobre warunki socjalno-ekonomiczne.

#### UPROSZCZENIE TERAPII ANTYRETROWIRUSOWEJ.

Ważnym czynnikiem poprawiającym adherencję jest uproszczenie terapii antyretrowirusowej. Liczne badania wskazują, że przyjmowanie leków przez chorego tylko jeden raz dziennie może dawać korzystne efekty. Pierwszym randomizowanym badaniem z podażą leków jeden raz dziennie były dydanozyna z lamiwudyną i efawirenzem, gdzie uzyskano większą supresję HIV-1 RNA do poziomu niższego niż 400 kopii/ml (26). Połączone zestawienie abakawiru z lamiwudyną i efawirenzem było podobnie efektywne i dobrze tolerowane jak abakawir podawany dwa razy dziennie z lamiwudyną i efawirenzem jeden raz dziennie (27). W badaniu firmy Gilead 934 stosowano jeden raz dziennie tenofowir z emtrycytabiną i efawirenzem lub zydowudynę z lamiwudyną dwa razy dziennie z efawirenzem jeden raz dziennie. Chorzy, którym podawano tenofowir z emtrycytabiną, zgodnie z oceną „time to loss of virologic response” (TLOVR), mieli HIV RNA < 50 kopii/ml w tygodniu 48 z 80% skutecznością, w porównaniu do 71% w ramieniu zydowudyna z lamiwudyną. U tych pacjentów korzystnie wypadło również porównanie, co do liczby limfocytów CD4+ - 189 wobec 158 komórek/mm<sup>3</sup>. Tolerancja była również lepsza w grupie leczonej jeden raz dziennie (28). Aktualnie stosowane leki podawane raz dziennie obejmują m.in. zestawione w Tabeli 1.

**Tabela 1.** Leki stosowane w terapii u chorych zakażonych HIV stosowane jeden raz dziennie.

**Table 1.** Drugs used once daily in HIV infected patients

Leki do podawania jeden raz dziennie		
NRTI/NtRTI	NNRTI	PI
Abakawir	Efawirenz	Amprenawir/ritonawir
Dydanozyna		Atazanawir
Emtrycytabina		Atazanawir/ritonawir
Lamiwudyna		Fosamprenawir/ritonawir
Tenofowir		Lopinawir/ritonawir
		Sakwinawir/ritonawir

Pewne połączone zestawy leków antyretrowirusowych są już stosowane w schemacie jeden raz dziennie, są to m.in. abakawir + lamiwudyna czy tenofowir + emtrycytabina lub efawirenz + emtrycytabina + tenofowir. Jednak profil farmakokinetyczny wielu leków uniemożliwia takie ich łączone stosowanie, dotyczy to zwłaszcza inhibitorów proteazy (PI). W upraszczaniu stosując ART z użyciem PI wykorzystuje się hamujący wpływ ritonawiru na aktywność cytochromu P450 (29). Zastosowanie nawet małych dawek tego leku (zwykle – 100mg/dobę) wraz z indynawirem, sakwinawirem, lopinawirem powoduje podwyższenie wartości stężeń minimalnych tych leków i przedłużenie czasu utrzymywania się stężeń terapeutycznych, co warunkuje skuteczność terapii, przy jednoczesnym zmniejszeniu stężeń maksymalnych, odpowiedzialnych za objawy toksyczne. W niektórych przypadkach korzystny profil farmakokinetyczny uzyskiwany w wyniku „wzmocnienia” ritonawirem umożliwia podawanie inhibitorów proteazy jeden raz dziennie (np. połączenie z sakwinawirem czy amprenawirem) (30).

Powyższe badania wskazują, że leczenie stosowane jeden raz dziennie jest równie efektywne, jak leczenie stosowane dwa razy dziennie. Ma ponadto pewną przewagę w odniesieniu do takiej samej skuteczności, trwałości i tolerancji. W związku z tym powinno się rozważyć częstsze stosowanie tej terapii.

**ASPEKTY MEDYCZNE DOTYCZĄCE OPDŚU ZAKAŻONYCH HIV.**

Większość badaczy zwraca uwagę na brak różnicy w postępie zakażenia HIV pomiędzy OPDŚU a osobami, które nabyły zakażenie w inny sposób – okres od zakażenia do AIDS wynosi przeciętnie 8-10 lat (31). Jednak w grupie

OPDŚU notuje się znacznie częstsze występowanie chorób, które nie należą do schorzeń definiujących AIDS, natomiast w istotny sposób wpływają na losy narkomanów dożylnych zakażonych HIV. Mają one pośredni lub bezpośredni wpływ na przebieg zakażenia HIV. Przedstawiono je w Tabeli 2 .

**Tabela 2.** Schorzenia częściej występujące u chorych zakażonych HIV stosujących dożylnie środki odurzające.

**Table 2.** Diseases observed more frequently among patients infected with HIV addicted to intravenous drugs

Schorzenia bakteryjne nieswoiste	Zapalenie płuc	Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae
	Bakteryjne zapalenie wsierdza	Staphylococcus aureus Streptococcus sp Gram-ujemne pałeczki jelitowe.
	Posocznice	Staphylococcus aureus
	Bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich:	Staphylococcus aureus
	Gruźlica:	reaktywacja zakażenia pierwotne
Nowotwory	płuc nosogardzieli krtani	
	szyjki macicy	
Zespół otępienny związany z AIDS		
Zakażenia wirusem Herpes simplex i Herpes zoster		
Zakażenia wirusami zapalenń wątroby (HCV, HBV)		
Zakażenie wirusami HTLV-I/II		

Wśród powyższych schorzeń znajdują się choroby wskaźnikowe dla AIDS – nawracające zapalenia płuc, gruźlica płuc i pozapłucna, rak szyjki macicy i zespół otępienny związany z AIDS. Pozostałe, pomimo, że nie spełniają kryteriów choroby wskaźnikowej, mają u osób uzależnionych, zakażonych HIV, zmieniony przebieg, wpływając jednocześnie na chorobowość i śmiertelność w tej grupie osób. Część z nich jest bezpośrednio związanych z dożylnym podawaniem narkotyków. Szczególnym

zjawiskiem jest niezwykle częste występowanie zakażeń bakteryjnych. Dotyczy to wspomnianych wyżej zapaleń płuc, zapalenia wsierdza i posocznicy. Bakteryjne zapalenie płuc powodowane *S. pneumoniae* jest cztery razy częstsze u OPDŚU niż u niezakażonych (32). Wiadomo także, że bakteryjne zapalenie płuc rozwija się szybciej u chorych z CD4 w przedziale 300-400 k/mm<sup>3</sup> niż u osób z infekcją *P. carinii* (33).

Kolejnym problemem jest współzakażenie wirusem HCV, które może dotyczyć ponad 95% OPDŚU. Już wczesne badania wykazały, że zakażenie HIV przyspiesza kilkukrotnie rozwój przewlekłej choroby wątroby. Badania Di Perri i wsp. wykazały, że współzakażenie HCV było podstawową przyczyną zgonów w latach 1998-1999, w porównaniu do okresu przed 1997 (34). W Swiss HIV Cohort Study opisano ryzyko koinfekcji HCV wobec zaburzonej odpowiedzi na HAART, nawet w przypadku dobrej kontroli wirerii HIV RNA (35). Badania Paulaa i wsp. wykazały, że po pierwszym roku stosowania ART u chorych współzakażonych HCV/HIV adherencja była istotnie niższa - 42% wobec 72%. Ponadto znacznie częściej dochodziło do zaprzestania lub przerwania leczenia HCV. Aktywność transaminazy alaninowej przekraczająca 2,5-krotnie górną granicę normy pojawiała się częściej u osób zakażonych HCV i HIV - 26% wobec 8% (36). Ostatnio przeprowadzone badanie w ramach programu EuroSIDA wykazały istotny wzrost liczby zgonów u chorych współzakażonych HIV i HCV (37).

#### LECZENIE OPDŚU ZAKAŻONYCH HIV.

Udział osób zakażonych w związku z używaniem środków odurzających drogą dożylną wśród żyjących z HIV w Polsce wynosi niemal 70% (5). Natomiast udział tej grupy zakażonych w populacji osób leczonych lekami przeciwwirusowymi jest znacząco mniejszy.

Dla zwiększenia dostępu do leczenia tej grupy chorych należałoby:

- poprawić dotarcie do środowiska,
- zwiększyć programów substytucyjnych
- upowszechnić programy redukcji szkód,
- stosować holistyczne podejście do zakażonych narkomanów,
- umożliwić leczenie do „abstynencji”,
- zabezpieczyć minimalną opiekę medyczną wszystkim uzależnionym, również czynnym narkomanom,

- udzielać stosownego wsparcia socjalnego dla tej grupy osób.

Gotowość pacjenta do rozpoczęcia skomplikowanej terapii antyretrowirusowej jest uważana za krytyczny czynnik w zaleceniach terapeutycznych (38). Wstępna rozmowa z OPDŚU powinna zawierać ocenę stabilizacji socjalnej, a potem dopiero rozmowę na temat leczenia, z uwzględnieniem sugestii badania psychiatrycznego. Ważnym byłoby posiadanie zespołu, dzięki któremu można byłoby dyskutować poszczególne przypadki dotyczące chorych, w odniesieniu do HAART.

Brak leczenia psychiatrycznego jest częsty u OPDŚU i może być zasadniczym powodem nawrotów w leczeniu uzależnienia. Np. u 50 pacjentów leczonych w Johns Hopkins HIV Clinic, 54% miało zaburzenia psychiczne, a u 24% występowały zaburzenia psychiczne z połączone z aktywnym uzależnieniem (39). Uzależnienie jest przewlekłe nawracającą chorobą, dlatego też pacjent powinien się zgłaszać do lekarza relatywnie często. Pytania dotyczące adherencji w odniesieniu do uzależnienia powinny być zupełnie otwarte i nie sugestywne.

#### PODEJŚCIE WIELOKIERUNKOWE I STRATEGIE ZINTEGROWANE

W literaturze dotyczącej terapii uzależnień wskazuje się na dwa czynniki, które promują optymalne podejście terapeutyczne: podejście wielokierunkowe i zintegrowane strategie. Leczenie uzależnień jest problemem wieloczynnikowym, np. badanie McLellan i wsp. wykazało, że w grupie leczonych metadonem i otrzymujących wsparcie medyczno-psychologiczne, uzyskiwano największy odsetek braku stosowania środków odurzających w porównaniu do grupy standardowej (40). Zintegrowane leczenie uzależnień połączonych ze wsparciem medycznym prowadzone w jednym miejscu, jest kolejnym elementem. Ośrodki prowadzące leczenie metadonem, czy też specjalne programy terapeutyczne są miejscami, gdzie można oferować opiekę medyczną. Ułatwione podejście do opieki medycznej powinno umożliwiać ewentualne zgłaszanie się do poradni i poprawiać wyniki leczenia. W badaniu Umbricht-Schneitera i wsp. pacjenci byli kierowani do poradni lub bezpośrednio do programu metadonowego. Tylko 4% z tych chorych zgłosiło się do poradni, natomiast 76% do programu metadonowego (41).

TERAPIA BEZPOŚREDNIO  
OBSERWOWANA

Stosowanym u OPDŚU sposobem na poprawienie adherencji jest tzw. leczenie bezpośrednio obserwowane (Directly Observed Therapy – DOT), kiedy pacjent przyjmuje leki pod wzrokową kontrolą personelu. Wykazano, że terapia bezpośrednio obserwowana daje bardzo korzystne efekty lecznicze w przypadku gruźlicy (42). W związku z tym spróbowano tego podejścia u chorych zakażonych HIV. Jednakże leczenie zakażenia HIV musi być prowadzone przez całe życie. Uważa się w związku z tym, że DOT u chorych z HIV może być stosowana w szczególnych okolicznościach, np. u pacjentów leczonych metadonem czy w więzieniach.

Badania Conwaya i wsp. dotyczyły stosowania ART u pacjentów zakażonych HIV przyjmujących środki psychoaktywne. Pacjentom podawano łącznie metadon i wysoce aktywną terapię antyretrowirusową (HAART) w systemie DOT. U 54 chorych zakażonych także wirusem HCV, z których część otrzymywała HAART jeden raz dziennie, a część dwa razy dziennie, uzyskano spadek wirerii do poziomu poniżej 400 kopii/ml (43).

Podobną metodę, tzw. „directly administered antireroviral therapy” – DAART, zastosowali badacze z Johns Hopkins University w Baltimore u chorych leczonych metadonem. Po 12 miesiącach leczenia, 56% uczestników leczonych DAART uzyskało wiramię poniżej 400 kopii/ml, w porównaniu do 32% chorych, którzy samodzielnie przyjmowali metadon ( $p=0,009$ ), 33% uzyskali narkomani nie biorący metadonu i samodzielnie stosujący HAART ( $p=0,001$ ), a 44% mieli choroby nie uzależnieni ( $p=0,077$ ). Z badania tego wynika m.in., że nie można sugerować braku możliwości stosowania HAART u aktywnych narkomanów, przy właściwej adherencji (44).

W opracowaniu Flanigana i Mitty podkreślono, że stosowanie programów strukturalnych przy użyciu DAART czy też programów metadonowych mogłoby stanowić podstawę właściwego podejścia terapeutycznego w tej grupie chorych (45). Wskazuje się również na możliwość stosowania DOT u ciężarnych kobiet, młodzieży i osób z innych kultur (46).

Badania Fischl i wsp. przeprowadzone u osób zakażonych HIV przebywających w więzieniu wykazały natomiast, że u osób osadzonych

liczba komórek CD4 była wyższa, a wiremia HIV RNA była nieoznaczalna w porównaniu do 50 osób uzależnionych, zakażonych HIV. Ponadto 100% pacjentów w badaniu DOT miało ilość wirusa HIV wynoszącą poniżej 50 kopii, a 81% uzyskało taki wynik w grupie nieosadzonych (47).

INTERAKCJE LEKOWE MIĘDZY  
LEKAMI ANTYRETROWIRUSOWYMI  
A METADONEM.

Leki antyretrowirusowe poprzez wpływ na układ cytochromu P450 (głównie na CYP3A4) wchodzi w interakcje z szeregiem leków (48). Interakcje te dotyczą również metadonu, który jest metabolizowany w wątrobie przez układ enzymatyczny. Ich manifestacja może polegać zarówno na zmianach stężenia metadonu, bądź leków antyretrowirusowych. Newirapina, efawirenz, amprenawir, lopinawir/ritonawir, nelfinawir i ritonawir, zmniejszają stężenie metadonu (o 57%, 51%, 35%, 36%, 40% i 36%) i mogą wywoływać u pacjentów leczonych metadonem objawy zespołu abstynencyjnego (49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56) – **Tabela 3**. Podobnie zachowuje się także stężenie tipranawiru, spadające, do 50%, co może powodować konieczność zwiększenia dawki metadonu (57). Objawy abstynencyjne pojawiają się zwykle w 4-8 dni po wdrożeniu ART z zastosowaniem jednego z ww. leków, i chociaż nie stanowią zagrożenia dla zdrowia i życia pacjenta, mogą być przyczyną przerwania terapii. Pacjenci programów substytucyjnych, u których rozpoczyna się stosowanie HAART, muszą być przygotowani na ewentualny wzrost zapotrzebowania na metadon. Na przykład dla newirapiny konieczne może być zwiększenie dawki metadonu o 24% od poziomu wyjściowego, pamiętając o nie przekraczaniu wzrostu dawki o 10 mg na dobę (58). Stosowanie atazanawiru nie wymaga zmiany dawkowania tego leku (59).

U pacjentów leczonych efawirenzem należy różnicować objawy zespołu abstynencyjnego z neurologicznymi objawami ubocznymi wynikającymi z podawania tego leku, które zwykle pojawiają się później.

Lekami, na których stężenie może z kolei wpływać podawanie metadonu są zydowudyna, stawudyna i dydanozyna. Wykazano ponad 40% wzrost stężenia zydowudyny u osób

**Tabela 3** Interakcje pomiędzy metadonem a lekami stosowanymi w ramach terapii HAART**Table 3.** Interactions between methadon and drugs used in HAART therapy.

LEK	Wpływ terapii antyretrowirusowej na metadon	Wpływ metadonu na terapię antyretrowirusową
<b>Analogi nukleozydowe/nukleotydydowe</b>		
Abakawir	Klirens metadonu zmniejszony o 25%	Zmniejszone Cmax abakawiru o 34%
Dydanozyna, tabletki powlekane	nieznany	Zmniejszone AUC dydanozyny o 57%
Dydanozyna, o wydłużonym czasie wchłaniania (enteric-coated)	nieznany	Brak istotnych zmian w AUC dydanozyny
Lamiwudyna	nieznany	Brak istotnych zmian przy łącznym podawaniu zydowudyny i lamiwudyny
Stawudyna	nieznany	Zmniejszone AUC stawudyny o 23%
Tenofowir	nieznany	Brak istotnych zmian w odniesieniu do tenofowiru
Zalcytabina	nieznany	nieznany
Zydowudyna	nieznany	Zmniejszenie AUC zydowudyny o 41%
<b>Analogi nienukleozydowe</b>		
Delawirydyna	Nieznany, choć możliwy potencjalny wzrost stężenia metadonu	Brak zmian w stosunku do delawirydyny lub N-delawirydyny
Efawirenz	Zmniejszenie stężenia metadonu o 57%	nieznany
Newirapina	Zmniejszenie stężenia metadonu o 51%	nieznany
<b>Inhibitory proteazy (PI)</b>		
Amprenawir	Zmniejszenie AUC metadonu o 35%	Dla amprenawiru: zmniejszenie AUC, Cmax, Cmin Znaczące zmiany w zakresie AUC indinawiru;
Indinawir	Brak zmian w AUC metadonu	Wzrost Cmin indinawiru o 50%-100% Spadek Cmax indinawiru o 16%-36%
Lopinawir/ritonawir	Zmniejszenie AUC metadonu o 36%	nieznany
Nelfinawir	Zmniejszenie AUC metadonu o 40%	Zmniejszony metabolizm nelfinawiru w odniesieniu do AUC o 53%; znaczenie kliniczne nieznane
Ritonawir	Zmniejszenie AUC metadonu o 36%	nieznany
Sakwinawir, kapsułka twardo żelowa	Nieznany przy stosowaniu sakwinawiru jako jedyne PI	Nieznany, przy stosowaniu sakwinawiru jako jedyne PI
Sakwinawir, kapsułka miękko żelowa	Nieznany przy stosowaniu sakwinawiru jako jedyne PI	Nieznany, przy stosowaniu sakwinawiru jako jedyne PI

przyjmujących metadon, zaleca się u tych chorych monitorowanie objawów toksyczności zydowudyny, choć nie opisano jak dotąd jawnych klinicznie zaburzeń tego rodzaju (60). Dla stawudyny dochodzi do spadku AUC (pole powierzchni pod krzywą) o 23%. Natomiast zastosowanie dydanozyny (ddI) u osób leczonych metadonem wiąże się z ryzykiem zmniejszenia skuteczności działania ddI, gdyż

metadon zmniejsza stężenie tego leku o 60%, poza ddI powleczoną warstwą zabezpieczającą przed działaniem soku żołądkowego (EC-enteric-coated), która nie daje zmian w zakresie AUC (61). Ponadto, na ART może mieć wpływ przyspieszenie klirensu metadonu o 34% przez abakawir i zmniejszenie stężenia stawudyny o 23% (62). Natomiast stosowanie tenofowiru nie daje żadnych działań niepożądanych



przy terapii metadonem (63). Należy również pamiętać o konieczności zmniejszenia dawki metadonu u chorych, którzy przerywają terapię antyretrowirusową.

#### PODSUMOWANIE

W Polsce narkoman jest synonimem osoby uzależnionej, która ze względu na chaotyczny tryb życia nie jest w stanie normalnie funkcjonować. Dotyczy to także ewentualnego leczenia, w tym leczenia antyretrowirusowego i koniecznej ścisłej realizacji zaleceń terapeutycznych. Ponadto używanie narkotyków jest silnie związane z brakiem właściwej adhezencji i narastaniem wiremii u tych chorych. U osób uzależnionych zakażenie HIV istotnie komplikuje koncepcję takiego leczenia. Liczne badania potwierdzają niechęć do wdrażania HAART, czy też opóźnienie możliwości jej zastosowania u chorych. Taka sytuacja dotyczy wielu krajów świata, lecz nie dzieje się tak zawsze. Wiadomo, że w sytuacji swoistej stabilności możliwe jest prowadzenie HAART u osób aktywnie uzależnionych, a w wielu państwach stosuje się leczenie przy pomocy metadonu lub buprenorfiny. Leki te dla wielu chorych są

swoistym wyzwoleniem od nałogu mogłyby stać się zasadniczym sposobem terapii OPDŚU. Konieczne jest jednak pamiętanie o objawach niepożądanych u chorych leczonych metadonem i HAART oraz występowaniu nowych interakcji przy stosowaniu leków antyretrowirusowych. Od kilku lat z dużym powodzeniem prowadzi się leczenie osób uzależnionych przy pomocy terapii bezpośrednio obserwowanej (DOT). Poprawia to w zasadniczy sposób efekty terapii antyretrowirusowej, nawet u chorych stale biorących heroinę. Współzakażenie HIV i HCV u OPDŚU jest zjawiskiem powszechnym. Przed erą HAART i przy spodziewanym niskim okresie przeżycia, postępujące choroby wątroby nie były problemem. Jednak chwili obecnej zaawansowane schorzenia wątroby są zasadniczą przyczyną postępującej niewydolności tego narządu u OPDŚU. Konieczne jest umożliwienie jak najwcześniejszego leczenia chorych zakażonych HIV i HCV, zwłaszcza tym z rozwiniętą marskością wątroby. Leczenie OPDŚU powinno być realizowane przy współudziale wieloosobowego zespołu i zintegrowanych strategii terapeutycznych. Tylko w ten sposób można doprowadzić do swoistej stabilizacji i dać szansę normalnego funkcjonowania osobom uzależnionym żyjącym z HIV.

#### PIŚMIENNICTWO.

1. Aceijas C., Stimson G.V., Hickman M., Rhodes T., Global overview of injecting drug use and HIV infection among injecting drug users, *AIDS*. 2004; 18: 2295-2303.
2. Needle R., Ball A., Des Jarlais D., i wsp.: The Global Research Network on HIV prevention in drug using populations (GRN) 1998-2000: trends in the epidemiology, ethnography, and prevention of HIV/AIDS in injecting drug users, w: 2000 Global Research Network Meeting on HIV Prevention in Drug Using Populations, Third Annual Meeting Report, 5-7 July, Durban, South Africa, 2000.
3. Strathdee S., Poundstone K., The international epidemiology and burden of disease of injecting drug use and HIV/AIDS; w: Reducing the risks, harms, costs of HIV/AIDS and injection drug use (IDU): a synthesis of the evidence base for development of policies and programs. J.Rhem, B.Fischer, and E.Haydon, Toronto, Health Canada, 2003.
4. Aceijas C., Oppenheimer E., Stimson G.V., Ashcroft R., Matic M., Hickman M. on behalf of the Reference Group on HIV/AIDS Prevention and Care among IDU in Developing and Transitional Countries, Antiretroviral treatment for injecting drug users in developing and transitional countries 1 year before the end of the 'Treating 3 million by 2005. Making it happen. The WHO strategy' ('3by5'), *Addiction*. 2006; 101:1246-1253.
5. [http://www.pzh.gov.pl/epimeld/hiv\\_aids/](http://www.pzh.gov.pl/epimeld/hiv_aids/)
6. Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance Report; 2005, Vol. 17.
7. Moore R.D., Chaisson R.E., Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999; 13: 1933-1942.
8. Campsmith M.L., Rhodes P., Hall H.L., Green T. HIV prevalence estimates -United States, 2006, *MMWR*, 2008; 57: 1073-1076
9. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, i wsp., Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000; 133:21-30.
10. O'Connor P.G., Selwyn P.A., Schottenfeld R.S., Medical care for injection-drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1994; 331: 450-459.
11. Bassetti S., Battagay M., Furre H, i wsp., Why is highly active antiretroviral therapy (HAART) not prescribed or discontinued? Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999; 21: 114-119.
12. Gerbert B., Maguire B.T., Bleecker T., Coates T.J., McPhee SJ, Primary care physicians and AIDS. Attitudinal and structural barriers to care. *JAMA*. 1991; 266: 2837-2842.
13. Beniowski M., Sawaryn T., Karcmarz T., Czopik A., Ochocka B., Postawy, wiedza i zachowania pracowników służby zdrowia dotyczące HIV/AIDS w kontekście narażenia zawodowego na zakażenia krwiopochodne. *Nowa Klinika*. 1996; 2: 53-58.
14. Murri R., Fantoni M., Del Borgo C. Izzi I, Visona R, Suter F. i wsp., Intravenous drug use, relationship with providers, and stage of HIV disease influence the prescription rates of protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999; 22: 461-466.
15. Celentano D.D., Vlahov D., Cohn S., Shadle V.M., Obasanjo O., Moore, R.D., Self-reported antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA*. 1998; 280: 544-546.
16. Shapiro M.F., Morton S.C., McCaffrey D.F., i wsp., Variations in the care of HIV-infected adults in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *JAMA*. 1999; 281: 2305-2315.

17. Strathdee S.A., Palepu A., Cornelisse P.G., i wsp., Barriers to use of free antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA*. 1998; 280: 547-549.
18. Chaisson R.E., Keruly J.C., Moore R.D., Race, sex, drug use, and progression of human immunodeficiency virus disease. *N Engl J Med*. 1995; 333: 751-756.
19. Moore R.D., Poundstone K., Chaisson R.E. Differences in access to care and HIV progression by sex and injection drug use in the HAART era. Program i streszczenia: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Illinois. Abstract 488.
20. Hoffmann C., Mulcahy F. Goals and Principles of Therapy, 156-173, w: *HIV Medicine 2005*, ed. Hoffmann C., Rockstroh J.K., Kamps S.B., Steinhauser Verlag, 2005.
21. Hogg R.S., Yip B., O'Shaughnessy C.M., Montaner J.S.G., Non-adherence to triple combination therapy is predictive of AIDS progression and death in HIV-positive men and women. Program i streszczenia: 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 30 - February 4, 2000; San Francisco, California. Abstract 73.
22. Palella F.J. Jr., Delaney K.M., Moorman A.C., i wsp., Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338: 853-860.
23. Tossonian H., Raffa J., Grebely J., Directly observed therapy (DOT) for the treatment of HIV-infection in injection drug users (IDUs): 2000-2005, XVI Intern AIDS Conf, Toronto, Canada, 13 - 18 Aug 2006, Abstract THPE0154.
24. Raffa J., Grebely J., Tossonian H., DeVlamming S., Conway B. What do we really mean by adherence? XVI Intern AIDS Conf, Toronto, Canada, 13 - 18 Aug 2006, Abstract CDB0757.
25. Lucas G.M., Cheever L.W., Chaisson R.E., Moore R.D. The detrimental effects of continued illicit drug use on the treatment of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 27: 251-259.
26. Maggiolo F., Arici C., Gregis G., A controlled, randomized, prospective study on a once-a-day therapy for HIV infection, Program i streszczenia: 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 27-30, 2002; San Diego, California. Abstract H-163.
27. Moyle G., Nelson M., Higgs C., i wsp., A randomised open label comparative study of Combivir + efavirenz (2 class triple therapy) versus Trizivir + tenofovir (single class quadruple therapy) in initial therapy for HIV-1 infection. Program i streszczenia: 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; October 30-November 2, 2004; Washington, DC Abstract H-1131.
28. Gazzard B., DeJesus E., Campo R., i wsp., The combination of tenofovir DF (TDF), emtricitabine (FTC) and efavirenz (EFV) has significantly greater response vs fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) and EFV in antiretroviral naive patients: a 24 week preliminary analysis. Program i streszczenia: 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; October 30-November 2, 2004; Washington, DC Abstract H-1137c.
29. Cameron D.W., Heath-Chiocci M., Danner S., i wsp., Randomized placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. *Lancet*. 1998; 351: 536-557.
30. Cooper C.L., van Heeswijk R.P.G., Gallicano K., Cameron D.W., A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 1585-1592.
31. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Prevalence Trends in Selected Populations in the United States: Results from National Serosurveillance, 1993-1997. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2001:1-51.
32. Selwyn P.A., Feingold A.R., Hartel D., Increased risk of bacterial pneumonia in HIV-infected intravenous drug users without AIDS. *AIDS*. 1988; 2: 267-272.
33. Mientjes G.H., van Ameijden E.J., van den Hoek A.J., Coutinho, R.A., Increasing morbidity without rise in non-AIDS mortality among HIV-infected intravenous drug users in Amsterdam. *AIDS*. 1992; 6: 207-212.
34. Di Perri G., Raiteri R., Bonora S., Liver failure from HCV as the current leading cause of death in HIV-infected patients in Northern Italy. Program i streszczenia: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Illinois. Abstract 573.
35. Greub G., Ledergerber B., Battegay M., Grob P., Perrin L., Furrer H., Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: The Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. 2000; 356: 1800-1805.
36. Paulaa B., Amyf P., Bangsberg D., i wsp., HCV coinfection is independently associated with decreased adherence to antiretroviral therapy in a population-based HIV cohort. *AIDS*. 2006; 20: 323-331.
37. Rockstroh J.K., Mocroft A., Soriano V., i wsp., EuroSIDA Study Group. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2005; 192: 992-1002.
38. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. November 3, 2008; 1-139.
39. Lyketsos C.G., Hanson A., Fishman M., McHugh PR, Treisman GJ, Screening for psychiatric morbidity in a medical outpatient clinic for HIV infection: The need for a psychiatric presence. *Int J Psychiatry Med*. 1994; 24: 103-113.
40. McLellan A.T., Arndt I.O., Metzger D.S., i wsp., The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *JAMA*. 1993; 269: 1953-1959.
41. Umbricht-Schneiter A., Ginn D.H., Pabst K.M., i wsp., Providing medical care to methadone clinic patients: Referral vs on-site care. *Am J Public Health*. 1994; 84: 207-210.
42. Chaulk C.P., Moore-Rice K., Rizzo R., i wsp., Eleven years of community-based directly observed therapy for tuberculosis. *JAMA*. 1995; 274: 945-951.
43. Conway B., Prasad J., Reynolds R., i wsp., Directly observed therapy for the management of HIV-infected patients in a methadone program. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 402-404.
44. Lucas G.M., Mullen B.A., Weidle P.J., i wsp., Directly administered antiretroviral therapy in methadone clinics is associated with improved HIV treatment outcomes, compared with outcomes among concurrent comparison groups. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 1636-1638.
45. Flanigan T.P., Mitty J.A., The good, the bad, and the ugly: providing highly active antiretroviral therapy when it is most difficult. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 1636-1638.
46. Mitty J.A., Stone V.E., Sands M., Macalino G., T Flanigan, Directly observed therapy for the treatment of people with human immunodeficiency virus infection: a work in progress. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 984-90.
47. Fischl M., Castro J., Monroig R., i wsp., Impact of directly observed therapy on long-term outcomes in HIV clinical trials. Program i streszczenia: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Illinois. Abstract 528.
48. Meemken L., Dickinson L. Drug-Drug Interactions, *HIV Medicine* 2005, 693-700, w: Hoffmann C., Rockstroh J.K., Kamps S.B., Steinhauser Verlag, 2005.
49. Otero M.J., Fuentes A., Sanchez R., Luna G. Nevirapine-induced withdrawal symptoms in HIV patients on methadone maintenance programme: An alert. *AIDS*. 1999; 13: 1004-1005.
50. Altice F.L., Friedland G.H., Cooney E.L., Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS*. 1999; 13: 957-962.
51. Heelon M.W., Meade L.B., Methadone withdrawal when starting an antiretroviral regimen including nevirapine. *Pharmacotherapy*. 1999; 19: 471-472.
52. Pinzani V., Faucherre V., Peyriere H., Blayac J.P., Methadone withdrawal symptoms with nevirapine and efavirenz. *Ann Pharmacother*. 2000; 34: 405-407.
53. Marzolini C., Troillet N., Telenti A., i wsp., Efavirenz decreases methadone blood concentrations. *AIDS*. 2000; 14: 1291-1292.
54. Geletko S.M., Erickson A.D., Decreased methadone effect after ritonavir initiation. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 93-94.
55. Faragon J.J., Piliero J.P., Drug interactions associated with HAART: focus on treatments for addiction and recreational drugs. *AIDS Reader*. 2003; 13: 433-450.

56. McCance-Katz E.F., Rainey P.M., Friedland G., Jatlow P. The protease inhibitor lopinavir-ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone maintained patients. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 476-482.
57. Bruce R.D., Altice F.L., Gourevitch M.N., Friedland G.H., Pharmacokinetic drug interactions between opioid agonist therapy and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006; 41: 563- 572
58. Stocker H., Kruse G., Kreckel P., i wsp., Nevirapine significantly reduces the levels of racemic methadone and (R)-methadone in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48: 4148-4153.
59. Friedland G., Andrews L., Schreiber T., i wsp., Lack of an effect of atazanavir on steady-state pharmacokinetics of methadone in patients chronically treated for opiate addiction. *AIDS.* 2005; 19: 1635-1641.
60. McCance-Katz E.F., Rainey P.M., Jatlow P., Friedland G. Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trials Group 262). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998; 18: 435-443.
61. Rainey P.M., Friedland G., McCance-Katz E.F., i wsp., Interaction of methadone with didanosine and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000; 24: 241-248.
62. Bart P.A., Rizzardi P.G., Gallant S. i wsp., Methadone blood concentrations are decreased by the administration of abacavir plus amprenavir. *Therapeutic Drug Monitoring* 2001; 23:553-555.
63. Smith P., Kearney B.P., Liaw S. i wsp., Effect of tenofovir disoproxil fumarate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of total, R-, and S-methadone. *Pharmacotherapy.* 2004; 24: 970-977.