

DOI: 10.34883/PI.2021.24.3.005
УДК 616.89-008.441.33-06:616.98:578.828.6:615.28

Шилова М.А., Доценко М.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Shylava M., Dotsenko M.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Применение метадона на фоне терапии ВИЧ-инфекции у лиц, употребляющих инъекционные наркотики

Methadone Use during HIV Infection Treatment
in People who Inject Drugs

Резюме

Высокий уровень распространенности ВИЧ-инфекции среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики (ЛУИН), и их половых партнеров является одной из актуальных проблем для республики. Для ВИЧ-инфицированных участников программы опиоидной заместительной терапии (ОЗТ) важное значение имеет переносимость при совместном приеме лекарственных средств антиретровирусной терапии (АРТ) и метадона, а расширение масштабов применения АРТ является одним из главных приоритетов для стран региона Восточной Европы и Центральной Азии (ВЕЦА), в т. ч. для Республики Беларусь.

Целью данного исследования являлась оценка влияния ОЗТ на приверженность к АРТ, а также анализ и оптимизация назначения лекарственных препаратов, применяемых для ОЗТ (метадона), у ВИЧ-инфицированных ЛУИН. Материалом исследования являлись статистические данные УЗ «Городской клинический наркологический диспансер» (N=5396) и кабинетов ОЗТ г. Минска за 2015–2019 гг.; данные медицинских карт ВИЧ-позитивных ЛУИН, принимающих ОЗТ в 2019 г. (N=91). Для анализа переносимости АРТ у ВИЧ-позитивных ЛУИН было проведено анонимное анкетирование (N=211). Создание баз данных и их обработка производилась с помощью пакетов статистических программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10, RStudio. Для анализа лекарственных взаимодействий метадона и препаратов АРТ были использованы электронные базы данных «The Cochrane Library», «PubMed», «Medline», «Google scholar», «Medline Drug Interaction Checker».

Результаты исследования показали, что доля ВИЧ-позитивных пациентов среди участников ОЗТ в г. Минске достигла 53,90% (ДИ 95% 45,69–61,95), а удельный вес участников программы ОЗТ, принимающих АРТ – 100,00% (ДИ 95% 95,65–100,00) в 2019 г. При анализе назначений лекарственных препаратов, применяемых для ОЗТ (метадона), у ВИЧ-инфицированных ЛУИН было установлено, что 89,01% ВИЧ-позитивных участников ОЗТ г. Минска потенциально могут нуждаться в коррекции назначаемых суточных доз метадона. Пациентам, которые начали принимать или изменили схему АРТ, коррекцию назначаемых доз метадона предпочтительно производить с помощью лабораторного мониторинга концентрации метадона в плазме крови пациента. Медицинским работникам консультативно-диспансерных отделений, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией, необходимо информировать медицинских работников кабинетов ОЗТ при назначении, прекращении приема препаратов

АРТ, влияющих на метаболизм метадона, или изменении схем АРТ для предупреждения развития токсических эффектов, улучшения показателей удержания в программе ОЗТ и увеличения приверженности к АРТ и ОЗТ.

Ключевые слова: метадон, антиретровирусная терапия, опиоидная заместительная терапия, ВИЧ-инфекция, потребители инъекционных наркотиков.

Abstract

The high level of HIV prevalence among people who inject drugs (PWID) and their sexual partners is one of the urgent challenges for the republic. For HIV-infected participants of the opioid substitution therapy (OST) program, tolerance is important when the antiretroviral therapy (ART) and methadone are co-administered. Scaling up the ART is one of the top priorities for countries in the Eastern Europe and Central Asia (EECA) region, including the Republic of Belarus.

The aim of this study was to assess the impact of OST on adherence to ART, as well as to analyze and optimize the prescription of drugs used for OST (methadone) in HIV-infected PWID. The research material was the statistical data of the Healthcare Institution "City Clinical Narcological Dispensary" (N=5396) and OST offices in Minsk for 2015–2019; the data from medical records of HIV-positive PWID receiving OST in 2019 (N=91). To analyze the tolerability of ART in HIV-positive PWID, the anonymous survey was conducted (N=211). The databases were created and processed using the statistical software packages Microsoft Excel 2010, STATISTICA 10, RStudio. To analyze drug interactions between methadone and ART drugs, the electronic databases "The Cochrane Library", "PubMed", "Medline", "Google scholar", and "Medline Drug Interaction Checker" were used.

The results of the study showed that the proportion of HIV-positive patients among OST participants in Minsk reached 53.90% (CI 95% 45.69–61.95), and the proportion of OST program participants taking ART was 100.00% (CI 95% 95.65–100.00) in 2019. When analyzing the prescriptions of drugs used for OST (methadone) among HIV-infected PWID, it was found that 89.01% of HIV-positive OST participants in Minsk could potentially need the correction of the prescribed daily methadone doses. For patients who have started or changed their ART scheme, it is preferable to adjust the prescribed doses of methadone using laboratory monitoring of the patient's plasma methadone concentration. Medical staff of consultative and dispensary departments that provide medical care to patients with HIV infection should inform medical staff of OST rooms when prescribing, discontinuing the ART drugs that affect methadone metabolism, or changing the ART schemes to prevent the development of toxic effects, improve retention rates in the OST program, and increase the adherence to ART and OST.

Keywords: methadone, antiretroviral therapy, opioid substitution therapy, HIV infection, injecting drug users.

■ ВВЕДЕНИЕ

В период с 2011 г. по 2017 г. общее число новых случаев ВИЧ-инфекции среди взрослого населения в мире снизилось на 14%, однако данная тенденция не распространилась на людей, употребляющих инъекционные наркотики (ЛУИН) [1]. Распространенность ВИЧ-инфекции среди этой ключевой группы в 2018 г. составляла не менее 10%, а в некоторых странах превышала 20% [2–4]. Индикаторы глобального мониторинга эпидемии ВИЧ/СПИД включают ряд показателей, важное значение среди которых имеют те, которые характеризуют ситуацию в ключевых группах по распространению ВИЧ, в т. ч. в группе ЛУИН.

На передачу ВИЧ среди представителей этой группы и их половых партнеров приходится большая часть новых случаев ВИЧ-инфекции в регионе Восточной Европы и Центральной Азии (ВЕЦА) [5]. Необходимость расширять программы профилактики и тестирования на ВИЧ для ЛУИН, в т. ч. программы обмена шприцев, опиоидную заместительную терапию (ОЗТ), расширения охвата антиретровирусной терапии (АРТ) среди ключевых групп, является приоритетной для региона ВЕЦА, к которому относится и Республика Беларусь, учитывая, что именно коморбидная патология (вирусный гепатит С, ВИЧ-инфекция) являются основными причинами смерти и инвалидности в результате потребления наркотических средств [6]. По данным литературы, в 2018 г. в регионе ВЕЦА чуть больше половины людей с диагнозом «ВИЧ-инфекция» имели доступ к АРТ и только 29% (ДИ 95% 26–33) людей, живущих с ВИЧ, имели неопределимую вирусную нагрузку [7].

В то же время, по данным ряда исследований, ОЗТ не только повышает посещаемость тестирования на ВИЧ среди ЛУИН, но и способствует более быстрому началу и последующему соблюдению приема АРТ среди данной категории пациентов, что потенциально улучшит течение ВИЧ-инфекции и уменьшит количество новых случаев инфицирования ВИЧ среди ЛУИН и их половых партнеров [8–11]. Однако для достижения этих целей медицинским работникам необходимо учитывать возможные взаимодействия с лекарственными средствами, используемыми для ОЗТ, с препаратами АРТ, поскольку они могут влиять на концентрацию метадона в плазме крови.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния ОЗТ на приверженность к АРТ, а также анализ и оптимизация назначения лекарственных препаратов, применяемых для ОЗТ (метадона), у ВИЧ-инфицированных ЛУИН.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа наркопотребления в г. Минске и активности использования кабинетов заместительной метадоновой терапии (ЗМТ) ЛУИН использовались данные официальных форм статистической отчетности УЗ «Городской клинический наркологический диспансер» г. Минска (N=5396) и деятельности кабинетов ОЗТ г. Минска. Также были проанализированы личные дела ВИЧ-позитивных ЛУИН, являющихся участниками программы ОЗТ в 2019 г. (N=91), и проведено анонимное анкетирование среди ВИЧ-позитивных ЛУИН (N=211), принимающих ОЗТ (N=83) и не являющихся участниками программы ОЗТ (N=128). Для составления баз данных и их статистической обработки использовались стандартные пакеты статистических программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10, RStudio [12]. Расчет доверительных интервалов с уровнем доверия 95% к экстенсивным показателям проводился методом Клоппера – Пирсона [13]. Также был произведен информационный поиск по электронным базам данных «The Cochrane Library», «PubMed», «Medline», «Google scholar», «Medline Drug Interaction Checker», в том числе для проверки лекарственных взаимодействий препаратов, используемых в схемах АРТ с метадонном.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По состоянию на 1 июля 2019 г. на диспансерном наблюдении наркологической службы Республики Беларусь находилось 7600 пациентов с синдромом зависимости от наркотических веществ, однако, по мнению ряда исследователей, истинное оценочное число ЛУИН в республике может достигать более 88 тыс. человек [14]. В г. Минске в 2019 г. более 5 тыс. потребителей психоактивных веществ состояли на учете в УЗ «Городской клинический наркологический диспансер». Из 3056 человек, состоящих на диспансерном наблюдении, 2960 являются наркопотребителями. От потребления опиоидов страдают более половины (56,35%) состоящих на учете наркопотребителей, а 12,56% – страдают от полинаркомании. Уровень распространенности ВИЧ среди ЛУИН в Беларуси в 2017 г. составил 30,8%, что значительно превышает аналогичный показатель для населения республики в целом (0,2%).

Для ЛУИН на территории Беларуси с 2009 г. функционируют программы снижения вреда, среди которых важное значение имеет программа ОЗТ [15]. В Беларуси 728 пациентов с синдромом зависимости от опиоидов принимали участие в программе ОЗТ с начала ее реализации по 2019 г., а 478 ЛУИН были включены в программу ОЗТ в Минске (198 из них имели ВИЧ-позитивный статус). По состоянию на 2019 г. в программе ОЗТ в г. Минске состояли 154 ЛУИН, 83 из которых были ВИЧ-инфицированными.

В течение 2015–2019 гг. доля ВИЧ-инфицированных пациентов среди участников ОЗТ увеличивалась и достигла 53,90% (ДИ 95% 45,69–61,95) в 2019 г.; также за анализируемый временной интервал значительно вырос удельный вес ВИЧ-инфицированных участников программы ОЗТ, принимающих АРТ, – в 2019 г. все ВИЧ-инфицированные участники программы принимали АРТ (100,00% (ДИ 95% 95,65–100,00)).

В соответствии с данными литературных источников и ведущими руководствами по лечению ВИЧ-инфекции, при назначении ряда лекарственных средств, способных изменять метаболизм метадона в организме, в том числе при терапии ВИЧ-инфекции, может потребоваться изменение дозы метадона. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеазы снижают концентрацию метадона в плазме крови на 10–53%: эфавиренц (EFV), невирапин (NVP) и лопинавир/ритонавир (LPV/r) – на 50–53% снижают концентрацию метадона в плазме крови; саквинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир (DRV/r) – на 15–25%, а атазанавир и индинавир – на 10% [16].

При проведении анкетирования среди ВИЧ-инфицированных ЛУИН, принимающих ОЗТ (опытная группа) и не состоящих в программе ОЗТ (контрольная группа), были выявлены достоверные различия в переносимости АРТ ($\chi^2=17,14$, $p<0,01$): так, о плохой переносимости АРТ сообщили 42,17% (CI 95% 31,40–53,51) респондентов в опытной группе, в то время как в контрольной группе данный показатель не превышал 16,41% (CI 95% 10,45–23,98). Одной из возможных причин может являться неправильный подбор суточных доз метадона, что может непосредственно влиять на плохую переносимость АРТ.

Анализ личных дел ВИЧ-инфицированных ЛУИН, состоящих в программе ОЗТ в 2019 г., показал, что в г. Минске АРТ получали 90,11% ВИЧ-позитивных участников программы ОЗТ, причем 86,81% (CI 95%

78,10–93,00) пациентов были назначены схемы АРТ, содержащие EFV, NVP, LPV/r и, соответственно, снижающие концентрацию метадона в сыворотке крови на 50–53% (см. таблицу).

2,20% (CI 95% 0,27–7,71) ВИЧ-позитивных ЛУИН, принимающим ОЗТ, были назначены препараты АРТ (DRV/r), снижающие концентрацию метадона в сыворотке крови на 15–25%. Отказались принимать АРТ 3,30% (CI 95% 0,69–9,33) ВИЧ-инфицированных ЛУИН, а 6,59% (CI 95% 2,46–13,80) имели перерыв в приеме АРТ более 3 месяцев. Единственной причиной, которую указывали лица, не находящиеся под наблюдением врачей-инфекционистов и не принимающие АРТ, – боязнь побочных реакций.

Среди лиц, принимающих АРТ и метадон в рамках программы ОЗТ в г. Минске в 2019 г., 83,52% (CI 95% 74,27–90,47) пациентов достигли неопределимой вирусной нагрузки.

Статус и схемы приема препаратов АРТ у ЛУИН, принимающих ОЗТ, в 2019 г. в г. Минске

Назначенные препараты АРТ пациенту / статус приема АРТ пациентом	Число пациентов с назначенными препаратами АРТ / указанным статусом приема АРТ, абс.	Удельный вес пациентов с назначенными препаратами АРТ / указанным статусом приема АРТ, %
Отказ от приема АРТ	3	3,30
TDF+FTC, EFV	34	37,36
TDF+FTC, LPV/r	22	24,18
TDF+FTC, NVP	4	4,40
EFV, 3TC, ABC	6	6,59
EFV, 3TC+AZT	7	7,69
TDF+FTC, DTG	1	1,10
TDF+FTC, RTV, DRV	1	1,10
LPV/r, 3TC+AZT	4	4,40
DDI/3TC, LPV/r, ABC	1	1,10
LPV/r, ABC, 3TC	1	1,10
RTV, DRV, 3TC+AZT	1	1,10
Перерыв в приеме АРТ более 3 месяцев	6	6,59

Status and schemes of ART intake among PWID receiving OST in 2019 in Minsk

The ART assigned to patient/ ART intake status	Number of patients with prescribed ART medications / indicated ART intake status, abs.	The proportion of patients with prescribed ART medications / the specified status of ART intake, %
Rejecting ART	3	3.30
TDF+FTC, EFV	34	37.36
TDF+FTC, LPV/r	22	24.18
TDF+FTC, NVP	4	4.40
EFV, 3TC, ABC	6	6.59
EFV, 3TC+AZT	7	7.69
TDF+FTC, DTG	1	1.10
TDF+FTC, RTV, DRV	1	1.10
LPV/r, 3TC+AZT	4	4.40
DDI/3TC, LPV/r, ABC	1	1.10
LPV/r, ABC, 3TC	1	1.10
RTV, DRV, 3TC+AZT	1	1.10
Break in ART intake for more than 3 months	6	6.59

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОЗТ способствует повышению приверженности ЛУИН к АРТ в г. Минске – доля лиц, принимающих антиретровирусную терапию, возросла в 2019 г. до 100,00% (CI 95% 95,65–100,00). 83,52% (CI 95% 74,27–90,47) участников программы ОЗТ достигли неопределимой вирусной нагрузки, что свидетельствует о снижении степени эпидемической опасности данных пациентов как источников ВИЧ-инфекции для совокупной популяции.

Ввиду высокой распространенности ВИЧ-инфекции среди ЛУИН, в т. ч. принимающих ОЗТ, высокую актуальность приобретает анализ назначений и взаимодействий препаратов АРТ и ОЗТ (метадона): так, в коррекции назначаемых суточных доз метадона потенциально могут нуждаться 89,01% ВИЧ-инфицированных ЛУИН, принимающих ОЗТ, в г. Минске, что необходимо учитывать при подборе суточных доз метадона.

Медицинским работникам консультативно-диспансерных отделений, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией, необходимо информировать медицинских работников кабинетов ОЗТ при изменении схем или назначении препаратов АРТ, влияющих на метаболизм метадона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов / Authors' contribution

Концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста – М.А. Шилова; концепция и дизайн исследования, редактирование – М.Л. Доценко.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. UNAIDS (2019) *Zdorov'e, prava i narkotiki. Snizhenie vreda, dekriminalizatsiya i nulevaya diskriminatsiya lyudey, upotreblayuschih narkotiki* [Health, rights and drugs. Harm reduction, decriminalization, and zero discrimination of drug users], Geneva: UNAIDS.
2. UNAIDS (2019) *Globalnyy monitoring SPiDa 2019* [Global AIDS monitoring 2019], Geneva: UNAIDS.
3. Jolley E, Rhodes T, Platt L. (2012) HIV among people who inject drugs in Central and Eastern Europe and Central Asia: a systematic review with implications for policy. *BMJ Open*, vol. 2, no 56 e001465. doi:10.1136/bmjopen-2012-001465.
4. CDC (2013) *Incorporating HIV Prevention into the Medical Care of Persons Living with HIV*, Atlanta: CDC.
5. WHO (2004) *Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention: position paper*, Geneva: WHO.
6. Otiazhvili D., Kouzmenko I., Urgan M., Gordon I., Ivanishvili M., Ibisevich S., Georgieva Y. (2018) *Global State of Harm Reduction 2018*, London: Harm Reduction International.
7. UNAIDS (2020) *Global AIDS Update: Miles to go: closing gaps, breaking barriers, righting injustices*, Geneva: UNAIDS.
8. Dennis B. B., Naji L., Bawor M., Bonner A., Varenbut M., Daiter J., Plater C., Pare G., Marsh D. C., Worster A., Desai D., Samaan Z., Thabane L. (2014) The effectiveness of opioid substitution treatments for patients with opioid dependence: a systematic review and multiple treatment comparison protocol. *Syst Rev.*, vol. 19, no 3, pp. 105–115. doi: 10.1186/2046-4053-3-105.
9. Sullivan L.E., Metzger D.S., Fudala P.J., Fiellin D.A. (2005) Decreasing international HIV transmission: the role of expanding access to opioid agonist therapies for injection drug users. *Addiction*, vol. 100, no 2, pp. 150–158. doi: 10.1111/j.1360-0443.2004.00963.x.
10. WHO (2012) *Mitigating the risk of HIV infection with opioid substitution treatment*, Geneva: WHO.
11. Delargy L., Crowley D., Van Hout M.C. (2019) Twenty years of the methadone treatment protocol in Ireland: reflections on the role of general practice. *Harm Reduction Journal*, vol. 16, no 1, pp. 5–15. doi: 10.1186/s12954-018-0272-4.
12. Pearson R.K. (2018) *Exploratory data analysis using R*, London: Chapman & Hall/CRC Data Mining and Knowledge Series.
13. Lang T.A., Sesik M. (2011) *Kak opisyivat statistiku v meditsine* [How to describe statistics in medicine], Moscow: Practical Medicine. (in Russian)
14. Kechina E.A. (2018) *Rezultaty dozornogo epidemiologicheskogo nadzora po otsenke situatsii po VICH-infektsii sredi grupp naseleniya s vysokim riskom infitsirovaniya VICH* [Results of sentinel surveillance to assess the HIV situation among groups of population with a high risk of HIV infection], Minsk: RSPC MT.
15. Kralko A.A. (2020) *Respublika Belarus: Analiz ustoychivosti programm podderzhivayushey terapii agonistami opioidov v kontekste perehoda ot donorskoy podderzhki k natsionalnomu finansirovaniyu* [Republic of Belarus: Analysis of the sustainability of the programs of opioid agonist maintenance therapy in the context of the transition from donor support to national funding], Vilnius: EHRA.
16. European AIDS Clinical Society (2019) *EACS Guidelines. Version 10.0.*, London: EACS.

Подана/Submitted: 19.03.2021

Принята/Accepted: 04.05.2021

Контакты/Contacts: makluk.sasha@gmail.com