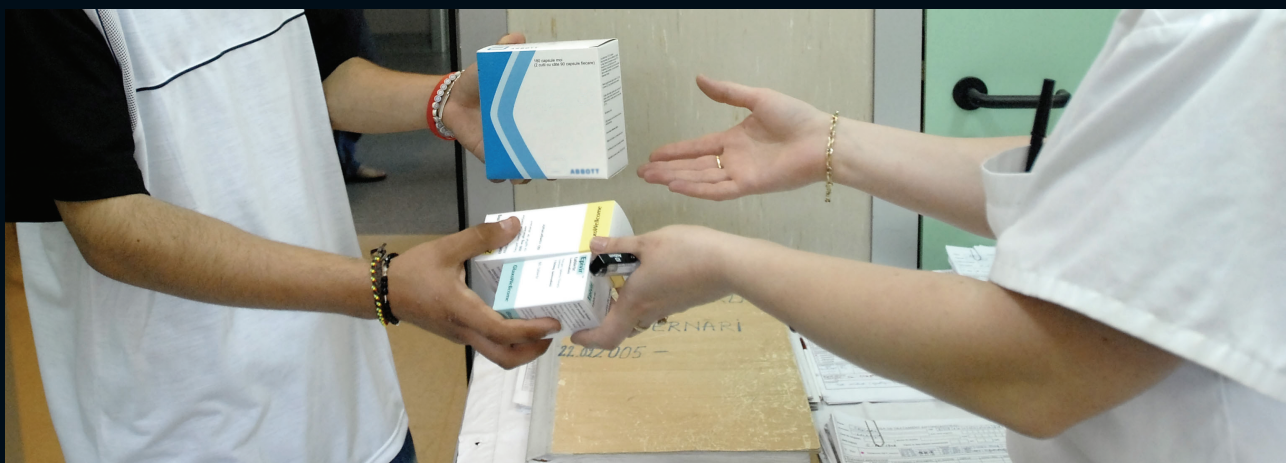


Предоставление лечения и ухода при ВИЧ-инфекции



для людей, употребляющих
наркотики

Чему учат исследования и практика

Международная программа снижения вреда



ИНСТИТУТ «ОТКРЫТОЕ ОБЩЕСТВО»

Программа здравоохранения

Предоставление лечения и ухода при ВИЧ-инфекции для людей, употребляющих наркотики:

чему учат исследования и практика

Под редакцией Мэтта Кертиса

Июль 2006 г.

Международная программа снижения вреда



ИНСТИТУТ «ОТКРЫТОЕ ОБЩЕСТВО»

Программа здравоохранения

© Open Society Institute, 2006. Все права защищены.

Без разрешения издателя данную публикацию и ее части запрещается воспроизводить, хранить в информационно-поисковых системах, а также распространять в любой форме и любыми средствами.

Основанная в 1995 г. Международная программа снижения вреда (МПСВ) при Институте «Открытое общество» борется с ВИЧ-инфекцией и другими тяжелыми последствиями потребления инъекционных наркотиков, пропагандирует политику, направленную на уменьшение общественного осуждения потребителей наркотиков и защиту их прав. МПСВ и еще более 200 программ, поддерживаемых ею в Центральной и Восточной Европе, в странах бывшего Советского Союза и Азии, строят свою деятельность на следующей основной идее: люди, не способные или не желающие воздерживаться от употребления наркотиков, могут изменить свою жизнь к лучшему и защитить свое здоровье и здоровье других. С 2001 г. МПСВ своими первоочередными задачами считает деятельность по расширению доступа к обмену игл, заместительной терапии опиоидами и лечению ВИЧ-инфекции, по пересмотру дискриминационной политики и практики, а также по повышению политической активности потребителей наркотиков и людей с ВИЧ-инфекцией.

Институт «Открытое общество» стремится влиять на общественную политику в целях содействия демократическому правлению, укреплению прав человека, а также экономическим, правовым и социальным реформам. На местном уровне Институт проводит ряд инициатив по поддержке правовых норм, образования, общественного здравоохранения и независимых средств массовой информации. В то же время Институт стремится объединить усилия всех стран и континентов по решению таких проблем, как коррупция и нарушения прав человека.

Институт «Открытое общество» — действующая частная благотворительная организация с центральным офисом в Нью-Йорке, созданная в 1993 г. финансистом и филантропом Джорджем Соросом для поддержки представительств своего Фонда в странах Центральной и Восточной Европы и бывшего Советского Союза. Фонд Сороса был создан в 1984 г. с целью помочь странам, переживающим посткоммунистический период. Институт «Открытое общество» расширяет деятельность сети фондов Сороса в других странах, столкнувшихся с трудностями становления демократии. Представительства Фонда работают более чем в 60 странах, включая США.

Издатель
Open Society Institute
400 West 59th Street
New York, NY 10019
USA
www.soros.org

Дополнительную информацию можно получить:
International Harm Reduction Development Program
Open Society Institute
400 West 59th Street
New York, NY 10019
USA
Тел.: 1 212 548 0677
Факс: 1 212 428 4617
E-mail: IHRD@sorosny.org
www.soros.org/harm-reduction

Фото на обложке Vadim Ghirda/AP Wide World Photo
Оформление обложки Judit Kovacs

Содержание

Благодарности	5
Предисловие	7
<i>Мишель Казачкин, Юп Ланге</i>	
Введение	11
<i>Мэтт Кертис</i>	
1. Организация лечения потребителей наркотиков и приверженность лечению	
Приверженность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков: роль психологических факторов и заместительной терапии	25
<i>Патриция Карриери и Бруно Спир</i>	
Стоп-кадр: Заместительная терапия при героиновой зависимости	35
<i>Мэтт Кертис</i>	
Контролируемая амбулаторная антиретровирусная терапия потребителей инъекционных наркотиков	39
<i>Фредерик Л. Элтис и Р. Дуглас Брюс</i>	
Тюрьмы и лечение ВИЧ-инфекции	51
<i>Ральф Юргенс</i>	
Проект ГЛОБУС: первые шаги к антиретровирусной терапии потребителей инъекционных наркотиков в России	69
<i>Алексей Бобрик, Валерия Летягина, Наталья Васильева</i>	
Стоп-кадр: Наркотики, алкоголь и лечение ВИЧ-инфекции	75
<i>Шона Шоннинг и Александра Волгина</i>	
2. Основные сопутствующие инфекции	
Течение гепатита С у ВИЧ-инфицированных	83
<i>Гейл Мэттьюз и Грегори Дор</i>	

Снижение вреда от хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков: профилактика и лечение 95

Линн Тейлор, Бет Швартцапфель и Пьер Голем

ВИЧ-инфекция и туберкулез 111

Филипп Дю Крос и Адиба Камарулзаман

3. Наркотики, алкоголь и антиретровирусные препараты

Взаимодействие антиретровирусных препаратов с наркотиками и опиоидами для заместительной терапии 135

Тони Антониу, Элис Лин-инь Ценг

Стоп-кадр: Страусиная политика, или как фармацевтические компании отказывают ВИЧ-инфицированным потребителям наркотиков в жизненно важной информации 153

Мауро Гварньери и Трейси Сван

Лечение алкоголизма у инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С 159

Джон Левенсон и Джей Добкин

4. Этика, клинические исследования и вовлечение потребителей наркотиков

Клинические испытания и активные потребители наркотиков: нерешенные проблемы 189

Константин Леженцев, Мауро Гварньери и Дэниел Реймонд

Стоп-кадр: Испытания и беды. Тайские потребители наркотиков и исследования в области профилактики ВИЧ-инфекции 196

Карин Каплан

Исследования профилактики ВИЧ-инфекции среди ПИН. Этика, права человека и приоритеты исследований 201

Крис Бейрер

Сокращения 211

Литература 213

Благодарности

Эта книга посвящается людям, заклеянным из-за потребления наркотиков, и в первую очередь тем из них, кому отказ в лечении ВИЧ-инфекции и другой медицинской помощи стоил жизни. Мы посвящаем ее также нашему другу и коллеге Максу Назареву, который работал над этой книгой и скончался в 2005 г.

Над каждой из глав этой книги работала редакционная коллегия. Мы хотели бы поблагодарить ее членов за советы, комментарии и помощь, без которых книга не стала бы такой, какой она вышла в свет. Вот их имена:

Крис Бейрер

Адъюнкт-профессор, директор Школы общественного здравоохранения Блумберга при Университете Джонса Хопкинса, Центр Джонса Хопкинса по общественному здравоохранению и правам человека

Джей Добкин

Адъюнкт-профессор клинической медицины в Колледже терапии и хирургии Колумбийского Университета

Джеральд Фриденд

Профессор медицины, эпидемиологии и общественного здравоохранения, директор Медицинской школы Йельского университета, программа по СПИДу, Нью-Хейвенская больница Йельского университета

Мауро Гварньери

Председатель совета Всемирной сети людей, живущих с ВИЧ/СПИДом

Адиба Камарулзаман

Профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней медицинского факультета Малайского университета

Мишель Казачкин

Представитель Французского департамента клинической иммунологии по вопросам ВИЧ/СПИДа и инфекционным болезням, Европейская больница Жоржа Помпиду, Париж. Профессор Университета имени Рене Декарта, Париж

Томас Керр

Ученый-исследователь, Образцовый центр помощи при ВИЧ/СПИДе Британской Колумбии, адъюнкт-профессор медицинского факультета Университета Британской Колумбии

Юп Ланге

Профессор терапии, исполнительный директор Центра инфекционных болезней, связанных с бедностью, Академический медицинский центр Амстердамского университета

Фабио Мескита

Советник по снижению вреда, Индонезийский проект профилактики и помощи при ВИЧ/СПИДе

Трейси Сван

Директор проекта по сопутствующим инфекциям, Группа активистов по лечению СПИДа

Александра Волгина

Региональный советник, проект ГЛОБУС, Россия

Отдельную благодарность за помощь, комментарии и советы приносим Алану Беркману, Греггу Гонсалвесу, Константину Леженцеву, Ари Корпивааре, Уиллу Крамеру, Касии Малиновска-Семпрух, Софи Пинкхэм, Фабио Скано и Дэниелу Вулфу.

Предисловие

Мишель Казачкин, Юп Ланге*

Многое в этой книге возвращает нас к давно усвоенным урокам. Во-первых, СПИД научил нас, что профилактика работает лучше, когда доступно лечение. Во-вторых, во многих странах потребители инъекционных наркотиков (ПИН) — наиболее заметная часть ВИЧ-инфицированных. В-третьих, ПИН — как и все люди с риском заражения ВИЧ — получают пользу от профилактики и лечения, а также от политики, благоприятствующей этим услугам.

Казалось бы, с этими утверждениями никто не спорит. Однако до сих пор во многих регионах, в которых ПИН составляют значительную часть ВИЧ-инфицированных, — Юго-Восточной Азии и Китае, Восточной Европе и России, Средней Азии и части Латинской Америки — доступ ПИН к антиретровирусной терапии (АРТ), даже к упрощенным, более доступным схемам, непропорционально низок. Хотя точно оценить ситуацию трудно, тенденции легко прослеживаются. В России, где 85% всех случаев ВИЧ-инфекции приходится на ПИН, в лечении нуждаются 100 000 человек [1], а получают такое лечение — 5000. В Таиланде, где инъекционное распространение ВИЧ-инфекции набирает обороты и где правительство планирует сделать лечение доступным для всех, с конца 2003 г. число по-

*Мишель Казачкин — представитель Французского департамента клинической иммунологии по вопросам ВИЧ/СПИДа и инфекционным болезням, Европейская больница Жоржа Помпиду, Париж, профессор университета имени Рене Декарта, Париж.

Юп Ланге — профессор терапии, исполнительный директор Центра инфекционных болезней, связанных с бедностью, Академический медицинский центр Амстердамского университета.

лучающих АРТ утроилось [2], однако местные неправительственные организации отмечают, что среди этих людей, видимо, нет ни одного активного потребителя наркотиков [3]. Почему же существует такое неравенство, если ставится цель сделать лечение доступным для всех? Из-за дискриминации, невнимания политиков и игнорирования требований общественных организаций? Или причина еще и в том, что специалисты по АРТ не совсем четко представляют себе, как они должны исполнять возложенные на них обязанности, и оставляют решать эти вопросы другим?

Бесспорно, нет никаких причин отказывать ПИН в лечении, так как при соблюдении назначений у них оно столь же успешно, как у остальных.

Опытные врачи знают, что нет более дисциплинированных пациентов, чем бывшие ПИН. Люди, которые потребляют наркотики, нередко ведут весьма беспорядочную жизнь, однако, играя в русскую рулетку с опасными наркотиками, многие из них не пропустят очередной прием котримоксазола и антиретровирусных средств. В любом случае врач не должен отказывать в лечении тому, кому оно может продлить жизнь, его задача — сделать так, чтобы это лечение было успешным. Даже если шансы на успех всего 20%, нельзя опускать руки. Тем, кому лечение поможет, это крайне важно. В развивающихся странах неудачи лечения нередко списываются на несоблюдение назначений и лекарственную устойчивость, хотя такие случаи могут объясняться другими причинами.

Во всем мире врачи считают ПИН «трудными» пациентами — «безнадежными», проблемными, отнимающими много времени. Но если вы работаете в закрытой городской наркологической клинике, разве у вас есть выбор? Если вы живете в стране, где ВИЧ-инфицированные — это ПИН, вы откажете в лечении большинству в нем нуждающихся? Поразительно, что кто-то заранее решает, что ПИН лечить не надо или что дело того не стоит. Отказывать в лечении большой группе людей, которым оно может продлить жизнь, совершенно неприемлемо с точки зрения медицинской этики. Более того, для отдельного больного вирусологически неудачная схема лечения ВИЧ-инфекции все равно лучше, чем никакая, так как мутации лекарственной устойчивости нередко ослабляют вирус и замедляют развитие иммунодефицита и осложнений. Однако данный вывод не отменяет необходимости делать все возможное, чтобы больные соблюдали режим лечения — это и в их интересах, и в интересах всего здравоохранения.

Конечно, проще делить людей на заслуживающих и не заслуживающих лечения, чем стараться это лечение улучшить. Чтобы улучшить соблюдение назначений, некоторые врачи выдают пациентам таблетки во флаконах с электронным устройством в крышке, которое позволяет оценить, насколько регулярно пациент принимает препарат, и если возникают какие-то проблемы, предложить совет или поддержку. Для многих ПИН выходом из ситуации будут схемы с приемом препаратов один раз в сутки или прием препаратов под контролем медицинского работника.

Сегодня медицинская помощь ПИН, да и всем остальным ВИЧ-инфицированным, успешнее всего, несомненно, бывает тогда, когда врачи работают рука об руку с социальными работниками и консультантами из числа самих ПИН.

Медицинская помощь ПИН обязательно должна включать лечение сопутствующих инфекций. Именно поэтому в книгу включены главы об особенностях течения туберкулеза и вирусных гепатитов у ВИЧ-инфицированных и о лечении этих заболеваний. Французское, нидерландское и еще ряд других долгосрочных когортных исследований с участием ПИН показали, что сопутствующие инфекции повышают смертность ВИЧ-инфицированных ПИН и что необходимо учитывать влияние этих инфекций друг на друга, а также взаимодействия между назначаемыми больным лекарственными средствами. Бактериальные инфекции тоже представляют повышенную опасность для ПИН, как и для многих ВИЧ-инфицированных в Африке.

Признать необходимость лечения ПИН — это лишь первый шаг. Дальше нужно наметить план действий. И здесь мнения авторов данной книги разделились. Одни считают, что нужно проводить специальные исследования у ПИН, например рандомизированные клинические испытания методов профилактики и АРТ, а другие выступают за когортные исследования, чтобы воспользоваться уже накопленными знаниями и сделать профилактику и лечение доступными для всех. Иногда встает вопрос, нужны ли новые исследования вообще? Пример — оценка методов профилактики ВИЧ-инфекции у ПИН. Во Франции, например, благодаря широкому доступу к чистым иглам и заместительной терапии метадонотом и бупренорфином новых случаев ВИЧ-инфекции у ПИН уже практически не регистрируют. Резкого снижения заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди ПИН удалось добиться также в Австралии, Великобритании и еще ряде стран. Так нужно ли изучать предэкспозиционную профилактику антиретровирусными средствами у потребителей наркотиков? Или лучше шире использовать те методы, которые у нас уже есть?

Если рассматривать медицинскую помощь, то и тут акцентирование особых потребностей ПИН и призывы к созданию для них специализированных клиник при всей своей правоте могут навести на ложный путь. Как показывает многолетний опыт, нет оснований считать, что у ПИН ВИЧ-инфекция протекает как-то особенно (если не брать сопутствующие инфекции). Мы не отрицаем, что у ПИН могут быть особые потребности в лечении, и что в работе с ними требуется особое внимание к некоторым вопросам. В одной из глав этой книги, например, говорится, что, по данным французского когортного исследования, ПИН, получающие заместительную терапию опиоидами, лучше соблюдают АРТ, чем ПИН, которые заместительной терапии не получают. Безусловно, мы еще не знаем всего, что должны бы знать об особенностях этой категории больных, учитывая новые препараты и схемы терапии. Интерферон α — препарат для лечения гепатита С, обладающий тяжелыми и опасными побочными эффектами, у ПИН может вызвать больше проблем, чем АРТ. По возможности мы должны выявлять медицинские и клинические особенности ПИН, как, например, мы выяснили, что беременным нельзя назначать тот или иной препарат или что при сахарном диабете или печеночной недостаточности те или иные средства не используют.

Эти вопросы имеют не только медицинскую сторону. По опыту известно, как важны оценка качества услуг и выяснение мнения самих ПИН о медицинской помощи и о том, как ее можно улучшить. Например, амстердамское когортное иссле-

дование ясно дало понять — чтобы ПИН участвовали в лечении, нужно им за это платить. Кто-то скажет, что такое поощрение неэтично и что мы не должны давать деньги тем, кто пойдет и потратит их на наркотики. Но что же тогда этично? Позволять людям идти на преступления в поисках денег на героин? Попадать в тюрьму и прекращать лечение? Проводя исследования, в целом мы ставим во главу угла препараты и совсем мало уделяем внимания поведению пациентов и их отношению к лечению.

Вопрос о том, как организовать лечение ВИЧ-инфекции, стоит уже давно. Одни выступают за предоставление АРТ по принципу «всем одинаково», другие считают, что у целевых программ для ПИН больше шансов на успех. Кто прав — говорить пока рано. Одно не вызывает сомнений и отражает единодушное мнение всех авторов этой книги: в потребителях наркотиков нужно видеть полноправных пациентов, а не тех, кого следует изолировать и забыть. Маргинализация и дискриминация в отношении ПИН имеет страшные последствия. Следующие страницы ясно показывают, что проблемы кроются не только в пациентах, но и в равной степени (а может, и в большей!) — в самом подходе, который требует, чтобы все пациенты были одинаковыми. Врачам нужно не обвинять ПИН в том, что они не такие, как все, а проявить более созидательное и заинтересованное отношение к тем, кто от них зависит.

Потребление наркотиков и зависимость от них не исключают успешного лечения ВИЧ-инфекции. Если лечение ориентировано на нужды пациента и подкреплено соответствующей поддержкой, оно может быть успешным и будет успешным, несмотря на потребление наркотиков.

Введение

Мэтт Кертис*

С самого начала инъекционные наркотики играли в истории эпидемии ВИЧ-инфекции решающую роль. В начале 1980-х гг. в США среди первых пострадавших от ВИЧ-инфекции было много людей, делавших себе инъекции героина или кокаина. С распространением ВИЧ инъекционным путем заразились сотни тысяч людей в Северной Америке, Западной Европе и южной части Южной Америки. По разным оценкам, в том числе данным ЮНЭЙДС, на сегодняшний день инъекционным путем заразился каждый десятый ВИЧ-инфицированный, а если исключить страны Африки — почти каждый третий. К началу тысячелетия инъекционные случаи заражения ВИЧ были выявлены в 114 странах, при этом распространенность ВИЧ-инфекции среди ПИН в 25 странах превысила 20%, а еще в 15 странах перевалила за 50% [1]. Взрывной рост эпидемии среди ПИН продолжается в странах бывшего Советского Союза, в Юго-Восточной Азии и в Китае, а также в некоторых районах Индии. В ряде городов стран Африки и Ближнего Востока инъекционный путь передачи ВИЧ также приобретает все большее значение.

Последние успехи в лечении ВИЧ-инфекции привели к значительному снижению смертности и частоты осложнений среди ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, однако порожденный этими успехами оптимизм сдерживается из-за отсутствия равного доступа к лечению [2, 3]. В число тех, кому трудно получить антиретровирусную терапию (АРТ) и у кого поэтому отмечается высокая частота осложнений и смертность от ВИЧ/СПИДа, входят и потребители наркотиков [4]. Установлено, что в одних и тех же обстоятельствах потребители наркотиков получают

*Мэтт Кертис — руководитель Международной программы снижения вреда при Институте «Открытое общество».

АРТ реже, чем другие ВИЧ-инфицированные [5—8], поэтому частота осложнений СПИДа и смертность у них выше [9]. Действительность такова, что потребление наркотиков и наркотическая зависимость часто служат причиной отказа в лечении и помощи тем, кто в них нуждается. В предисловии к этой книге Мишель Казачкин и Юп Ланге отметили, что тому есть несколько причин: недостаточная подготовка медработников, ошибочные клинические критерии исключения, сопутствующие заболевания у многих больных и социальные барьеры, такие, как дискриминация, криминализация и бедность. В то же время в точности известно, что потребление наркотиков и зависимость от них не исключают успеха лечения ни с точки зрения способности соблюдать схему терапии, ни с точки зрения подавления репликации вируса.

Несмотря на важные пробелы в исследованиях и нерешенные споры о некоторых вмешательствах, трагедия инъекционной эпидемии ВИЧ-инфекции уже многому научила нас в вопросе о том, как лучше лечить ВИЧ-инфекцию у потребителей наркотиков. Медицина уже продвинулась далеко вперед в изучении естественного течения ВИЧ-инфекции, взаимного влияния ВИЧ и других распространенных у ПИН заболеваний, влияния социальных, поведенческих и внешних условий, лекарственных взаимодействий и многого другого. Если лечение ориентировано на нужды пациента и подкреплено соответствующей поддержкой, оно может быть успешным и будет успешным, даже несмотря на потребление наркотиков.

Авторы этой книги попытались найти ответ на главный вопрос: что должны сделать, вооружившись данными исследований и клиническим опытом, медицинские работники, руководители и организаторы здравоохранения, а также правозащитники, чтобы наиболее эффективно предоставлять лечение ВИЧ-инфекции и другую медицинскую помощь людям, потреблявшим или потребляющим наркотики? В то время как международное сообщество ставит перед собой цель сделать помощь и лечение при ВИЧ-инфекции доступными для всех, мы преследуем цель приблизить лечение к наиболее уязвимым группам ВИЧ-инфицированных.

Эта книга продолжает и развивает тему, поднятую в докладе «Ломая преграды», опубликованном Институтом «Открытое общество» в 2004 г. В докладе сообщалось о положительном опыте и стратегических преобразованиях в области доступа к лечению для потребителей наркотиков в ряде городов и стран. Хотя в докладе приводились примеры успешного лечения, он освещал не клинические и научные вопросы, а в основном общественную политику в области доступа потребителей наркотиков к лечению ВИЧ-инфекции. Кроме того, в докладе рассматривалось только лечение ВИЧ-инфекции, а такие темы, как лечение гепатита С, алкоголизм, потребление инъекционных и неинъекционных наркотиков в нем не обсуждались.

Особенность данной книги в том, что она содержит информацию о лечении не только ВИЧ-инфекции, но и туберкулеза, гепатита С и еще ряда распространенных среди ПИН заболеваний. Большинство глав отличаются научным подходом и рецензированы специалистами. В нескольких коротких главах рассматриваются практический опыт и политические стороны ряда важных проблем. Книга содержит три раздела, охватывающих основные вопросы организации лечения ВИЧ-инфекции у потребителей наркотиков. Отдельный раздел посвящен этике и клиниче-

ским испытаниям в области профилактики и лечения ВИЧ-инфекции, а также перспективам исследований с участием потребителей наркотиков.

Краткое содержание книги

В первом разделе рассматриваются методы организации лечения у потребителей наркотиков, особое внимание уделяется соблюдению режима АРТ. Патриция Карриери и Бруно Спир открывают тему с выяснения факторов, влияющих на приверженность лечению как среди населения в целом, так и среди потребителей наркотиков, и предлагают проверенные практикой методы улучшения этого показателя у ПИН. Авторы делятся наблюдением, что «приверженность лечению — это динамический процесс» и предвзятое отношение, преобладающее среди медицинских работников и подразумевающее, что все потребители наркотиков плохо соблюдают назначения, в работе с пациентами пользы не приносит. Обсуждается важность объединения АРТ с заместительной терапией опиоидами, другими видами медикаментозного лечения, а также с психиатрической помощью и взаимоподдержкой. Кроме того, подчеркивается, что по возможности препараты следует принимать под непосредственным наблюдением медработников. Помощь ВИЧ-инфицированным потребителям наркотиков должна включать все эти элементы.

Учитывая озабоченность недостаточной приверженностью ПИН лечению и, в особенности, преимущества, которые дает объединение АРТ и заместительной терапии опиоидами, Дуг Брюс и Фредерик Олтис рассматривают успешные модели контролируемой амбулаторной антиретровирусной терапии — КААРТ (прием антиретровирусных препаратов под непосредственным контролем медицинских работников). Авторы считают, что при гибком и доброжелательном подходе «КААРТ будет одним из самых эффективных видов помощи ВИЧ-инфицированным ПИН». В сочетании с просветительной работой, наркологическим лечением и другими медицинскими услугами КААРТ может значительно повысить приверженность лечению у пациентов с наркотической зависимостью и психическими заболеваниями.

Продолжая тему КААРТ, Ральф Юргенс рассматривает лечение ВИЧ-инфекции в тюрьмах, а также поднимает ряд вопросов о доступе к лечению у заключенных, неравенстве помощи в тюрьмах и в обществе, а также о продолжении помощи после выхода на свободу. Хотя предоставление АРТ в тюрьмах сопряжено с трудностями, исследования показывают, что эти трудности можно преодолеть и что распространенность ВИЧ-инфекции у заключенных требует активных действий. В частности, автор отмечает, что добровольное тестирование на ВИЧ и лечение должны быть доступны заключенным от первого до последнего дня пребывания в тюрьме и что передача этих мер в ведение здравоохранения (а не тюремной администрации) сослужит большую пользу.

Как мы уже говорили, растущее (хотя по-прежнему позорно низкое) международное и национальное финансирование позволило расширить доступ к лечению ВИЧ-инфекции во многих развивающихся странах, где ВИЧ распространяется

преимущественно инъекционным путем. Одна из таких стран — Россия, в которой в 2005 г. группа неправительственных организаций начала комплексную программу профилактики и лечения ВИЧ-инфекции ГЛОБУС. Алексей Бобрик, Валерия Летьгина и Наталия Васильева подводят итоги первого года программы, охватившей большинство пациентов, потреблявших инъекционные наркотики. Анализируя накопленный опыт, авторы отмечают, что активная разъяснительная работа по вопросам лечения, консультативная работа с участием самих ПИН и другие способы поддержки в медицинских учреждениях позволили удержать 95% пациентов в течение первых 8 мес лечения. Однако эффективному лечению в России еще мешает множество препятствий, в том числе узкоспециализированная система медицинской помощи, которая затрудняет лечение сопутствующих заболеваний, отсрочка АРТ «до последнего» из-за нехватки антиретровирусных препаратов, а также незаконность заместительной терапии опиоидами.

Шона Шоннинг и Александра Волгина описывают историю одной пациентки, Иры, жительницы Санкт-Петербурга. В истории рассказывается, как Ира пристрастилась к алкоголю и героину, как это повлияло на оказание ей медицинской помощи, как она стала консультантом по лечению и стала обучать других ПИН. Хотя Ира продолжает употреблять героин и алкоголь, ей удается сохранять приверженность АРТ и поддерживать здоровье. Используя собственный опыт, Ира помогает таким, как она.

«Основные сопутствующие инфекции» — второй раздел книги — посвящена гепатиту С, туберкулезу и еще ряду часто встречающихся у ПИН опасных инфекций. Распространенность гепатита С у ПИН очень высока, а у ВИЧ-инфицированных ПИН в особенности (нередко она достигает 50—95%) [10]. Туберкулез, хотя и не связан напрямую с потреблением наркотиков, часто встречается у ВИЧ-инфицированных, а ПИН представляют группу риска по туберкулезу в связи с бездомностью, тюремным заключением и другими факторами. В Украине от туберкулеза умирают 50% ВИЧ-инфицированных, столь же мрачная картина и во многих других странах. Распространенность ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом в Камбодже, Таиланде, Бирме, некоторых районах Индии и Украины, а также в ряде других стран, где ВИЧ распространяется преимущественно инъекционным путем, превышает 10% [11]. И туберкулез, и гепатит С угрожают жизни, влияют на течение и лечение ВИЧ-инфекции и ограничивают возможности АРТ из-за лекарственных взаимодействий и других факторов.

Раздел начинается с исследования естественного течения смешанной инфекции — ВИЧ-инфекции и гепатита С, проведенного Гейлом Мэттьюзом и Грегори Дором. Признавая сложность такого рода исследований, авторы утверждают, что ВИЧ, без сомнений, ускоряет прогрессирование гепатита С и что это имеет первостепенное значение для всех программ лечения пациентов, заразившихся ВИЧ при употреблении инъекционных наркотиков. Влияет ли гепатит С на течение ВИЧ-инфекции, пока сказать трудно, однако, по некоторым данным, у больных гепатитом С на фоне АРТ число лимфоцитов CD4 может восстанавливаться медленнее. Важный вывод, который сделали авторы, заключается в том, что у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С, в том числе у ПИН, АРТ снижает вирус-

ную нагрузку, повышает число лимфоцитов CD4 и замедляет темпы поражения печени.

Глава, написанная Линн Тейлор, Бет Шварццпфель и Пьером Големом, посвящена методам профилактики и лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных. В ней рассматриваются клинические модели, в которых лечение гепатита С служит дополнением к помощи при ВИЧ-инфекции. Учитывая, что «потребителей инъекционных наркотиков, зараженных и ВИЧ, и гепатитом С, в мире очень много», авторы приходят к выводу, что «вопрос состоит не в том, лечить ли у таких больных гепатит С, а в том, как сделать лечение наиболее эффективным». Профилактика дальнейшей передачи вируса гепатита С и замедление прогрессирования гепатита с помощью таких мер, как сокращение потребления алкоголя и вакцинация против гепатитов А и В, крайне важны. Лечение, даже если оно зачастую бывает трудным, значительно эффективнее при комплексном подходе, направленном одновременно и на ВИЧ-инфекцию.

В завершение раздела Филипп Дю Крос и Адиба Камарулзаман рассматривают туберкулез в контексте ВИЧ-инфекции, останавливаясь на вопросах диагностики и лечения. Авторы отмечают, что у ВИЧ-инфицированных из-за иммунодефицита снижена точность некоторых методов диагностики туберкулеза и повышена частота внелегочного туберкулеза. Лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных тоже сопряжено с рядом трудностей. Во-первых, больному приходится принимать много таблеток, что усложняет соблюдение схемы лечения и повышает риск лекарственных взаимодействий. Из-за этого иногда приходится откладывать АРТ на время лечения туберкулеза. Во-вторых, некоторые противотуберкулезные средства взаимодействуют с препаратами для заместительной терапии наркотической зависимости, а некоторые — гепатотоксичны и не могут использоваться при гепатите С.

Третий раздел книги — «Наркотики, алкоголь и антиретровирусные средства» — обобщает данные о клинически важных взаимодействиях антиретровирусных средств с алкоголем, наркотиками и препаратами для заместительной терапии наркотической зависимости. Глава, написанная Элис Лин-инь Ценг и Тони Антониу, содержит исчерпывающий обзор лекарственных взаимодействий. Хотя немалая доля этой информации почерпнута из исследований *in vitro*, сообщений о клинических случаях и экспериментов на животных (что говорит о срочной необходимости клинических исследований), приведенные данные будут полезны для врачей. Во многих случаях нежелательных лекарственных взаимодействий можно избежать. Однако авторы отмечают, что «учитывая рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди потребителей наркотиков и все более широкое применение комбинированной антиретровирусной терапии, нельзя недооценивать возможность опасных взаимодействий между антиретровирусными препаратами и наркотиками». Авторы рекомендуют собирать подробный лекарственный анамнез у всех пациентов и тщательно выяснять сведения об употреблении наркотиков, делая это конфиденциально, доброжелательно и без осуждения. В конечном счете в связи с многочисленностью взаимодействий наркотиков с комбинированной АРТ с медицинской точки зрения лучше искать пути к сокращению потребления наркотиков и отказу от них, чем менять схему лечения ВИЧ-инфекции.

Продолжая тему исследований, Мауро Гварньери и Трейси Сван пишут, что производители антиретровирусных средств не предоставили врачам и пациентам информации о взаимодействиях этих препаратов с наркотиками и не провели соответствующих испытаний. В результате «сотни ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков вынуждены изо дня в день проводить эксперименты на себе без всякого контроля». Направления предстоящей работы четко сформулированы в опубликованных Национальным институтом наркологии США «Рекомендациях о дальнейших исследованиях». Авторы призывают регулирующие органы США и Европы добиться в интересах пациентов предоставления полной информации о взаимодействиях лекарственных средств с наркотиками.

Джон Левинсон и Джей Добкин описывают влияние алкоголя и злоупотребления им на ВИЧ-инфекцию и ее лечение. Многие потребители наркотиков злоупотребляют алкоголем, однако этот факт часто недооценивается. Между тем риск алкоголизма на протяжении жизни у потребителей наркотиков на 10% выше, чем у многих других групп населения. Авторы пишут, что у ВИЧ-инфицированных ПИН, особенно у женщин, употребление алкоголя ускоряет прогрессирование гепатита С и развитие печеночной недостаточности. Кроме того, употребление большого количества алкоголя снижает эффективность интерферона и, соответственно, лечения гепатита С. Кроме того, авторы анализируют связь между злоупотреблением алкоголем и низкой приверженностью АРТ, и рассматривают методы лечения алкогольной зависимости.

Последний раздел книги — «Этика, клинические исследования и потребители наркотиков» — посвящен противоречиям между необходимостью новых исследований в интересах ПИН и необходимостью защиты прав человека в исследовательских программах с участием этой уязвимой и ущемленной группы населения. Авторы ищут ответы на два вопроса: как организовать исследования, чтобы они были этически безупречными и при этом научно и финансово приемлемыми? Как пациенты и их правозащитники могут наилучшим образом отстаивать свои интересы, общаясь с исследователями и организаторами?

Константин Леженцев, Мауро Гварньери и Дэниел Реймонд в своей главе анализируют тот факт, что потребители наркотиков исключаются из клинических испытаний антиретровирусных препаратов. Из-за этого врачи и потребляющие наркотики пациенты зачастую не имеют точной информации о лечении. Авторы утверждают, что уже проведены исследования, позволяющие разработать клинические рекомендации по АРТ в соответствии с потребностями ПИН. По их словам, эти исследования — «убедительный аргумент в пользу более широкого привлечения потребителей наркотиков к участию в клинических исследованиях ВИЧ-инфекции, что позволит точнее определить относительные пользу и вред лечения у этой категории больных». Кроме того, исключение активных потребителей наркотиков из клинических испытаний «поощряет лечащих врачей не назначать таким больным антиретровирусные препараты».

В следующей главе Карин Каплан рассматривает недавние споры вокруг исследования профилактики тенофовиром в Таиланде. Признавая это исследование важным и способным в будущем спасти кому-то жизнь, автор пишет, что исследо-

ватели и финансирующие организации тем не менее не должны выходить за этические рамки и обязаны предоставить ПИН, участвующим в этом плацебо-контролируемом исследовании, полный набор мер профилактики ВИЧ-инфекции. Авторы пишут об усилиях Тайской сети потребителей наркотиков и других заинтересованных организаций по конструктивному привлечению исследователей и разрешению опасений, возникших в обществе в связи с несоблюдением медицинской этики в отношении участников исследования.

В последней главе Крис Бейрер продолжает дискуссию, внимательно изучая соответствие испытаний профилактики ВИЧ-инфекции нормам исследовательской этики в условиях низкой доступности стандартных профилактических услуг, в первую очередь таких, как предоставление ПИН стерильных шприцев. Основная проблема, пишет автор, заключается в том, что в исследованиях с участием ПИН возникают «этические проблемы, когда речь идет о предоставлении научно обоснованных профилактических услуг, которые вызывают возражения политиков», а «в странах, где часто нарушаются права ПИН, исследователи сталкиваются с проблемой защиты прав человека». Поскольку научные и политические требования сегодня таковы, что испытания вакцины против ВИЧ у ПИН могут проводиться только в условиях высокой заболеваемости ВИЧ-инфекцией, автор предлагает тактику «искусных средств», предполагающую совместное разрешение споров между финансирующими организаторами, исследователями и правозащитниками и поиск решений, устраивающих все заинтересованные стороны.

Всеобъемлющая помощь потребителям наркотиков: первоочередные задачи

Несмотря на старания охватить все главные вопросы, касающиеся лечения ВИЧ-инфекции и потребления наркотиков, ряд важных тем в этой книге остались незатронутыми. Одна из них — психические заболевания, которые способны ухудшать соблюдение схемы АРТ, угрожать конфиденциальности лечения, физическому и социальному благополучию. В результате такие больные могут сами прекращать лечение ВИЧ-инфекции. Во многих странах активным ПИН и тем, кто получает заместительную терапию опиоидами, не предоставляется достаточная паллиативная помощь и обезболивание, особенно если концепция паллиативной помощи не разработана. Избавлению таких больных от страданий мешают также общественное осуждение и дискриминация, отсутствие элементарных знаний о лечении боли у ПИН и страх врачей вызвать ятрогенную наркотическую зависимость. Кроме того, большое внимание следует уделять качеству лечения наркотической зависимости, новым исследованиям заместительной терапии при злоупотреблении психостимуляторами [12] и мерам снижения вреда у потребителей психостимуляторов, составляющих немалую часть ПИН. Наконец, лечение нередко усложняется из-за распространенных у ПИН инфекционных осложнений (в частности, абсцессов, эндокардита) и передозировки наркотиков.

Все это свидетельствует о необходимости объединить лечение ВИЧ-инфекции, наркологическое лечение и первичную медицинскую помощь со службами снижения вреда — либо путем предоставления всех услуг в одном месте, либо путем координации помощи и выдачи необходимых направлений. Программы снижения вреда непосредственно помогают в лечении ВИЧ-инфекции путем патронажной работы с пациентами, координации помощи и просветительной работы в обществе. Многие программы снижения вреда также оказывают помощь в кризисных ситуациях, предоставляя жилье, питание и медицинскую помощь и тем самым поддерживая долгосрочные мероприятия, такие, как АРТ и наркологическое лечение. Некоторые страны, где ВИЧ распространяется преимущественно инъекционным путем, добились благодаря таким программам больших успехов. В первую очередь это касается Бразилии, в которой эти программы уже много лет служат частью системы лечения ВИЧ-инфекции [13]. В других странах, в частности в Украине и России, сегодня идет работа над объединением служб лечения ВИЧ-инфекции и служб снижения вреда в рамках новых программ, поддерживаемых Глобальным Фондом.

Хотя эта книга посвящена медицинским вопросам, очень важно, чтобы работники здравоохранения не упускали из виду политические аспекты. Любое обсуждение потребления наркотиков и ответных мер неизбежно приобретает политическую окраску. Во многих главах этой книги упоминается о том, что в обществе принято смотреть на потребителей наркотиков как на преступников, на людей, не заслуживающих доброго отношения и не имеющих права на медицинскую помощь. Множество условий мешают потребителям наркотиков получать медицинскую помощь — в том числе отсутствие нормального жилья, работы, доступа к медикаментам и психиатрической помощи, страх ареста. Все это отражает политику, закрепленную законодательно. Если мы хотим, чтобы обещание всеобщего доступа к лечению ВИЧ-инфекции и другим важнейшим видам лечения стало реальностью, необходимо уделять особое внимание переплетению политики и здравоохранения.

Вынесенные уроки

Учитывая изложенные в этой книге факты и проявляя особое внимание к развивающимся странам, в которых сегодня происходит большинство случаев инъекционного заражения ВИЧ, авторы предлагают следующие рекомендации по преодолению трудностей, связанных с организацией лечения у потребителей наркотиков.

- **Сделать лечение и помощь доступными для всех.** Хотя потребление наркотиков затрудняет лечение ВИЧ-инфекции, эти трудности можно преодолеть. Потребление наркотиков само по себе не является законным основанием для отказа в лечении и помощи и не говорит о том, что лечение будет неудачным. Потребление наркотиков — это медицинская проблема и не более. Дискриминации (неважно, основана ли она на культуре или на политике) не должно быть места в

медицине. Заведомый отказ в лечении из-за потребления наркотиков должен быть исключен. Протоколы лечения должны содержать подробные указания в отношении потребителей наркотиков, а медицинский персонал должен пройти обучение по вопросам потребления наркотиков и наркозависимости, распространенных у ПИН сопутствующих инфекций и возможных лекарственных взаимодействий.

- **Создать гибкие службы поддержки лечения.** Существует множество эффективных и недорогих способов повышения приверженности АРТ и лечению в целом, применимых для пациентов с наркотической зависимостью и сопутствующими заболеваниями. Программы лечения ВИЧ-инфекции помимо медикаментозной терапии должны включать организацию групп взаимопомощи, обучение по принципу «равный равному», защиту интересов пациентов, координацию помощи и социальную поддержку. Очень важно, чтобы люди, потребляющие наркотики, принимали заметное участие в разработке, проведении и оценке таких программ. Если бедность, бездомность, психические заболевания и другие условия мешают пациентам отвечать за свое лечение, должны предусматриваться программы КААРТ. Однако такие программы должны сохранять гибкость, чтобы выявлять перемены в поведении пациента в отношении наркотиков и реагировать на эти перемены; если поведение меняется к лучшему, пациенту можно предоставить большую свободу в лечении.
- **Предоставлять заместительную терапию по потребности.** Учитывая повсеместную распространенность наркопотребления и алкоголизма, все страны (и в особенности страны, где ВИЧ распространяется преимущественно инъекционным путем) должны быстро расширять доступ к наиболее эффективным видам наркологического лечения. При опиоидной зависимости самый эффективный метод — заместительная терапия, в частности метадон или бупренорфином. Законы, запрещающие применение этих препаратов для лечения наркозависимости, должны быть отменены, а правительства должны принять благоприятствующие протоколы лечения для таких пациентов и обеспечить адекватную подготовку медицинских работников. В рамках программ заместительной терапии по запросу должен предоставляться весь набор медикаментозной и немедикаментозной терапии наркотической и алкогольной зависимости, а также лечение ВИЧ-инфекции — на месте или по направлению.
- **Объединить медицинскую помощь с другими видами помощи.** Многие страны не используют имеющихся ресурсов здравоохранения для лечения ВИЧ-инфекции и поддержки потребителей наркотиков. Первоочередной задачей должно быть объединение лечения ВИЧ-инфекции с лечением туберкулеза, гепатита и других инфекций, психиатрической помощью, заместительной терапией опиоидами, услугами по снижению вреда. Ставя задачу сделать лечение ВИЧ-инфекции как можно доступнее, организаторы здравоохранения должны стремиться как можно теснее объединить его с первичной медицин-

ской помощью. Согласование лечения ВИЧ-инфекции с мероприятиями по снижению вреда позволит улучшить качество и лечения, и профилактики ВИЧ-инфекции, в частности, благодаря патронажной работе, организации групп взаимоподдержки и обучения по принципу «равный равному», координации помощи, программам антиретровирусной терапии и другим мероприятиям.

- **Сделать лечение вирусных гепатитов частью помощи при ВИЧ-инфекции.** Лечение гепатитов В и С следует уделять больше внимания. По оценкам, ими больны 200 млн человек [14], а среди ПИН распространенность этих инфекций порой достигает 90% [15]. В любом случае обследование на вирусные гепатиты должно проводиться при выявлении ВИЧ-инфекции и регулярно в дальнейшем в ходе ее лечения. Планируя лечение ВИЧ-инфекции, особое внимание нужно уделять сохранению функции печени. Всех ПИН следует вакцинировать против гепатита В и предпринимать все возможные меры для снижения риска прогрессирования гепатита С. По возможности лечение гепатитов В и С следует подбирать с учетом стадии ВИЧ-инфекции, психического здоровья и других факторов. Учитывая повсеместную распространенность вирусных гепатитов, в первую очередь необходимо снизить цены на препараты для их лечения, а также лицензировать эти препараты во всех странах, в которых это еще не сделано.
- **Гарантировать доступ к лечению ВИЧ-инфекции для заключенных.** Из-за того что потребление наркотиков преследуется по закону, сотни тысяч ПИН оказались в заключении. К тому же потребление наркотиков и половые контакты имеют место во всех тюрьмах. Поэтому распространенность ВИЧ-инфекции там высока, причем часто она гораздо выше, чем в обществе в целом. Тем не менее заключенные часто не имеют доступа ни к лечению ВИЧ-инфекции, ни к другим видам медицинской помощи. Правительства должны гарантировать, чтобы эти услуги предоставлялись заключенным в том же объеме, в котором они предоставляются в обществе, и чтобы управление медицинской помощью исходило от медицинских, а не от исправительных организаций. Нет оснований полагать, что у заключенных результаты лечения хуже. В тюрьмах ВИЧ-инфицированные не должны подвергаться изоляции, медицинская помощь должна быть организована таким образом, чтобы соблюдались конфиденциальность и права человека. Наконец, находясь в заключении, ПИН часто вынуждены прекращать лечение ВИЧ-инфекции [16], поэтому необходимо обеспечить преемственность лечения.
- **Распространять информацию о лекарственных взаимодействиях и содействовать новым исследованиям.** Взаимодействия между антиретровирусными препаратами, наркотиками и опиоидами для заместительной терапии представляют большую опасность для тех, кто принимает эти препараты. Из-за таких взаимодействий может снижаться эффективность лечения. Медицинские работ-

ники и пациенты должны знать наиболее частые взаимодействия, особенно те, в которые вступают ингибиторы протеазы ВИЧ и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, так как эти препараты влияют на активность ферментов, участвующих в метаболизме многих наркотиков. Подробная информация о взаимодействиях должна содержаться в инструкциях к препаратам. Чтобы повысить безопасность АРТ для всех пациентов и ПИН в частности, необходимо тщательно изучать лекарственные взаимодействия в клинических исследованиях.

- **Содействовать проведению добровольного консультирования и тестирования на ВИЧ в сообществах ПИН.** Во многих странах, где ВИЧ распространяется преимущественно инъекционным путем, существует огромное несоответствие между зарегистрированным и предполагаемым числом ВИЧ-инфицированных. Хотя об этом известно уже давно, некоторые страны, в частности Россия, даже сворачивают тестирование перед лицом взрывного роста эпидемии. Органы общественного здравоохранения должны обеспечить добровольное тестирование на ВИЧ, ориентированное на ПИН и другие группы риска, предлагать им уважительное консультирование и гарантировать анонимность. Планируя расширять доступ к АРТ в развивающихся странах, первый шаг, который нужно сделать, — обеспечить людям простой доступ к тестированию. Это необходимое условие для переориентации лечения с экстренных вмешательств на поздних стадиях болезни на лечение хронического заболевания. В то же время необходимо прекратить политику преследования потребителей наркотиков и публичного объявления их ВИЧ-статуса.
- **Обеспечить участие потребителей наркотиков в разработке и проведении лечебных и исследовательских программ.** Основной принцип добросовестной медицинской практики заключается в том, что пациенты должны принимать информированное участие в принятии решений о своем лечении и здоровье. На уровне общества консультации экспертов с представителями интересов потребителей наркотиков позволяют сделать лечебные программы более открытыми и более успешными. В различных условиях было показано, что, привлекая потребителей наркотиков к проведению программ, можно охватить больше представителей группы самого высокого риска по неблагоприятным прогнозам для здоровья [17—19]. Необходима общественная оценка организации клинических исследований. Нужно привлечь, обучить и наделить полномочиями для участия в разработке и проведении программ лечения ВИЧ-инфекции консультантов из числа ПИН, защитников прав пациентов и патронажных работников. Клинические испытания методов профилактики и лечения ВИЧ-инфекции с участием потребителей наркотиков должны отвечать духу и букве Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Кроме того, клинические исследования должны быть предметом обязательной общественной этической экспертизы и проводиться на основе постоянного сотрудничества между сообществами и исследователями.

1. Организация лечения потребителей наркотиков и приверженность лечению

Приверженность высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и результаты лечения у потребителей наркотиков вполне сравнимы с таковыми у остальных ВИЧ-инфицированных при условии, что лечение проводят непрерывно, под наблюдением опытного персонала и при соответствующей поддержке. Поэтому употребление наркотиков не может служить веским основанием для отказа в доступе к ВААРТ.

Приверженность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков: роль психологических факторов и заместительной терапии

Патриция Карриери и Бруно Спир*

Введение

В настоящее время примерно 10% всех новых случаев инфицирования ВИЧ в мире связано с употреблением инъекционных наркотиков. Именно этой причиной в значительной степени обусловлены недавние вспышки эпидемии ВИЧ-инфекции в Восточной Европе и Центральной Азии. В Восточной Европе самыми крупными и распространенными были вспышки в некоторых странах бывшего Советского Союза — Эстонии, России и Украине. Распространенность ВИЧ-инфекции, связанной с употреблением инъекционных наркотиков, резко возросла также в Китае, Индонезии, Иране, Мьянме, в Северной Африке, южной части Латинской Америки и во Вьетнаме. Эпидемии среди потребителей инъекцион-

*Патриция Карриери — эпидемиолог, Национальный институт здравоохранения и медицинских исследований, Марсель, Франция.

Бруно Спир — терапевт, вирусолог, Национальный институт здравоохранения и медицинских исследований, Марсель, Франция.

ных наркотиков (ПИН) отличаются взрывным характером. Это подтверждается некоторыми исследованиями, показавшими, что в последние годы распространенность ВИЧ-инфекции среди этой категории лиц значительно возросла [1]. Кроме того, во многих странах Восточной Европы и бывшего Советского Союза — например, в России [2] — ВИЧ-инфекция быстро распространяется от ПИН к лицам с гетеросексуальной ориентацией (через так называемые «промежуточные группы», например секс работников) и к детям (путем вертикальной передачи).

Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) была впервые применена в 1996 г. в западных странах. Она коренным образом изменила течение ВИЧ-инфекции, резко снизив частоту оппортунистических инфекций и смертность. Однако ВААРТ успешна только при строгом соблюдении режима лечения, которое должно продолжаться пожизненно. Кроме того, ВААРТ часто сопровождается многочисленными побочными эффектами, что снижает качество жизни [10].

До внедрения ВААРТ большинство долгосрочных исследований с участием ВИЧ-инфицированных не выявили различий в прогрессировании ВИЧ-инфекции до СПИДа и смертельного исхода между теми, кто употребляет наркотики (в том числе инъекционные), и теми, кто не употребляет. В настоящее время доказательств более быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции у ПИН по-прежнему нет. Семилетнее исследование Rompalo et al. с участием 640 женщин [11] не выявило различий в прогрессировании заболевания между женщинами, употреблявшими инъекционные наркотики в прошлом, употреблявшими их во время исследования и вообще не употреблявшими наркотиков. В другом исследовании [12] различия в прогрессировании болезни между инфицированными ВИЧ в результате инъекций наркотиков и другими ВИЧ-инфицированными если и были отмечены, то скорее объяснялись более высокой распространенностью сопутствующих заболеваний (например, гепатита), недостаточной приверженностью схеме лечения или поздним началом ВААРТ среди ПИН.

Доступность ВААРТ потребителям инъекционных наркотиков

Доступ активных ПИН к ВААРТ нередко ограничен, особенно на ранней стадии ВИЧ-инфекции [13]. В одних случаях задержка лечения бывает обусловлена в основном сомнениями врача в том, сможет ли ВИЧ-инфицированный ПИН придерживаться схемы лечения, в других — особыми рекомендациями по лечению, в соответствии с которыми ВААРТ следует начинать только вместе с лечением опиоидной зависимости [14]. Почему потребители наркотиков отказываются от приема антиретровирусных препаратов, и вызвано ли это страхом перед возможным взаимодействием препаратов с наркотиками и алкоголем, до конца не ясно. При одинаково доступном лечении, вирусная нагрузка у ПИН реже снижается до неопределяемого уровня, что указывает на существование иных препятствий к успешному лечению. Неопределяемая вирусная нагрузка в течение длительного времени столь же благоприятно для ПИН, как и для других ВИЧ-инфицированных [15].

Приверженность лечению и прогрессирование ВИЧ-инфекции

До внедрения ВААРТ социально-поведенческие исследования в основном сосредотачивались на таких факторах риска заражения ВИЧ, как употребление инъекционных наркотиков и особенности половой жизни. С появлением ВААРТ внимание исследователей переключилось на другие социально-поведенческие проблемы, важнейшая из которых — приверженность лечению.

Приверженность лечению имеет ключевое значение, так как несоблюдение врачебных назначений может привести к неэффективности терапии, возникновению лекарственной устойчивости. Последняя, в свою очередь, ведет к пересмотру схемы лечения и сужению выбора препаратов. Недостаточная приверженность лечению способствует прогрессированию ВИЧ-инфекции [16—18] и увеличению смертности [19]. Более того, особенно важно строго соблюдать схему ВААРТ в первые 4—6 мес лечения, так как от этого зависит долгосрочный иммунологический и вирусологический ответ. Умеренные отклонения от схемы лечения (соблюдение на 88—99%) по истечении 6 мес (поддерживающая фаза лечения) в меньшей степени сказываются на подавлении репликации вируса [20].

Возможность развития лекарственной устойчивости в результате несоблюдения врачебных назначений часто используют в качестве довода для отказа ПИН в лечении. Действительно, с внедрением ВААРТ стало распространяться мнение, что недостаточная приверженность лечению — главная причина возникновения у вируса лекарственной устойчивости [3, 4]. На самом деле приверженность лечению — не самоцель, главное — подавить репликацию вируса. Среди больных, у которых с помощью ВААРТ не удалось полностью подавить репликацию вируса, вероятность развития лекарственной устойчивости была выше у лиц с относительно высокой, но не идеальной приверженностью (около 80—95%) по сравнению с теми, кто строго (более чем на 95%) соблюдал предписания или очень плохо соблюдал схему лечения [5, 6, 7]. Несмотря на то, что у больных, не соблюдающих схему лечения, риск появления устойчивых штаммов ВИЧ низок, то вероятность того, что подавить репликацию вируса не удастся высока. Врачам следует стремиться к достижению практически стопроцентной приверженности у всех больных, независимо от того, употребляют они наркотики или нет, поскольку это единственно надежный путь подавить репликацию вируса и снизить риск лекарственной устойчивости.

В силу вышесказанного важно определить факторы, позволяющие прогнозировать степень приверженности лечению у ПИН. Это необходимо не только специалистам по ВИЧ-инфекции, но и другим специалистам, работающим с ВИЧ-инфицированными ПИН. Публикаций на эту тему очень много, но если воспользоваться видоизмененной классификацией Iskovics [21], можно выделить следующие факторы.

- Факторы, оцениваемые до лечения: возраст, пол, употребление наркотиков, в том числе инъекционных, на момент обследования, длительность употребления наркотиков, заместительная терапия опиоидной зависимости, злоупотребление алкоголем или другими субстанциями.

- Психосоциальные факторы: взаимоотношения между больным и врачом, депрессия, тревога, социальная поддержка, готовность больного соблюдать врачебные назначения и оценка собственной внешности.
- Опыт, пережитый больным во время лечения: побочные эффекты, изменения в употреблении наркотиков или алкоголя, тюремное заключение.
- Особенности лечения: сложность схемы приема препаратов, количество таблеток, частота их приема, рекомендуемый режим питания, сочетание препаратов, устранение побочных эффектов.

Факторы, влияющие на приверженность лечению среди ВИЧ-инфицированных

Сообщалось, что при высоком социальном статусе (высокие доходы и уровень образования, отсутствие наркотической зависимости, хорошие жилищные условия и т. д.) больные строже соблюдают схему АРТ [22—25]. Считается, что у мужчин и у женщин факторы, влияющие на приверженность лечению, несколько различаются [26]. Среди психосоциальных факторов высокая степень приверженности лечению в значительной мере обеспечивается такими аспектами взаимоотношений между больным и врачом, как уверенность в компетентности врача, высокая степень взаимного доверия и открытости, участие больного в принятии решений [27, 28]. Улучшение отношений между врачом и больным повышает приверженность лечению. Таким образом, приверженность лечению — труднопредсказуемый динамический показатель, который со временем может существенно меняться [29, 30].

Тем не менее среди медицинских работников до сих пор преобладает «прогностический» подход к выявлению дисциплинированных больных. Такой подход выражается либо тем или иным вмешательством, направленным на «коррекцию» поведения пациентов, либо — в отдельных случаях — поиском оправдания для отказа в лечении. Альтернативный, «эмпатический», подход, наоборот, заключается в поддержке всех больных, получающих ВААРТ. В этом случае основным фактором, определяющим приверженность лечению, считается собственный опыт больного. Используя данные когортного исследования ингибиторов протеазы ВИЧ (APROCO, Anti-proteases cohort), мы изучили прогнозирование приверженности лечению и выявление недисциплинированных пациентов на основе простых социально-демографических характеристик. Из факторов, влияющих на дисциплинированность больных при длительном лечении, факторов, оцениваемых до лечения, а также из пережитого опыта наиболее информативными оказались оцениваемые самим больным побочные эффекты, психосоциальные факторы (депрессия, поддержка), потребление наркотиков и мнение больного об эффективности терапии [30]. Влияние побочных эффектов на приверженность лечению подтверждено целым рядом исследований [31, 32]. В другой работе, основанной на данных когортного исследования APROCO, продемонстрирована связь между несоблюдением схемы АРТ и изменениями внешности (жалобы на липодистрофию) [33].

Еще один способ оценить приверженность лечению — понять, что ждет больной от АРТ. Больные, чьи изначальные сомнения в успехе ВААРТ подтвердились, а также те, у кого негативная оценка ВААРТ сформировалась в первые месяцы лечения, более склонны к нарушению его схемы. И наоборот, больные, у которых сложилось положительное мнение о ВААРТ в ходе лечения, как правило, столь же привержены ей, как и те, чьи ожидания оправдались [31]. Эти данные нашли существенное подтверждение в ходе других исследований, установивших, что уверенность в себе и в благоприятном исходе лечения — важнейшие факторы, определяющие приверженность лечению [34]. Вера больного в успех ВААРТ, по данным Kerr et al. [35], позволяет предположить высокую приверженность лечению, тогда как сомнения в благоприятном исходе терапии сопровождаются несоблюдением ее схемы.

Депрессия тоже может существенно влиять на приверженность ВААРТ. Результаты некоторых исследований указывают на связь между депрессией и недостаточной дисциплинированностью ВИЧ-инфицированных [31, 37], а также на возможность прогрессирования ВИЧ-инфекции при депрессии [38, 39] даже в поддерживающей фазе ВААРТ, когда у больного уже должна быть сформирована привычка регулярно принимать антиретровирусные препараты [40].

Другой важный фактор — социальная поддержка. Berg et al. [26] установили, что у мужчин она улучшает приверженность лечению. Недавно опубликованные Sarrileri et al. [40] результаты 5-летнего исследования показывают, что соблюдение схемы ВААРТ можно улучшить даже при длительном лечении при условии существенной поддержки со стороны близкого человека. Gonzalez et al. показали, что значительная социальная поддержка и положительный настрой повышают дисциплинированность больных и что настрой служит связующим звеном между социальной поддержкой и соблюдением схемы лечения у ВИЧ-инфицированных [41].

Частота приема препаратов и сложность схемы лечения тоже могут влиять на приверженность ВААРТ. Хотя данные о связи между количеством принимаемых ежедневно таблеток и приверженностью ВААРТ противоречивы (исследований, подтвердивших такую связь, немного) [42—44], сложные схемы лечения, включающие 3 приема в сутки и больше соблюдаются недостаточно строго [45]. В настоящее время в большинстве схем частота приема препаратов снижена. Тем не менее в недавнем исследовании не удалось получить данных о большей приверженности лечению при однократном приеме по сравнению с приемом 2 раза в сутки [40].

В целом данные, полученные на ВИЧ-инфицированных в целом, подтверждают, что предсказать приверженность лечению сложно и что наибольшую прогностическую ценность имеет такой переменный фактор, как опыт, пережитый больным во время лечения.

Факторы, влияющие на приверженность лечению у потребителей инъекционных наркотиков

Противоречивые на первый взгляд результаты многочисленных исследований приверженности ВААРТ и употребления инъекционных наркотиков позволяют

сделать важный вывод о том, что приверженность лечению зависит от множества индивидуальных, социальных и структурных факторов. При надлежащей поддержке, включающей заместительную терапию опиоидами и другие виды медикаментозного лечения, помощь и консультации, проводимые по принципу «равный равному», внимательное отношение медицинских работников к потребностям и возможностям больного, соблюдать схемы ВААРТ могут как бывшие ПИН, так и те, кто продолжает употреблять инъекционные наркотики.

В ряде исследований выявлена связь между несоблюдением [25, 46—48] схемы лечения ВИЧ-инфекции и употреблением инъекционных наркотиков, а также другими видами зависимости, например злоупотреблением алкоголем [47, 49] или употреблением кокаина [50]. Так, Bouhnik et al. [25] установили, что у лиц с опиоидной зависимостью непрекращающееся употребление инъекционных наркотиков указывает на высокую вероятность несоблюдения схемы лечения. В то же время среди лиц, избавившихся от опиоидной зависимости (бывших ПИН, не получающих заместительную терапию опиоидами), единственным объяснением несоблюдения схемы лечения служит социальная незащищенность. Это наблюдение подтверждает, что несоблюдение потребителями наркотиков схемы ВААРТ, вероятно, на самом деле обусловлено сочетанием бедности, психического неблагополучия и плохих взаимоотношений с врачами, столь характерных для многих потребителей наркотиков. Как и многие другие люди, врачи часто осуждают таких людей, что препятствует установлению доверительных, конструктивных отношений.

Этим, очевидно, объясняется решение не начинать антиретровирусную терапию у ПИН до тех пор, пока те не приступят к лечению опиоидной зависимости, чтобы следовать предписаниям врача [43, 51]. И специалисты по ВИЧ-инфекции, и врачи других специальностей часто не имеют достаточной подготовки для помощи потребителям наркотиков, поскольку во многих медицинских учебных заведениях наркология освещена мало. К тому же социально уязвимые группы населения склонны обращаться за первичной медицинской помощью не в предназначенные для этого учреждения, а в приемные отделения больниц [52].

В поисках факторов, влияющих на приверженность ВААРТ, Moatti et al. изучили влияние заместительной терапии бупренорфином на приверженность ВААРТ после 4 мес лечения, используя данные социально-поведенческого когортного исследования MANIF 2000, начатого в 1995 г. [53]. Многофакторный анализ подтвердил, что у активных ПИН вероятность несоблюдения схемы лечения была в 5 раз выше, чем у ВИЧ-инфицированных, получающих заместительную терапию бупренорфином, или у бывших ПИН. Более того, у больных, получающих заместительную терапию, приверженность была, по-видимому, несколько выше, чем у бывших ПИН, хотя после поправки на другие факторы это различие не было статистически значимым.

Говоря о практике применения бупренорфина во Франции, можно по-разному оценивать влияние заместительной терапии на приверженность ВААРТ. Во-первых, бупренорфин позволяет улучшить социальное положение лиц с опиоидной зависимостью. Действительно, назначить бупренорфин и затем контролировать его прием может любой врач, что делает это лечение более доступным. Во-вторых,

больной обязан еженедельно приходить на консультацию к врачу. Более того, врачи, назначающие бупренорфин, работают в тесной связи с социальными работниками, фармацевтами и прочими работниками системы здравоохранения, которые могут оказать социальную поддержку и способствовать повышению приверженности. При таком подходе врачи чаще участвуют в обсуждении многочисленных проблем больного, в том числе и неблагоприятных событий в его жизни, что также способствует укреплению желания больного лечиться и от ВИЧ-инфекции, и от наркотической зависимости.

В канадском исследовании сообщалось, что заместительная терапия метадонем не улучшает приверженность ВААРТ [54]. Впрочем, приверженность оценивали через 30 сут после начала ВААРТ, и вполне вероятно, что больные просто не успели по-настоящему втянуться в процесс лечения. Для сравнения, в центрах, где метадон принимают «на месте» ежедневно вместе с антиретровирусными препаратами (контролируемая амбулаторная терапия), предполагается, что больные, приверженные терапии метадонем, будут строго соблюдать и схему АРТ [55]. Тем не менее степень несоблюдения схемы АРТ на фоне терапии метадонем сравнима с таковой при других хронических заболеваниях [56]. Однако из-за взаимодействия метадона с антиретровирусными препаратами, например с нелфинавиром, может потребоваться повышение дозы метадона [57].

В одном из исследований (на основе данных когортного исследования MANIF 2000) были проанализированы факторы, от которых зависело нарушение схемы ВААРТ в первые 18 мес лечения у больных, которые вначале соблюдали все назначения [48]. Нарушением считался каждый случай несоблюдения схемы ВААРТ на протяжении периода наблюдения. Приверженность лечению оценивали при посещении врача; оказалось, что в течение первых 18 мес терапии схему ВААРТ нарушал каждый четвертый больной. Большинство таких случаев объяснилось отсутствием доверительных взаимоотношений с врачом, депрессией, которую оценивали по шкале CES-D (Center of Epidemiological Studies of USA Depression — шкала оценки депрессии Центра эпидемиологических исследований США), и приемом какой-либо субстанции инъекционным образом (чаще всего кокаина или бупренорфина). Употребление инъекционных наркотиков во время антиретровирусной терапии (не прекращавшееся или возобновившееся), безусловно, указывает на высокую вероятность нарушения схемы ВААРТ. Приведенные данные показывают, что за ВИЧ-инфицированными, участвующими в программах заместительной терапии, нужно более тщательно и адекватно наблюдать. Употребление инъекционных наркотиков во время заместительной терапии означает ее провал и свидетельствует либо о необходимости повышения дозы бупренорфина (иногда вследствие взаимодействия бупренорфина с антиретровирусными средствами), либо о неправильной организации помощи лицам, употребляющим несколько наркотиков, особенно потребителям инъекционного кокаина. Рекомендуются дополнительно применять психокогнитивные методы или перейти на иные виды заместительной терапии, например метадонем. Помимо употребления инъекционных наркотиков, вероятность несоблюдения врачебных назначений повышается в отсутствие устойчивых отношений между больным и врачом. По данным других исследований с

участием ВИЧ-инфицированных ПИН, эта вероятность повышается также при депрессии [30, 58].

Сопутствующие психические расстройства, в том числе депрессия, среди ПИН встречаются чаще, чем среди других ВИЧ-инфицированных. Анализ данных когортного исследования MANIF 2000 показал, что депрессия — вторая по частоте причина госпитализации после оппортунистических инфекций [59]. Для того чтобы поддерживать приверженность ВААРТ на высоком уровне, депрессию необходимо вовремя выявлять и лечить.

В последнее время активно пропагандируется подход, при котором одновременно с началом ВААРТ диагностируют и лечат депрессию. Эта мера могла бы не только способствовать соблюдению ВИЧ-инфицированными схемы ВААРТ [60, 61], но и заметно повлиять на частоту прогрессирования инфекции. По некоторым данным, у ПИН депрессия служит независимым фактором риска прогрессирования ВИЧ-инфекции [17].

Улучшению приверженности ВААРТ и укреплению отношений между больным и врачом помогает устранение побочных эффектов. У потребителей наркотиков особую проблему представляет борьба с болью. По данным последних исследований, препараты конопли ослабляют некоторые побочные эффекты ВААРТ [62].

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, как важно найти способы повышения приверженности лечению среди ПИН. Если лечение проводят непрерывно, под наблюдением опытного персонала и при соответствующей поддержке, приверженность ВААРТ и результаты лечения у потребителей наркотиков вполне сравнимы с таковыми у остальных ВИЧ-инфицированных [18, 63]. Поэтому употребление наркотиков не может служить веским основанием для отказа в доступе к ВААРТ. Проведение заместительной терапии опиоидами под непосредственным наблюдением медицинского работника, безусловно, повышает приверженность лечению.

Как улучшить приверженность лечению?

Заместительная терапия опиоидной зависимости, например, с помощью метадона или бупренорфина — важнейший способ повышения приверженности АРТ среди ПИН. Если заместительную терапию проводят только в специальных центрах, некоторые больные могут отказаться от нее из страха стать изгоем. С другой стороны, центры, в которых больной получает препараты для заместительной терапии при ежедневных визитах, могут повысить доступ к ВААРТ для ПИН, поскольку больной может получать антиретровирусные препараты и опиоиды в одном и том же месте и принимать их под контролем медицинского работника. В таком случае причиной несоблюдения схемы АРТ может стать только прерывание заместительной терапии.

Получение заместительной терапии на других условиях, например через врачей общей практики, имеет свои преимущества — меньше вероятность столкнуться с враждебным отношением со стороны окружающих. В этом случае ведущая роль в

обеспечении успеха заместительной терапии и приверженности ВААРТ принадлежит именно врачам общей практики. Привязка ВААРТ к заместительной терапии (например, назначение антиретровирусных препаратов 2 раза в сутки, если опиоид принимается 2 раза в сутки) может улучшить соблюдение обеих схем лечения. Там, где врачи общей практики еще не назначают ВААРТ, их следует должным образом информировать о возможных взаимодействиях между антиретровирусными средствами, опиоидами для заместительной терапии и другими препаратами, часто назначаемыми ПИН. Кроме того, врачи общей практики должны знать, как бороться с побочными эффектами ВААРТ и болью у ПИН, как организовать взаимодействие со специалистами по ВИЧ-инфекции и с персоналом наркологических служб, как вести «трудных» больных.

С одной стороны, ВААРТ следует назначать после «стабилизации» состояния, когда больной может строго выполнять предписания врача. С другой — подобная задержка чревата серьезными последствиями для здоровья, так как откладывание ВААРТ у ПИН, часто страдающих сопутствующими заболеваниями, например гепатитом В и С и туберкулезом, может задержать и лечение этих заболеваний.

Важно помнить, что заместительная терапия опиоидами играет также ключевую роль в профилактике ВИЧ-инфекции. Установлено, что у лиц с героиновой зависимостью, получающих заместительную терапию метадонем, риск заражения ВИЧ в 4—6 раз ниже, поскольку они либо совсем прекращают инъекции героина, либо лучше контролируют употребление наркотика, так как меньше страдают от абстинентного синдрома [55]. Аналогично, во французском исследовании с участием ВИЧ-инфицированных ПИН, получающих заместительную терапию бупренорфином [64], те, кто продолжал лечение, со временем реже употребляли инъекционные наркотики, тогда как несоблюдение схемы лечения наблюдалось исключительно у лиц с тяжелой формой зависимости или у лиц, употребляющих несколько наркотиков, а также у ПИН с депрессией. Продолжающееся в Китае и Таиланде испытание, посвященное заместительной терапии бупренорфином и ее влиянию на распространение ВИЧ-инфекции (НТРП 058), даст больше информации об эффективности заместительной терапии опиоидами в профилактике ВИЧ-инфекции.

По мере накопления знаний о том, как добиться большей приверженности лечению путем его оптимизации, становится ясно, что для удовлетворения потребностей различных групп ПИН потребуется комплексный подход. В двух недавно опубликованных обзорах [65, 66] рассматривается эффективность различных мероприятий по улучшению приверженности лечению. Впрочем, исследований, подтвердивших, что такие мероприятия улучшают вирусологические показатели, немного [67].

В ходе реализации программ контролируемой амбулаторной антиретровирусной терапии — КААРТ — (прием препаратов под непосредственным наблюдением медицинского работника) проведен ряд исследований, давших многообещающие результаты. Больные принимали антиретровирусные препараты 1 раз в сутки или реже, посещая центры постоянного приема метадона [55]. Стоит отметить, что КААРТ оказалась успешной даже у лиц с кокаиновой зависимостью, получающих метадон [68].

Лицам с опиоидной зависимостью, не получающим заместительную терапию, большую поддержку могут оказать наставники из числа других больных и патронажные работники [69], которые могут сопровождать больного во время визитов к врачу, проводить разъяснительную работу, способствовать соблюдению схемы ВААРТ путем контроля за приемом препаратов, обучения методам снижения вреда и путем вмешательства в кризисных ситуациях.

Важная особенность состоит в том, что все эти подходы применяются в первой фазе ВААРТ, когда формируется привычка - стопроцентного соблюдения схемы лечения, необходимого для достижения устойчивого вирусологического и иммунологического ответа. В поддерживающей фазе ВААРТ следует принимать регулярно меры против серьезных отступлений от схемы лечения, снижающих его эффективность.

Выводы

У ПИН скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции такая же, как и у других категорий больных. Однако откладывание ВААРТ наряду с наличием сопутствующих заболеваний и недостаточной приверженностью лечению могут негативно сказаться на течении ВИЧ-инфекции.

В некоторых случаях откладывание ВААРТ оправдано, например, если нелегальные наркотическая зависимость и другие сопутствующие заболевания, а также плохое общее состояние могут снизить эффективность ВААРТ. Однако тактику лечения (включая последовательность лечения ВИЧ-инфекции, гепатита С и других заболеваний, а также время начала ВААРТ) определяют индивидуально, включая ее в более широкую систему медицинской помощи, учитывая общее состояние больного и готовность пожизненно принимать препараты и бороться с побочными эффектами.

Между тем употребление наркотиков не должно служить препятствием для назначения ВААРТ. Растет число работ, свидетельствующих о том, что все большее число потребителей наркотиков успешно переносят ВААРТ и добиваются полного подавления репликации вируса. ВИЧ-инфицированные ПИН нуждаются в комплексной помощи, подразумевающей координацию усилий врачей разных специальностей, улучшение отношений между больным и врачом путем преодоления ложных представлений об употреблении наркотиков, меры по поддержке приверженности ВААРТ. Такой подход позволит устранить различия в результатах лечения, существующие между уязвимыми группами, к которым относятся ПИН, и остальными ВИЧ-инфицированными.

Стоп-кадр: *Заместительная терапия диацетилморфином*

*Мэтт Кертис**

Со времени появления в 1960-х гг. заместительная терапия метадонем доказала свою высокую эффективность в предупреждении неблагоприятных медицинских и социальных последствий наркозависимости, снижении смертности и риска инфицирования ВИЧ. Относительно недавно для заместительной терапии стали применять другой многообещающий препарат, бупренорфин, со столь же хорошими результатами [1]. Бупренорфин широко используется во многих странах, например во Франции, где его чаще других препаратов назначают в качестве заменителя героина; все чаще бупренорфин применяют и в Северной Америке.

Однако метадон и бупренорфин помогают не всем: несмотря на доказанную эффективность этих препаратов, некоторые больные, получающие заместительную терапию, продолжают принимать наркотики, особенно при неправильно подобранной дозе метадона. Тем не менее данные последних исследований указывают на возможный путь улучшения результатов лечения больных с особенно сильной опиоидной зависимостью, у которых существующие методы малоэффективны.

С начала 1990-х гг. в нескольких исследованиях изучалось применение препарата героина (диацетилморфина) для заместительного лечения опиоидной зависимости у лиц, на которых не действовал метадон. Организация подобных исследований предусматривает внутривенное введение героина 1 раз в сутки или чаще (без выдачи препарата на дом) под медицинским наблюдением и предоставление для этого стерильных игл и шприцев. При каждом посещении медицинского центра больных осматривают, чтобы исключить алкогольную и прочие виды интоксикации, повышающей риск опиоидной интоксикации. Для того чтобы обеспечить стабильную суточную концентрацию наркотика в крови, героин короткого действия часто применяется в сочетании с низкой дозой метадона длительного действия (внутрь или парентерально). Таким образом, реализация программ заместительной терапии героином потребовала больше ресурсов, чем реализация метадоновых или бупренорфиновых программ, в том числе более жестких мер предосторожности и дополнительного оборудования для контролируемых инъекций. Однако героиновые программы оказались экономически эффективными благодаря значительному сбережению ресурсов в результате снижения заболеваемости и преступности среди больных [2, 3].

**Мэтт Кертис — руководитель Международной программы снижения вреда при Институте «Открытое общество».*

Первое и наиболее известное исследование было проведено в Швейцарии в период между 1994 и 1996 г. В исследовании участвовали 1035 человек с длительной героиновой зависимостью, которые неоднократно пытались лечиться метадонном или немедикаментозными методами. Первоначальный замысел распределить участников на героиновою, морфиновую и метадоновую группы не был реализован, и все участники в конечном счете получали героин. Несмотря на критику швейцарского исследования за отсутствие контрольной группы и другие недостатки [4], полученные результаты вселяли оптимизм: приверженность лечению была выше, чем при использовании только метадона; резко снизилось потребление наркотиков, частота психических расстройств и рискованных форм поведения, а доля имеющих работу и постоянное место проживания увеличилась более чем в два раза [5, 6]. Хотя данные о частоте заражения ВИЧ не были статистически значимыми, риск заражения гепатитом В или С сократился наполовину [7]. Доля участников, получавших доход от незаконной деятельности, упала почти с 70% в начале исследования до 14% по истечении года [8]. После завершения исследования в Швейцарии был проведен референдум, по итогам которого было принято решение назначать героин в качестве основного метода лечения опиоидной зависимости. С 1997 г. героин был назначен более чем 2000 человек.

Вскоре после объявления результатов швейцарского исследования в Нидерландах провели два рандомизированных испытания заместительной терапии героином, которые показали, что «назначение героина под медицинским наблюдением в дополнение к метадону для устранения многих соматических и психических расстройств, а также для решения социальных проблем у трудноизлечимых больных с героиновой зависимостью более эффективно и, вероятно, столь же безопасно, как и монотерапия метадонном» [9]. В Европе пробные программы испытывались также в Германии и Испании. Совсем недавно в Канаде было начато первое в Северной Америке рандомизированное испытание заместительной терапии героином NAOMI (North American Opiate Medications Initiative — Североамериканская программа заместительной терапии опиоидами). В нем участвуют также лица с длительной опиоидной зависимостью и неудачными результатами лечения метадонном. В это исследование была добавлена третья группа, получающая парентерально не героин, а гидроморфон. Хотя результаты этого исследования еще не опубликованы, применение героина в рамках NAOMI оказалось безопасным как для больных (ни одного случая смерти или госпитализации после 26 тыс. инъекций), так и для общества [10].

Сообщений об одновременном применении заместительной терапии героином и АРТ нет, хотя некоторые участники швейцарского исследования получали кроме героина КААРТ. Тем не менее результаты исследований героина в качестве заместительной терапии, проводившихся в некоторых странах, сви-

детельствуют о безопасности и об эффективности этого метода лечения наркозависимости. Следовательно, такое лечение можно использовать для стабилизации состояния и улучшения приверженности ВААРТ у ВИЧ-инфицированных с тяжелой опиоидной зависимостью, которая плохо поддается лечению другими средствами. Сведения о взаимодействии героина с другими препаратами отсутствуют, но, возможно, при этом не потребуется коррекция дозы, обусловленная взаимодействием с антиретровирусными препаратами, как в случае метадона или бупренорфина. Героин быстро превращается в морфин, а затем — в морфин-6-глюкуронид с высокой опиоидной активностью и в морфин-3-глюкуронид, лишенный такой активности. Пока не известно, влияют ли антиретровирусные средства на метаболизм героина, как на метаболизм метадона и бупренорфина, но считается, что героин не снижает активность антиретровирусных препаратов [11]. Ингибиторы протеазы ВИЧ, например ритонавир и нелфинавир, повышают концентрацию морфин-6-глюкуронида в крови, однако клиническое значение этого эффекта не установлено и, как отмечено в других разделах данной книги, у потребителей героина можно добиться подавления репликации ВИЧ при условии строгого соблюдения схемы АРТ. Подробнее возможные взаимодействия наркотиков с антиретровирусными средствами изложены в разделе 3.

ВИЧ-инфицированные потребители инъекционных наркотиков часто бывают ущемлены в медицинском и социальном обслуживании, находясь вне традиционных систем медико-социальной помощи. Контролируемая амбулаторная антиретровирусная терапия не просто должна помочь начать лечение, она должна обеспечить высокую степень приверженности ему.

Контролируемая амбулаторная антиретровирусная терапия у потребителей инъекционных наркотиков

Фредерик Л. Элтис и Р. Дуглас Брюс*

Введение

Эпидемия ВИЧ-инфекции продолжает распространяться по всему миру, приняв характер пандемии; во многих странах этому в значительной степени способствует употребление инъекционных наркотиков. Программа ВОЗ «3 × 5», призванная обеспечить к концу 2005 г. АРТ 3 млн ВИЧ-инфицированных, к сожалению, провалилась. Программа не была нацелена на ВИЧ-инфицированных ПИН по ряду причин, в том числе из-за ошибочного мнения о неспособности таких больных соблюдать схему АРТ.

Перспективные когортные исследования, проводившиеся после внедрения ВААРТ, показали, что приверженность терапии — ключевой фактор, определяющий прогрессирование ВИЧ-инфекции [1—4]. Хотя соблюдение схемы АРТ важно для всех ВИЧ-инфицированных, в первую очередь это касается ПИН, так как они в меньшей степени ощущают на себе преимущества ВААРТ. Контролируемая амбу-

*Фредерик Л. Элтис — адъюнкт-профессор медицины, директор программы «ВИЧ-инфекция в тюрьмах», директор общественной передвижной амбулатории при Медицинской школе Йельского университета.

Р. Дуглас Брюс — преподаватель клинической медицины Медицинской школы Йельского университета.

латорная антиретровирусная терапия (КААРТ) должна не только помочь им начать лечение, но и обеспечить высокую степень приверженности ему [5].

ВИЧ-инфицированные ПИН часто бывают ущемлены в медицинском и социальном обслуживании, находясь вне традиционных систем медико-социальной помощи. Кроме того, у ПИН часто наблюдаются сопутствующие психические расстройства [6], которые ухудшают приверженность ВААРТ [7]. Активное употребление наркотиков отрицательно сказывается на соблюдении схемы лечения [8, 9], поэтому если до внедрения ВААРТ в клиническую практику скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции у разных категорий больных была одинаковой, то после внедрения ВААРТ у ПИН отмечено более быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции, чем у других ВИЧ-инфицированных [10—12].

Контролируемая амбулаторная терапия, впервые использовавшаяся при лечении туберкулеза, позволила преодолеть многие трудности в лечении ВИЧ-инфекции, способствуя повышению приверженности лечению, улучшению его результатов и снижению риска лекарственной устойчивости [13—15]. Однако неизлечимость заболевания и сложность терапевтических схем поставили под сомнение пригодность этого метода для лечения ВИЧ-инфекции [16, 17]. Тем не менее разработанные недавно схемы ВААРТ с приемом препаратов 1 раз в сутки вызвали новый интерес к применению контролируемой амбулаторной терапии у ВИЧ-инфицированных, которые не соблюдают схему лечения.

Принципы контролируемой амбулаторной антиретровирусной терапии

В отличие от туберкулеза, при ВИЧ-инфекции метод контролируемой амбулаторной терапии вряд ли будет применяться для лечения всех больных подряд. ВИЧ-инфекция и туберкулез имеют немало общего: оба заболевания представляют серьезную проблему для здравоохранения во всем мире, приводят к тяжелым осложнениям и смерти при неправильном лечении или в отсутствие такового, требуют приема препаратов по крайней мере 1 раз в сутки и приводят к развитию лекарственной устойчивости в случае несоблюдения схемы лечения. В то же время ВИЧ-инфекция во многом отличается от туберкулеза. Во-первых, она не передается контактно-бытовым путем и не требует от системы здравоохранения таких мер по защите населения, как в случае туберкулеза. Во-вторых, лечение ВИЧ-инфекции длится всю жизнь, и постоянный контроль за ним может оказаться невозможным. В-третьих, пока нет инфраструктуры, которая бы обеспечивала широкомасштабное применение КААРТ. Чтобы программа КААРТ была эффективной, она должна быть удобной для больного и должна обеспечить ему дополнительные преимущества.

Прежде чем приступить к реализации программы КААРТ, важно уяснить несколько важных вопросов. Во-первых, не все потребители наркотиков нарушают схему ВААРТ. Во-вторых, врачи и другие медицинские работники плохо прогнозируют приверженность лечению.

В-третьих, ВИЧ-инфицированному ПИН, который не соблюдает схему лечения, КААРТ может потребоваться лишь на время, а не на всю жизнь. Следовательно, такая программа должна быть достаточно гибкой, чтобы при необходимости больных можно было легко включать или исключать. Наконец, потребитель наркотиков, плохо соблюдающий схему лечения, в будущем может стать более дисциплинированным, и наоборот. Следовательно, требуется частый контроль за соблюдением схемы лечения и предупредительное направление больных в службы помощи.

Модели контролируемой амбулаторной антиретровирусной терапии

Разработано множество моделей КААРТ. Все они, как правило, относятся к одной из двух основных категорий (табл. 1): 1) патронаж по месту жительства и 2) интеграция в существующую инфраструктуру медицинского обслуживания. Эти категории имеют свои преимущества и недостатки и во многом дополняют друг друга.

Патронаж по месту жительства

КААРТ по месту жительства отличается значительной гибкостью, социальная поддержка при такой модели базируется на доверительных отношениях между патронажным работником и больным. Все это улучшает приверженность лечению. Данная модель основана на системе патронажа, доказавшей свою высокую эффективность у больных с тяжелыми психическими заболеваниями [18, 19] и у бездомных [20, 23] — и те, и другие часто встречаются среди потребителей наркотиков. В силу своих особенностей КААРТ по месту жительства предполагает максимум внимания к больному — ведь общение происходит на его территории. Есть ряд примеров успешной реализации программ, в которых КААРТ осуществлялась на дому [24] или с помощью передвижных амбулаторий [25, 26]. Отрицательные стороны таких программ — большая нагрузка на патронажных работников и высокая стоимость услуг. Тем не менее подобные программы наиболее успешны у активных потребителей наркотиков, больных с когнитивными нарушениями и вообще у лиц с неупорядоченным образом жизни, объем помощи которым может меняться в зависимости от изменения их потребностей [27].

Интеграция в существующую инфраструктуру

Примером встраивания КААРТ в существующую инфраструктуру медицинского обслуживания может служить ее применение в центрах постоянного приема метадона [28, 30], в программах заместительной терапии бупренорфином [31], в тюрьмах [32, 33], передвижных амбулаториях [25, 26] и в домах выздоровления [34]. Условия, в которых осуществляются программы заместительной терапии метадона и бупренорфином, идеально подходят для КААРТ больных, получающих поддерживающее лечение опиоидами. Недостаток такого подхода заключается в том, что заместительная терапия доступна лишь очень немногим ВИЧ-инфицированным ПИН. Отказ от наркотиков или сокращение их приема, лечение сопутствующего

щих психических расстройств и стабильное участие в программе заместительной терапии могли бы улучшить исходы лечения таких больных. Чаще всего КААРТ интегрируют с программами заместительной терапии метадонем, в которых прием препаратов контролируется каждый день, пока врачи не убедятся в дисциплинированности больного. Однако в качестве эффективной альтернативы метадону все чаще используют бупренорфин. Последний также позволяет стабилизировать состояние и поведение больных, чтобы затем начать ВААРТ. В некоторых странах назначение бупренорфина регулируется не так строго, как назначение метадона, и не требует такой жесткой инфраструктуры, как в метадоновых программах, что создает благоприятные условия для интеграции лечения ВИЧ-инфекции и наркозависимости в общую систему лечения ВИЧ-инфицированных [31].

Однако включение ВААРТ в программы заместительной терапии опиоидной зависимости затруднено по целому ряду причин. Во-первых, из-за фармакокинетического взаимодействия между антиретровирусными препаратами и опиоидами (подробно см. в разделе 3). Например, два препарата первого ряда в программе ВОЗ «3 × 5»—невирапин и эфавиренц—заметно снижают сывороточную концентрацию метадона и часто провоцируют опиоидный абстинентный синдром [35—37]. Если врач не осведомлен о таком взаимодействии и не готов увеличить дозу метадона при появлении признаков абстинентного синдрома, больной, скорее всего, прервет лечение [35]. Хотя исследований, посвященных взаимодействию между антиретровирусными препаратами и бупренорфином, мало, эфавиренц, по-видимому, значительно снижает сывороточную концентрацию бупренорфина. Однако это вряд ли приведет к развитию абстинентного синдрома, так как бупренорфин не метаболизируется изоферментом П450 цитохрома Р450. Кроме того, бупренорфин обладает более высоким сродством к μ -рецепторам, чем метадон [38]. Во-вторых, у наркологов и специалистов по ВИЧ-инфекции подход к лечению существенно различается. Наркологи, особенно те, кто участвует в программах заместительной терапии метадонем, предъявляют жесткие требования к поведению больных и наказывают за все, что выходит за рамки примерного поведения [39]. А специалисты по ВИЧ-инфекции больше склонны к уговорам и обычно предпочитают метод поощрения. В-третьих, несмотря на наличие множества эффективных моделей интеграции лечения ВИЧ-инфекции [40, 41] и даже КААРТ в программы заместительной терапии метадонем [28, 30, 42], во многих случаях, особенно там, где применение опиоидов жестко регулируется, оказалось непросто преодолеть бытующее убеждение в несовместимости этих двух видов лечения. Одни специалисты пропагандируют объединение двух служб, а другие считают, что больных, у которых с помощью терапии метадонем общее состояние стабилизировалось, вполне можно направлять на лечение ВИЧ-инфекции в другие учреждения [43]. Наконец, для того чтобы лечение было успешным, и специалисты по ВИЧ-инфекции, и наркологи должны быть заинтересованы в предоставлении комплексной помощи. Все специалисты должны быть готовы при необходимости участвовать во взаимном обучении и обмене опытом, способствовать объединению услуг, руководствуясь в первую очередь интересами больного, а не интересами врача или медицинского учреждения.

Удобство лечения

Подобные вопросы следует рассматривать с двух позиций: удобства для больного и удобства для системы здравоохранения. Там, где получение ВААРТ невозможно без предварительного участия в КААРТ, удобство для системы здравоохранения приоритетнее удобства для больного. В целом такой подход неидеален, хотя, безусловно, понятен, когда ресурсы ограничены. К счастью, там, где ВААРТ более доступна, КААРТ обычно (но не обязательно) считается дополнительной услугой, призванной помочь тем, кто недостаточно привержен лечению. Условия, в которых осуществляется КААРТ, свидетельствуют о том, что удобству для больных отдается абсолютный приоритет. Программы заместительной терапии метадонам изначально основаны на методе контролируемой амбулаторной терапии, поэтому прием под медицинским контролем еще одного препарата не создает дополнительных неудобств участвующим в таких программах больным. Но для того, чтобы КААРТ была доступной и вне подобных программ, важно принять ряд мер. Например, если географические условия ограничивают доступность программы КААРТ, то улучшить оказание помощи можно за счет увеличения числа опорных пунктов. Вряд ли стоит рассчитывать на то, что больные будут готовы ходить или ездить за много километров в единственный в округе опорный пункт программы. Сообщалось об успехе некоторых программ КААРТ, реализовывавшихся в подобных сложных условиях, особенно там, где средств для ВААРТ недостаточно, и поэтому ее проводят только в последней стадии болезни и только до тех пор, пока больной не почувствует себя достаточно хорошо, чтобы вернуться к работе.

В других программах использовался метод патронажа по месту жительства, когда социальная поддержка и контролируемая терапия обеспечиваются подготовленными медицинскими работниками, объединенными в обширную сеть медико-социальной помощи [44]. Однако подобные программы не проверялись на активных потребителях наркотиков. В других программах, рассчитанных на потребителей наркотиков, применялся более всеобъемлющий подход к КААРТ, ориентированный на больных. Он предусматривал всестороннее изучение местной наркологической обстановки и распространенности ВИЧ-инфекции, а также оценку доступности наркологической помощи и социальной поддержки для ВИЧ-инфицированных. В таких условиях вероятность успеха программы очень высока [25]. Еще в одной программе был применен более простой, хотя и более затратный подход: КААРТ осуществлялся прошедшими специальную подготовку профессионалами, которые приходили к каждому больному на дом и проверяли, как тот соблюдает схему ВААРТ [45]. При таком подходе ВИЧ-инфицированный потребитель наркотиков нередко оказывается исключен из процесса принятия решений, касающихся организации помощи. Приведенные выше примеры говорят о том, что эффективность программы можно существенно повысить, если те, кто ее реализуют, имеют ясное представление об отношении местного сообщества к КААРТ и планируют свои действия с учетом потребностей в подобных услугах и способности воспользоваться ими [25].

Гибкость программы

Наиболее гибки программы, основанные на патронаже по месту жительства. Программы, интегрированные с заместительной терапией метадонем, напротив, обычно отличаются значительной жесткостью, обусловленной особенностями лечения наркотической зависимости. Тем не менее гибкость программы можно повысить, обеспечив конфиденциальность при надзоре за приемом препаратов, информируя персонал о необходимости учитывать культурные особенности, а также внося в программу элементы патронажа или выдавая больным одну или две дополнительные дозы антиретровирусных препаратов, чтобы они могли принять их самостоятельно, если не сумеют добраться до центра постоянного приема метадона. Какая бы модель КААРТ ни использовалась, важно помнить, что жизнь больных — это не только прием препаратов и что программа КААРТ должна быть гибкой, особенно когда больные заранее извещают о необходимости отлучиться, например, в отпуск или в командировку.

Конфиденциальность

Конфиденциальность — одно из важнейших условий проведения КААРТ у ВИЧ-инфицированных. Она призвана победить страх больного стать изгоем из-за наркотической зависимости и ВИЧ-инфекции [46]. В наркологических учреждениях конфиденциальность могут нарушать сотрудники программ заместительной терапии метадонем, которые отпускают антиретровирусные препараты ВИЧ-инфицированным в присутствии других больных, получающих заместительную терапию. Аналогично, если в центре постоянного приема метадона предусмотрены отдельные помещения или отдельные очереди для получающих антиретровирусную терапию, то посетители могут легко определить ВИЧ-инфицированных. Один из способов избежать подобной ситуации — контролировать прием метадона в отсутствие посторонних, чтобы медицинская сестра могла выдавать метадон и оказывать другую помощь так же, как и в обычном медицинском учреждении, то есть конфиденциально. Аналогичными соображениями нужно руководствоваться и при интеграции КААРТ в любую медицинскую инфраструктуру, например на базе клиник (в которых ВИЧ-инфицированных часто считают «трудными» больными), аптек или передвижных амбулаторий.

В программах КААРТ по месту жительства, предусматривающих посещение больных на дому или встречи с ними в общественных местах, проблема соблюдения конфиденциальности носит несколько иной характер. Когда патронажный работник, отвечающий за КААРТ, приходит к больному, ему часто бывает неизвестно, кто из находящихся дома знает о болезни его подопечного. Обстановку в доме не так легко контролировать, как в других местах, и из-за появления родственников, друзей или гостей патронажному работнику не всегда понятно, к кому он может обратиться и насколько открыто. Соседи могут со временем обратить внимание на регулярные визиты патронажного работника и, если его одежда, аксессуары или транспортное средство недостаточно скрывают род занятий, догадаться, что его подопечный ин-

фицирован ВИЧ. При этом социальная изоляция больного усугубится. Чтобы избежать подобного развития событий, в программе КААРТ по месту жительства должны быть тщательно проработаны меры предосторожности, позволяющие патронажным работникам действовать по обстоятельствам. Например, можно звонить больному за 10 мин до визита, чтобы выяснить, позволяет ли обстановка принять патронажного работника дома, или лучше встретиться в другом месте.

Полная и модифицированная схемы контролируемой амбулаторной терапии

К счастью, наиболее эффективные схемы лечения ВИЧ-инфекции предусматривают прием препаратов один раз в сутки (при условии, что больной ранее не принимал много антиретровирусных препаратов) [47—49]. Больным, у которых предыдущие схемы лечения оказались неэффективными или развилась лекарственная устойчивость, приходится принимать таблетки чаще. Контролировать ли при КААРТ прием каждой дозы, или часть таблеток выдавать для самостоятельного приема, обычно зависит от наличия ресурсов. Единственное исследование модифицированной программы КАРТ показало, что в случае приема препаратов под контролем схема лечения соблюдается более чем на 85%, а при выдаче препаратов для самостоятельного приема больные принимают лишь половину всех доз [25]. Казалось бы, следует контролировать прием всех доз. Однако постоянный надзор за приемом препаратов со стороны групп поддержки и медицинских работников вряд ли возможен. В такой ситуации могут помочь иные методы предупреждения нарушений режима, например привязка приема препаратов к повседневным делам, использование напоминающих устройств, помощь членов семьи или друзей. Еще одна альтернатива — признание допустимости перерывов в лечении для активных ПИН, чей образ жизни хаотичен. По результатам клинических испытаний такой подход был признан менее эффективным, чем непрерывное лечение, но у активных ПИН, которые часто попадают в лечебные учреждения, он может оказаться единственно возможным выходом [45].

Отбор и обучение персонала

Наблюдение за тем, как больные, участвующие в программе, принимают препараты, нельзя доверить случайным лицам. В одних странах по закону проводить такое лечение могут только профессионалы со специальным образованием, например медицинские сестры или фармацевты. В других странах законодательство допускает привлечение специалистов немедицинского профиля, которые часто проявляют готовность и способность работать с «трудными» больными. При этом медсестры и фармацевты отвечают за расфасовку препаратов, а патронажному работнику разрешается только «наблюдать» за приемом лекарственных средств, но не руководить им. Такое распределение ролей позволяет избежать недопонимания и трений меж-

ду больным и персоналом, а также роста расходов на оплату труда специалистов, что сделало бы КААРТ слишком дорогой.

Хотя каких-либо специальных требований к патронажным работникам программы КААРТ (их правильнее было бы называть «специалистами по КААРТ»), по-видимому, не существует, нужно учесть следующие особенности. Во-первых, если патронажный работник в прошлом потреблял наркотики, важно относиться к нему с вниманием и помогать избегать ситуаций, которые могут привести к рецидиву употребления наркотиков. Во-вторых, такие люди не могут считаться полноценными специалистами по КААРТ, если они питают неприязнь к самому факту употребления наркотиков. Эта неприязнь может побудить специалиста по КААРТ оказывать на больного постоянное давление с целью заставить того отказаться от пагубной привычки, что, в свою очередь, может привести к тому, что больной из чувства стыда или страха начнет избегать встречи с ним. В-третьих, в некоторых организациях запрещено брать на работу активных потребителей наркотиков. За сотрудниками, употребляющими или употреблявшими наркотики, нужно присматривать, оказывать им поддержку, а также своевременную и действенную помощь, если их собственная наркотическая зависимость начинает мешать работе. Всех специалистов по КААРТ необходимо учить подстраиваться под нужды больного, оказывать ему постоянную информационную и мотивационную поддержку, прививать навыки безопасного поведения, поддерживать желание лечиться, убеждать в необходимости регулярных визитов к лечащему врачу, твердо придерживаться целей антиретровирусной и заместительной терапии. Одним из способов повышения приверженности лечению служит мотивационное собеседование [50, 51]. Независимо от того, какими навыками обладает специалист по КААРТ, главное для него — понимать, чем живет сообщество ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков, уметь сопереживать и не осуждать, поддерживать ровные отношения с ними и целеустремленно выполнять свою работу. Без этого вряд ли можно обеспечить больному поддержку, достаточную для эффективной КААРТ [52, 53].

Использование напоминающих устройств

Применение различных средств напоминания, по-видимому, улучшает соблюдение схемы лечения, особенно когда больной принимает препараты самостоятельно. Тем не менее в одном крупном рандомизированном испытании больные, пользовавшиеся электронным таймером, хуже соблюдали схему лечения, чем те, кто не пользовался никакими напоминающими устройствами. Однако среди участников исследования активных потребителей наркотиков было немного. Метаанализ всех испытаний, в которых использовались какие-либо средства напоминания, выявил аналогичное снижение приверженности лечению, но доля потребителей наркотиков среди участников этих исследований также была незначительной. Какой тип напоминания лучше, насколько напоминающее устройство приемлемо для больного, оправдано ли использование методов, основанных на дорогостоящих технических решениях, — все эти вопросы предстоит выяснить в будущих исследованиях.

Доступность запасных доз препаратов

Не стоит рассчитывать на то, что больной не пропустит ни один визит к врачу по программе КААРТ. За время терапии больные, возможно, пропустят по крайней мере одно посещение, например, из-за чрезвычайных погодных условий, запланированных встреч, несчастного случая, судебного заседания, проблем с транспортом. В подобных обстоятельствах больной не должен страдать, лишаясь очередной дозы лекарств. Для этого во многих программах КААРТ больным выдается запасной комплект препаратов из 3—5 доз, позволяющий не прерывать лечение. Предполагается, что в случае неявки больной свяжется со специалистом по КААРТ и объяснит причину неявки. Специалист должен дать рекомендации по использованию запасных препаратов, подбодрить больного и объяснить, как попасть на следующую встречу (т. е. как преодолеть возникшие трудности). При этом нужно постараться твердо, но без принуждения убедить больного продолжить КААРТ. Вполне возможно, что некоторые больные, устав от КААРТ или постоянного приема препаратов, воспользуются запасным комплектом в качестве предлога не ходить на встречу со специалистом по КААРТ, но принимать препараты из запасного комплекта на самом деле не будут. В таком случае специалист по КААРТ должен периодически просить показать ему запасной комплект или вернуть пустую упаковку. Получив пустую упаковку от препаратов из запасного комплекта, специалист по КААРТ убедится, что больной действительно принял их, и выдаст новые.

Дополнительные услуги

Многочисленные исследования доказали пользу дополнительных услуг и комплексного подхода при лечении ВИЧ-инфекции [54], наркозависимости [55, 56] и других соматических [55, 57] и психических [18, 55—60] заболеваний. Из-за множества медицинских и социальных проблем частота осложнений и смертность среди потребителей наркотиков выше, чем среди других ВИЧ-инфицированных. Казалось бы, имеет смысл объединить услуги по лечению ВИЧ-инфекции и наркотической зависимости, однако такое объединение окажется полезным только для тех больных, кто достаточно мотивирован и в силах не прекращать лечение наркотической зависимости. У потребителей наркотиков повышен риск туберкулеза, поэтому объединение наркологических услуг с противотуберкулезными мероприятиями — разумное и дальновидное решение, особенно при ограниченных ресурсах. Участники программ КААРТ нуждаются и в обычной медицинской помощи. У таких больных чаще развиваются осложнения, они могли ранее прервать АРТ из-за побочных эффектов, нередко вынуждены обращаться за неотложной помощью. Кроме того, потребители наркотиков сталкиваются с социальными трудностями, которые нередко мешают им сохранять приверженность лечению. В одном исследовании КААРТ у участников, пользовавшихся как минимум двумя дополнительными услугами (первичная медицинская помощь, лечение наркозависимости, разработка и осуществление индивидуального плана лечения), отмечалось более выраженные снижение вирусной нагрузки и увеличение числа лимфоцитов

CD4, а также трехкратное снижение частоты обращений за неотложной помощью [61]. Благоприятный эффект наблюдался и при использовании другого набора дополнительных услуг. Однако эти сообщения нуждаются в практическом подтверждении [62].

Длительность КААРТ

Данных об оптимальной продолжительности КАРТ пока нет. Исследования КААРТ без контрольной групп велись в течение длительного времени, и вопрос о том, какова должна быть ее продолжительность, в них не ставился. В единственном пока рандомизированном испытании КААРТ длилась 6 мес и привела к впечатляющим результатам (оценивали вирусную нагрузку и число лимфоцитов CD4). Однако ухудшение этих показателей через 6 мес после прекращения КААРТ заставляет предположить, что некоторым больным требуется более продолжительное лечение. Пока точно не установлено, каким больным целесообразно проводить КААРТ и как долго она должна продолжаться. Зато уже ясно, что порядок, организация и социальная поддержка, обеспечиваемые программами КААРТ, пойдут на пользу многим больным, чей образ жизни хаотичен.

Выводы

Контролируемая амбулаторная антиретровирусная терапия — лишь один из путей преодоления преград, с которыми сталкиваются ВИЧ-инфицированные ПИН. Не все программы КААРТ одинаковы. Одни основаны на принципах патронажа по месту жительства, другие встроены в существующую инфраструктуру медицинского обслуживания. Программы могут различаться перечнем лиц, осуществляющих надзор за отпуском и приемом препаратов, а также набором и организацией дополнительных услуг. В странах, где КААРТ обязательна, доступность лечения для потребителей наркотиков, старающихся оставаться в тени, будет, очевидно, ограничена. Тем не менее ясно, что если устранить все препятствия, то КААРТ может быть одним из самых эффективных методов помощи ВИЧ-инфицированным потребителям наркотиков.

Таблица 1. Модели КААРТ

Патронаж по месту жительства

- Патронажные работники
- Препараты предоставляются на дому

Интеграция в существующую инфраструктуру

- Программы заместительной терапии метадонотом
 - Программы заместительной терапии бупренорфином
 - Аптеки
 - Клиники для лечения ВИЧ-инфекции
 - Программы контролируемой амбулаторной терапии туберкулеза
 - Передвижные амбулатории
 - Дома выздоровления
-

Таблица 2. Факторы, учитываемые при разработке программ КААРТ

- Координация с программами лечения наркотической зависимости и программами снижения вреда
 - Патронаж по месту жительства или интеграция в существующую инфраструктуру
 - Удобство
 - Гибкость программы
 - Конфиденциальность
 - Полная или модифицированная контролируемая терапия
 - Отбор и подготовка сотрудников
 - Применение напоминающих устройств
 - Наличие запасных комплектов препаратов
 - Дополнительные услуги
 - Продолжительность КААРТ
-

Заклученные — часть нашего общества. Они попадают в тюрьму из общества и после заключения возвращаются в него. Заботясь о заключенных, мы заботимся о нашем обществе [1].

Тюрьмы и лечение ВИЧ-инфекции

Ральф Юргенс*

Введение

Во многих странах распространенность ВИЧ-инфекции среди заключенных¹ высока, и все больше заключенных нуждаются в уходе, поддержке и лечении, в том числе и в АРТ. Многие считают, что тюрьмы изолированы от общества. Однако то, как медицинские службы исправительных учреждений обращаются с ВИЧ-инфицированными заключенными, важно для всей системы помощи ВИЧ-инфицированным и больным СПИДом вне тюремных стен.

В настоящей главе рассматриваются основные вопросы, связанные с лечением ВИЧ-инфекции в тюрьмах. Обеспечить доступ к АРТ в тюрьмах трудно, но необходимо и вполне осуществимо. У заключенных помощь при ВИЧ-инфекции (в том числе медикаментозное лечение) достаточно эффективна. Данные, полученные в развитых странах, свидетельствуют о том, что приверженность лечению у этой категории лиц может быть такая же, как и вне тюремных стен, или даже выше, и подчеркивают необходимость тщательно готовить возвращение заключенных в обще-

*Ральф Юргенс — консультант по вопросам ВИЧ-инфекции и СПИДа, здоровья, политики и прав человека, Монреаль, Канада.

¹ В данной книге общим термином «заключенные» обозначаются взрослые и подростки мужского и женского пола, содержащиеся в исправительных учреждениях во время расследования преступления, в ожидании суда, после признания виновным и до вынесения приговора, а также после вынесения приговора. Формально этот термин не распространяется на лиц, содержащихся под стражей по причинам, связанным с иммиграцией или со статусом беженца, а также на тех, кто содержится без предъявления обвинения, хотя большая часть приведенных ниже рассуждений применима и к ним. Термином «тюрьма» обозначаются все исправительные учреждения.

ство. Нужно сделать все возможное, чтобы в развивающихся странах и странах с переходной экономикой заключенные тоже имели доступ к АРТ.

ВИЧ-инфекция и лишение свободы: две эпидемии

Распространенность ВИЧ-инфекции в тюрьмах

Во всем мире распространенность ВИЧ-инфекции среди заключенных [1] выше, чем среди остального населения.

- В Западной Европе распространенность ВИЧ-инфекции особенно высока в тюрьмах Португалии и Испании (20 и 14% соответственно) [2].
- В США распространенность ВИЧ-инфекции во многих тюрьмах меньше 1%, хотя кое-где она приближается к 7% (или уже превысила) среди мужчин-заключенных и 15% среди женщин-заключенных [3].
- В Канаде этот показатель колеблется от 1 до 11,9% [4].
- В странах Центральной и Восточной Европы, а также бывшего Советского Союза распространенность ВИЧ-инфекции среди заключенных особенно высока в России и Украине, а также в Литве, Латвии и Эстонии [5]. В России к концу 2002 г. в исправительных учреждениях было зарегистрировано более 36 000 ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, что составляет примерно 20% от общего числа ВИЧ-инфицированных [6].
- В Латинской Америке распространенность ВИЧ-инфекции среди заключенных особенно высока в Бразилии и Аргентине. Согласно исследованиям, в Бразилии она колеблется от 3 до 20%, а в Аргентине — от 4 до 10%. В других странах, включая Мексику, Гондурас, Никарагуа и Панаму, этот показатель также высок [7].
- По данным одного исследования, в Индии распространенность ВИЧ-инфекции наиболее высока среди заключенных-женщин — 9,5% [8].
- В Замбии распространенность ВИЧ-инфекции среди заключенных составляла 27% [9], а в Южной Африке в 2002 г. — 41% [10].

Пути распространения ВИЧ-инфекции в тюрьмах

Большинство инфицированных ВИЧ или больных СПИДом попадают в тюрьму уже инфицированными. Однако исследования показали, что во многих странах среди заключенных распространено употребление инъекционных наркотиков и что лишение свободы повышает риск заражения ВИЧ у тех ПИН, которые, попав в тюрьму, продолжают употреблять их [11]. Дело в том, что в тюрьмах ПИН практически всегда пользуются общими иглами и шприцами, что особенно повышает риск передачи ВИЧ. Достать в тюрьме иглы и шприцы гораздо труднее, чем наркотики. Поэтому на большую группу ПИН часто приходится лишь несколько игл. Одним и тем же шприцем с иглой могут пользоваться 15—20 человек [12].

Считается, что в тюрьмах половым путем ВИЧ распространяется реже, чем инъекционным. Тем не менее риск заражения ВИЧ при половых контактах существует.

Опасные формы поведения и отсутствие мер профилактики приводят к распространению ВИЧ-инфекции среди заключенных устрашающими темпами. В ряде стран отмечаются первые признаки надвигающейся эпидемии ВИЧ-инфекции в тюрьмах. В Таиланде первая в стране вспышка эпидемии ВИЧ-инфекции началась, по-видимому, в 1988 г. среди содержащихся в тюрьмах Бангкока ПИН. В шести тайских исследованиях выявлена достоверная связь между пребыванием в прошлом в заключении и наличием ВИЧ-инфекции [13]. Вспышки ВИЧ-инфекции в тюрьмах наблюдались и в других странах [14], например в Шотландии [15], Австралии [16], России [17] и Литве [18].

Эпидемия лишения свободы

Значительный рост числа заключенных в ряде стран совпал со всплеском ВИЧ-инфекции. По оценкам экспертов, в 2003 г. во всем мире в местах лишения свободы находились 8,75 млн человек, из них более половины — в США, Китае и России [19]. Во многих странах беспрецедентный рост числа заключенных вызван ужесточением законов, призванных ограничить оборот наркотиков. Только в США за период с 1980 по 1995 г. число содержащихся в местах лишения свободы возросло на 239%, причем от 30 до 60% роста пришлось на преступления, связанные с наркотиками [20].

Вследствие притока в тюрьмы большого числа осужденных за преступления, связанные с наркотиками, во многих странах демографические и эпидемиологические характеристики заключенных сильно изменились по сравнению с показателями, отмечавшимися 20 лет назад. Многие заключенные страдают наркозависимостью, психическими расстройствами и инфекционными болезнями, в том числе ВИЧ-инфекцией [21]. В большинстве стран, кроме тех, где ВИЧ передается преимущественно при гетеросексуальных половых контактах, распространенность ВИЧ-инфекции в тюрьмах тесно связана с распространенностью инфекции среди ПИН, находящихся на свободе, и с долей заключенных, осужденных за преступления, связанные с наркотиками.

ПИН нередко оказываются в тюрьмах. Согласно данным национального исследования в США, в тюрьме побывали около 80% из 25 000 ПИН [22]. ВОЗ провела исследование опасных (с точки зрения заражения ВИЧ) форм поведения среди ПИН в 12 городах. От 60 до 90% опрошенных признались, что побывали за решеткой с тех пор, как начали употреблять наркотики, причем большинство из них были осуждены несколько раз. Выбрав в качестве ответа на употребление наркотиков массовое заключение в тюрьмы, государства фактически способствуют поступлению в исправительные учреждения все большего числа людей, инфицированных ВИЧ [24]. Например, в 1997 г. в тюрьмах США содержалось более 35 000 ВИЧ-инфицированных заключенных в день. В том же году среди вышедших на свободу более 150 000 были заражены ВИЧ. По некоторым оценкам, в 1997 г. в США в исправительных учреждениях побывало 20—26% всех ВИЧ-инфицированных (и 29—43% от общего числа носителей вируса гепатита С) [25]. За последние несколько лет в России ежегодно вы-

ходят на свободу около 300 000 заключенных; многие из них заражены ВИЧ, вирусом гепатита С и микобактериями туберкулеза [26]. В Ирландии, по данным за 1997 г., среднее число заключенных за год составило 2200 человек; при среднем сроке заключения от 3 до 4 месяцев в тюрьмы поступали и выходили на свободу 10 000 человек в год. По некоторым оценкам, из имеющихся в Ирландии 1600 ВИЧ-инфицированных в тюрьме побывали от 300 до 500 человек [27].

Многие заключенные отбывают короткие сроки, часто вновь и вновь попадая за решетку. Как следствие, ВИЧ-инфицированные (и лица из группы риска заражения ВИЧ) перемещаются между тюрьмой и обществом в течение нескольких лет. Такое интенсивное перемещение означает, что инфекции и сопутствующие им болезни, приобретенные или обострившиеся в тюрьмах, не ограничиваются пределами тюрем. Когда люди, инфицированные ВИЧ или вирусом гепатита С (а возможно, и микобактериями туберкулеза), выходят на свободу, проблемы тюремной медицины становятся проблемами всего здравоохранения.

Испытание для тюремной медицины

Через тюрьмы проходят до четверти ВИЧ-инфицированных, что не только создает трудности, но и предоставляет благоприятную возможность обеспечить этих людей помощью, лечением и поддержкой, включая АРТ. В тюрьмах есть условия для контакта с миллионами ВИЧ-инфицированных или лиц с высоким риском заражения ВИЧ, в то время как на свободе эти люди зачастую находятся вне поля зрения системы здравоохранения [28]. В большинстве стран значительную часть заключенных составляют представители национальных меньшинств, в наибольшей степени пораженные ВИЧ-инфекцией, а будучи на свободе, имеющие гораздо меньше возможностей пользоваться медицинской помощью [29].

Таким образом, для многих заключенных пребывание в тюрьме — один из редких шансов получить так необходимую им медицинскую и консультативную помощь.

Правильно организованная медицинская служба исправительных учреждений может принести обществу большую пользу. В задачи такой службы входят медицинская помощь, санитарно-просветительная работа, выявление и лечение большого числа случаев туберкулеза и заболеваний, передающихся половым путем, вакцинация против гепатита В и консультирование по вопросам ВИЧ-инфекции. Кроме того, медицинская служба выступает в роли связующего звена между освобождающимися заключенными и общегражданскими медицинскими службами на местах, помогая адаптации бывших заключенных. Время, проведенное человеком в заключении, должно принести пользу как ему самому, так и обществу в целом [30].

Несмотря на широкие возможности, качественная помощь, лечение и поддержка в тюрьме даются с большим трудом. Во многих странах главной проблемой служит недостаток финансовых и прочих ресурсов, выделяющихся на медицинскую помощь в тюрьмах и на всю систему исправительных учреждений в целом. В тех немногих случаях, когда медицинская помощь в тюрьмах соответствует требованиям,

услуги оказываются слишком дорогими, а попытки снизить издержки ведут к снижению качества услуг [31].

Положение усугубляют плохие условия содержания большей части заключенных во всем мире. Болезнь в тюрьме чаще всего означает медленную смерть. Международные неправительственные организации, например «Международная Амнистия» (Amnesty International), «Контроль за соблюдением прав человека» (Human Rights Watch), и различные региональные надзорные органы, следящие за соблюдением прав человека, систематически изучают условия жизни заключенных, отмечая в том числе факты жестокого обращения с заключенными со стороны тюремной администрации. Большинство правозащитных организаций указывают на переполненность тюрем как на главную причину стресса, плохой гигиены и ограничения права на частную жизнь [32]. Организация «Контроль за соблюдением прав человека» резюмирует условия жизни в тюрьмах мира следующим образом.

Хотя стандарты тюремного содержания в разных странах и разных учреждениях существенно разнятся, в целом эти стандарты шокирующе низки. Даже в богатейших и наиболее развитых странах тюрьмы страдают от переполненности, разрушающейся инфраструктуры, недостаточной медицинской помощи, жестокости и коррумпированности охраны и насилия между заключенными. Поскольку общественность в первую очередь озабочена тем, чтобы преступники сидели в тюрьме, а не тем, в каких условиях они сидят, для устранения перечисленных проблем делается очень мало [33].

Помимо финансовых ограничений и суровых условий содержания предоставлению необходимой помощи ВИЧ-инфицированным и больным СПИДом в тюрьмах часто мешают идеологические барьеры и убеждение в том, что в тюрьмах должны наказывать, а не реабилитировать [34]. Кроме того, приоритет тюремной медицины в системе исполнения наказаний очень низкий, а цели и ценности этой системы нередко вступают в противоречие с целями медицинской помощи. Проще говоря, «основная задача исправительных учреждений — правоприменительная деятельность, направленная на обеспечение общественной безопасности, а не охрана здоровья» [35]. Harding пишет следующее:

...тюремная медицина находится в странном положении, оказавшись выброшенной на «ничейную землю» между двумя важнейшими общественными системами: системой здравоохранения и уголовно-исполнительной системой. Причина плачевного состояния и крайне низкого статуса этой отрасли медицины — не выбор или действия медицинских работников, а политика в области уголовного правосудия (особенно исполнения наказаний) и многолетнее игнорирование со стороны медицинской «верхушки». Министерства здравоохранения, медицинские ассоциации и медицинские учебные заведения считали, что медицинское обслуживание в тюрьмах не имеет к ним никакого отношения. До начала эпидемии СПИДа ВОЗ не провела ни одного мероприятия, консультации или исследования в тюремной среде. Еще десять лет назад в ведущих медицинских журналах практически не встречалось статей о здоровье и медицинском обслуживании в тюрьмах. Провалы тюремной медицины привели к тому, что ситуация во многих исправительных учреждениях стала серьезно угрожать здоровью всего населения [36].

Международные права человека и ответственность тюремной системы

Хотя заключенные лишены права на свободу, у них все же сохраняются другие права и привилегии, кроме тех, что неизбежно теряются или ограничиваются при попадании в тюрьму. В частности, государство обязано обеспечить заключенным качественную медицинскую помощь, сравнимую с той, что доступна за пределами тюрьмы [37].

Согласно международному праву, отсутствие доступа к основным средствам профилактики и лечения ВИЧ-инфекции, которыми пользуются остальные члены общества, является нарушением права заключенных на здоровье. Более того, это противоречит международным актам, касающимся прав заключенных, медицинского обслуживания и проблемы ВИЧ-инфекции и СПИДа в тюрьмах, таким, как «Основные принципы обращения с заключенными» [38], «Рекомендации ВОЗ по ВИЧ-инфекции и СПИДу в тюрьмах» [39] и «Международные рекомендации по ВИЧ-инфекции/СПИДу и правам человека» [40].

Согласно рекомендациям ВОЗ, «все заключенные имеют право на такое медицинское обслуживание, в том числе и профилактическое, которым пользуются все члены общества, без какой-либо дискриминации, в частности, в отношении их правового статуса или гражданства».

Документ содержит подробные рекомендации по обеспечению доступа ВИЧ-инфицированных заключенных к медицинской помощи, психологическому консультированию и поддерживающему лечению; к информации о существующих способах лечения; к проводимым в тюрьмах клиническим испытаниям, сопоставимым с теми, что проводятся на свободе. В документе отражены также право не участвовать в клинических испытаниях и право на получение помощи после освобождения.

«Международные рекомендации по ВИЧ-инфекции/СПИДу и правам человека» предлагают предпринять следующее.

Тюремная администрация должна принять все необходимые меры, включая адекватное кадровое обеспечение, эффективный надзор и соответствующие дисциплинарные меры, для защиты заключенных от изнасилования и развратных действий. Тюремная администрация должна также предоставить заключенным (а при необходимости и персоналу тюрьмы) доступ к информации о профилактике ВИЧ-инфекции, обучению, добровольному тестированию, лечению и добровольному участию в клинических испытаниях, связанных с ВИЧ-инфекцией, обеспечить конфиденциальность и консультирование по вопросам ВИЧ-инфекции и средствам ее предупреждения (презервативы, антисептики, стерильные иглы и шприцы). Кроме того, тюремная администрация должна запретить принудительное тестирование на ВИЧ, изоляцию ВИЧ-инфицированных заключенных и отказ им в допуске к льготам, привилегиям и программам освобождения. В виде исключения администрация может содействовать досрочному освобождению ВИЧ-инфицированных заключенных [41].

Эффективность лечения ВИЧ-инфекции в тюрьмах

Доступ ВИЧ-инфицированных к лечению (включая АРТ и лечение оппортунистических и прочих инфекций) в развитых странах, странах с переходной экономикой и развивающихся странах сильно различается.

В развитых странах в соответствии с правом на наивысшие стандарты физического и психического здоровья и принципом равного доступа к медицинской помощи заключенные должны иметь возможность получать высококачественную медицинскую помощь, включая консультации специалистов, лабораторные исследования (определение числа лимфоцитов CD4, вирусной нагрузки, чувствительности ВИЧ к антиретровирусным средствам) и любые антиретровирусные препараты, допущенные к реализации на территории конкретной страны.

Комбинированная АРТ, в частности ВААРТ, зарекомендовала себя как эффективный метод лечения и в развитых, и в развивающихся странах [42], а также среди «трудных» категорий ВИЧ-инфицированных, к которым относятся и ПИН [43]. Она обеспечивает длительное выраженное подавление репликации ВИЧ, восстанавливает и сохраняет функцию иммунной системы, способствует возвращению к нормальной жизни, снижает смертность и частоту осложнений, связанных с ВИЧ-инфекцией [44]. Без лечения у большей части ВИЧ-инфицированных неизбежно развиваются сопутствующие заболевания и наступает смерть. АРТ продлевает жизнь на многие годы, обеспечивая относительно хорошее общее состояние. Ниже более подробно освещается применение АРТ в тюрьмах в развитых странах, странах с переходной экономикой и в развивающихся странах.

Лечение в тюрьмах в развитых странах

В развитых странах многие ВИЧ-инфицированные заключенные получают антиретровирусные препараты. Часто такие больные начинают лечиться именно в тюрьме [45]. В результате среди заключенных значительно снизилась смертность от СПИДа. В 1995 г. в США 34% от всех случаев смерти в тюрьмах были связаны со СПИДом [46]. Исследование, проводившееся до внедрения ВААРТ, показало, что у нелеченных заключенных число лимфоцитов CD4 уменьшалось гораздо быстрее, чем у нелеченных больных на свободе. Авторы исследования объясняли это явление стрессом от пребывания в заключении [47]. Между тем благодаря проведению ВААРТ с 1995 по 1999 г. в тюрьмах США смертность, связанная со СПИДом, снизилась более чем на 75%. В 1999 г. от СПИДа умерло 242 заключенных (20 на 100 000 заключенных), тогда как в 1995 г. — 1010 [48]. По данным Управления исправительных учреждений штата Нью-Йорк, в 1990 г. смертность от СПИДа составляла 40,7 случая на 10 000 заключенных. В 1998 г. смертность снизилась до 6,1 случая на 10 000 заключенных [49]. Аналогичная картина наблюдалась и в других странах, в которых АРТ доступна заключенным.

Исследования, проводившиеся в тюрьмах США и некоторых других развитых стран, показали, что если заключенных обеспечить медицинской и иной помощью, в том числе лекарственными средствами, то АРТ даст хорошие результаты.

Springer et al. в ходе ретроспективного когортного исследования среди заключенных исправительных учреждений штата Коннектикут установили, что за время заключения у лиц, получавших АРТ дольше 6 мес, увеличилось число лимфоцитов CD4 и снизилась вирусная нагрузка: к концу срока заключения у 59% из них последняя уже не определялась [50].

Приверженность лечению

Максимальную пользу АРТ приносит только при строгом соблюдении схемы лечения. Хотя условия заключения так или иначе препятствуют соблюдению режима АРТ, есть в них все же и некоторые преимущества [51].

Большая часть исследований показала, что приверженность лечению среди заключенных столь же высока, как и среди ВИЧ-инфицированных, получающих первичную помощь при муниципальных больницах, в программах заместительной терапии метадон, а также среди ПИН, участвующих в испытаниях АРТ [52]. В одном исследовании, проводившемся в двух испанских тюрьмах, у заключенных этот показатель был даже выше, чем у больных, находящихся на свободе [53].

Такая приверженность особенно впечатляет, если учесть, сколько препятствий, обусловленных самим характером тюремной среды, стоит перед заключенным. Среди наиболее часто упоминаемых заключенными проблем — отсутствие лекарственных средств, невозможность покинуть камеру из-за введения режима строгой изоляции, перевод в другое место [54]. В большинстве случаев согласие на АРТ и приверженность ей обусловлены разными мотивами. Заключенные соглашались на лечение, если доверяли врачу или верили в эффективность препаратов. Снижение приверженности лечению было связано с побочными эффектами, социальной изоляцией и со сложностью схемы АРТ [55]. В одном из исследований социальная изоляция увеличивала риск несоблюдения назначений в 12 раз, а при каждом усложнении схемы АРТ этот риск возрастал в 3 раза [56]. В другом исследовании с участием ВИЧ-инфицированных женщин и согласие на терапию, и приверженность ей в значительной степени зависели от межличностных отношений с врачом и сокамерницами [57].

Способы предоставления антиретровирусной терапии

Способ предоставления АРТ может сильно повлиять на приверженность лечению. В некоторых службах тюремной медицины используют КААРТ. Применение этого метода оправдано тем, что для устойчивого подавления репликации ВИЧ требуется высокая степень приверженности лечению (прием более 95% доз [58]). Альтернативой КААРТ служит модифицированная КААРТ и самостоятельный прием препаратов. При модифицированной КААРТ больные принимают утреннюю дозу в присутствии медицинского персонала, а последующие дозы — самостоятельно. При полностью самостоятельном приеме больные хранят всю упаковку с препаратами у себя в камере (если позволяют условия хранения препаратов) и принимают их самостоятельно [59]. Можно использовать любой из этих методов; иногда в одной и той же тюрьме применяют все методы, подбирая подходящий индивидуаль-

но. Преимущества и недостатки каждого метода подробно описаны Pontali [60]. Результаты сравнительной оценки этих методов неоднозначны.

Итальянское сравнительное исследование обычной и модифицированной КААРТ показало, что в первой группе вирусологические и иммунологические показатели после лечения были лучше [61]. Fischl et al. также представили данные в пользу большей эффективности КААРТ. Они сравнили вирусологические показатели у заключенных и обычных больных, участвовавших в одних и тех же клинических испытаниях и получавших по 3—4 препарата. На 80-й неделе исследования вирусная нагрузка менее 400 копий в 1 мл отмечена у 95% заключенных, получавших КААРТ, тогда как у обычных больных такая вирусная нагрузка была достигнута только в 75% случаев, несмотря на то что на момент начала исследования у заключенных число лимфоцитов CD4 было ниже, а вирусная нагрузка выше [62]. Однако неясно, связана ли такая разница в вирусологических показателях с применением КААРТ, или лучшая приверженность лечению у заключенных обусловлена иными причинами, такими, как одновременное лечение психических расстройств и сокращение употребления наркотиков [63]. В другом обсервационном исследовании, в котором упаковки с препаратами были снабжены крышками с электронным микросчетчиком, различий в приверженности лечению между больными, получавшими КААРТ, и теми, кто самостоятельно принимал препараты, не выявлено [64]. Altice et al. также показали, что при КААРТ и при самостоятельном приеме антиретровирусных средств приверженность лечению практически одинакова (85 и 82% соответственно) [65].

Конфиденциальность

Длинные очереди за лекарствами при проведении КААРТ могут отбить у некоторых заключенных желание начать лечение или заставить прекратить АРТ. Заключенные могут испугаться, что все узнают об их болезни, если будут видеть их в очереди за препаратами несколько раз в день [66]. Altice et al. сообщили, что большое число участников исследования жаловались на чувство одиночества из-за ВИЧ-инфекции, многие указывали, что хранят свою болезнь в тайне от других заключенных [67]. В исследовании Wohl et al. 68% участников признались, что предпочли бы принимать лекарства самостоятельно, а не в режиме КААРТ. Многие из этих заключенных были обеспокоены возможным нарушением конфиденциальности при частом получении лекарств в очередях [68].

Непрерывность лечения

Wood et al. [69], Palepu [70] и Stephenson et al. [71] показали, что после освобождения лечение часто прерывается, что влечет за собой ухудшение вирусологических и иммунологических показателей. Springer et al. доказали эффективность АРТ у ВИЧ-инфицированных заключенных, однако ими было выявлено десятикратное увеличение вирусной нагрузки и уменьшение числа лимфоцитов CD4 в среднем на 80 мкл^{-1} у тех, кто повторно попадает в тюрьму [72]. Повторное заключение может быть связано с возобновлением употребления наркотиков, прекращением лечения и, возможно, с психическим заболеванием. Улучшение здоровья,

достигнутое за время предыдущего пребывания в заключении, в этом случае сводится на нет, что указывает на необходимость комплексных мер по социальной и медицинской реабилитации освобожденных ВИЧ-инфицированных [73].

Выйдя на свободу, бывшие заключенные сталкиваются с многочисленными проблемами, решить которые самостоятельно им сложно, особенно бывшим потребителям наркотиков. В результате бывшие заключенные могут прервать АРТ, начатую в исправительных учреждениях. Поскольку для большей части осужденных тюрьма — лишь промежуточный этап на жизненном пути, для сохранения достигнутых в тюрьме результатов возвращение в общество должно быть тщательно подготовлено [74]. Следует заранее проработать такие вопросы, как трудоустройство, лечение наркозависимости выявление психических нарушений и направление к психиатру, запись на прием к специалисту по ВИЧ-инфекции и к другим специалистам, помощь в поиске жилья. Повышению приверженности лечению у бывших заключенных способствует и помощь в решении социальных вопросов, трудностей, связанных с транспортом и организацией ухода за ребенком [75]. В Род-Айленде проведение совместных реабилитационных программ с тщательной заблаговременной подготовкой к освобождению привело к сокращению частоты повторных преступлений среди ВИЧ-инфицированных женщин за 12 мес с 39 до 17% [76] и снижению двухлетней рецидивной преступности среди заключенных массачусетской тюрьмы с 72 до 49% [77]. Было высказано предположение, что на эти результаты могли повлиять и преемственность помощи ВИЧ-инфицированным, и регулярная АРТ [78]. Предварительные данные свидетельствуют, что такое взаимодействие между уголовно-исполнительной системой и обществом, возможно, играет ключевую роль в обеспечении непрерывности лечения ВИЧ-инфицированных [79]. Более того, подготовка к освобождению и реабилитационные программы для заключенных не только способствуют непрерывности медицинской помощи, но и облегчают вторичную профилактику [80].

Важность преемственности медицинской помощи после выхода заключенного на свободу заставляет обратить внимание и на проблему преемственности лечения при перемещении заключенного внутри уголовно-исполнительной системы. Перевод из одной тюрьмы в другую или участие в судебных слушаниях могут привести к прерыванию медицинской помощи из-за несогласованности действий и помешать своевременному приему препаратов [81].

Сопутствующие заболевания

Многие ВИЧ-инфицированные заключенные заражены и гепатитом С. Кроме того, в тюрьме ВИЧ-инфицированные часто заражаются туберкулезом или сами заражают других заключенных.

В ряде недавних исследований было показано, что лечение гепатита С у заключенных не только возможно, но и обещает дать хорошие результаты [82]. Более подробно о лечении гепатита С у ВИЧ-инфицированных см. в разделе 2.

Для ВИЧ-инфицированных заключенных туберкулез представляет особую опасность. ВИЧ-инфекция — важнейший фактор риска развития туберкулеза, а туберкулез — основная причина смерти среди ВИЧ-инфицированных. Есть данные, что при туберкулезе репликация ВИЧ происходит более быстрыми темпами.

По некоторым оценкам, распространенность туберкулеза в тюрьмах в 100 раз выше, чем в обществе. Неудовлетворительные условия содержания, включая переполненность помещений, плохую вентиляцию и недостаточное питание, усугубляют ситуацию и мешают справиться с распространением туберкулеза в тюрьмах. Более того, в тюрьмах, расположенных в самых различных регионах, от Таиланда и штата Нью-Йорк до России, распространенность резистентных форм туберкулеза значительно выше, чем среди населения в целом [83]. Более подробно о лечении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных см. в разделе 2.

Лечение ВИЧ-инфицированных заключенных в развивающихся странах и странах с переходной экономикой: пора действовать

Приверженность международного сообщества принципу равной медицинской помощи заключенным и остальным членам общества, а также готовность правительств развивающихся стран и стран с переходной экономикой обеспечить реализацию этого принципа проходят проверку в рамках программы ВОЗ «3 × 5».

На сегодняшний день очень мало информации о том, что делается для интегрирования исправительных учреждений в общую систему борьбы с ВИЧ-инфекцией; ни рекомендаций, ни других публикаций на эту тему нет. В декабре 2005 г. в *British Medical Journal* появилась статья, в которой рассказывалось о том, как южноафриканский заключенный, осужденный за убийство и болеющий СПИДом, добился права умереть дома, в кругу близких. В статье упоминалось, что заключенный не получал антиретровирусных препаратов, «хотя такое лечение должно быть доступно в местных тюрьмах». Число смертей по так называемым «естественным причинам» среди южноафриканских заключенных резко возросло, и в большинстве этих случаев смерть вызвана СПИДом [84]. Несмотря на вынесенное ранее судебное решение, гарантирующее заключенным доступность АРТ, неизвестно, сколько заключенных на самом деле получают такую терапию [85]. Управление исправительных учреждений ЮАР в настоящее время пересматривает политику в отношении преступников, инфицированных ВИЧ или больных СПИДом, и приступает к реализации программы АРТ в тюрьмах. Управление признало, что столкнулось с целым рядом сложнейших проблем, таких, как растущая распространенность ВИЧ-инфекции среди заключенных, рост осложнений при лечении туберкулеза, обеспечение мер безопасности при получении антиретровирусных препаратов и при обследованиях в обычных медицинских центрах, а также обеспечение доступа к АРТ после освобождения. Один из комментаторов заметил, что Управление должно обеспечить непрерывность АРТ, учитывая негативные последствия прерывания или прекращения лечения как для больного, так и для здравоохранения в целом [86]. В марте 2006 г. более 200 ВИЧ-инфицированных заключенных прекратили двухдневную голодовку после того, как власти согласились удовлетворить их требование о предоставлении возможности лечиться [87]. В декабре 2005 г., анализируя ситуацию в Замбии, Simooya и Sanjobo отмечали, что «жить в тюрьме, страдая

ВИЧ-инфекцией или СПИДом и еще и многими другими хроническими заболеваниями, для осужденных во многих частях мира все еще является двойным наказанием» [88]. Авторы подчеркнули, что принцип равного доступа к медицинской помощи соблюдается немногими странами. Только в 2004 г. в тюрьмах Замбии от болезней, связанных со СПИДом, умерло 449 заключенных, и лишь небольшое число осужденных, инфицированных ВИЧ или больных СПИДом, получали АРТ. И это несмотря на то, что Замбия в последние годы существенно повысила доступность лечения [89]. В заключение Simooya и Sanjobo отмечают следующее.

Учитывая сложившиеся обстоятельства, необходимо принять срочные меры по развитию в Замбии и других странах, пораженных пандемией СПИДа, стандартных услуг по лечению заключенных, инфицированных ВИЧ или больных СПИДом. Эти услуги должны быть такими же, как на свободе, и включать консультирование и антиретровирусную терапию. Важно подкрепить эти меры борьбой за улучшение условий жизни в тюрьмах.

В настоящее время во всем мире ВИЧ-инфицированные и больные СПИДом стали жить дольше и более полноценно, и те из них, кто попадает в тюрьмы, не должны больше страдать от инфекции, принципы лечения которой хорошо известны. Не существует ни юридических, ни медицинских, ни моральных оправданий тому, чтобы ВИЧ-инфекция и СПИД продолжали играть в тюрьмах роль еще одного наказания.

В некоторых уголовно-исполнительных системах стран Восточной Европы и бывшего СССР реализуются небольшие программы по лечению ВИЧ-инфекции либо начато обучение персонала служб тюремной медицины для подготовки к подобным программам. Однако по сравнению с тем, что еще предстоит сделать, это капля в море. Так, по оценкам Bobrik, в 2004 г. только 2—3% заключенных с ВИЧ-инфекцией или со СПИДом (т. е. примерно 1000 человек) в Российской Федерации имели клинические показания к ВААРТ [90]. Однако через пять лет такое лечение потребуется уже 70% (25 000) ВИЧ-инфицированных заключенных. Внедрение действенной программы по лечению ВИЧ-инфекции, которая была бы интегрирована с общероссийскими программами или, по крайней мере, скоординирована с ними и отвечала потребностям растущего числа заключенных, инфицированных ВИЧ или больных СПИДом, будет очень непростым делом.

Выводы и рекомендации

1. Заключенные должны получать такую же медицинскую и иную помощь (включая непрерывную ВААРТ), как и остальные ВИЧ-инфицированные и больные СПИДом.

Внедрение ВААРТ позволило существенно снизить смертность от СПИДа во всех странах, где такое лечение доступно. В этих же странах снизилась и смертность среди заключенных. Обеспечение доступа к АРТ в условиях исправительных учреждений для тех, кто в ней нуждается, не просто, но вполне осуществимо. Исследования подтверждают: если заключенные получают необходимую помощь, АРТ дает у них

хорошие результаты. Приверженность лечению в тюрьмах может быть такой же, а то и более высокой, чем в обществе в целом. Однако улучшение здоровья, достигнутое за время пребывания в заключении, может быть сведено на нет, если не готовить осужденного к жизни на свободе.

2. Поскольку АРТ все шире применяют в развивающихся странах и странах с переходной экономикой, очень важно, чтобы такое лечение стало доступным и в тюрьмах. Непременное условие успешного лечения — преимущество медицинской помощи в тюрьме и за ее стенами, а также внутри уголовно-исполнительной системы. Для решения этой задачи требуются усилия на международном, национальном, региональном и местном уровнях.

Международный уровень

На международном уровне разрабатываемые ВОЗ программы по повышению доступности лечения следует дополнить разделами, касающимися заключенных, а также добиться, чтобы исправительные учреждения были включены в число получателей технической помощи. В рамках программ ВОЗ необходимо также собирать и публиковать информацию о доступности лечения для заключенных и об охвате их помощью, выявлять, развивать и пропагандировать модели, основанные на передовом опыте, обращать внимание высших должностных лиц и финансирующих структур на тот факт, что недоступность лечения в тюрьмах представляет опасность для всего общества и ущемляет права человека. Кроме того, следует добиваться, чтобы Глобальный фонд борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией и международные финансирующие организации выделяли целевые средства на программы лечения ВИЧ-инфекции и СПИДа в тюрьмах, в том числе программы улучшения медицинского обслуживания и условий содержания в тюрьме, влияющих на здоровье заключенных.

Национальный уровень

На национальном уровне необходимо сделать следующее. Во-первых, представители уголовно-исполнительной системы должны быть представлены в национальных координационных комитетах по борьбе с ВИЧ-инфекцией и со СПИДом, а вопросы, связанные с лечением заключенных, должны стать частью согласованной программы действий против ВИЧ-инфекции и СПИДа и общенациональной системы контроля за реализацией и эффективностью этой программы. Во-вторых, представителей уголовно-исполнительной системы следует привлекать к решению всех вопросов, касающихся повышения доступности лечения, от подачи заявок на финансирование (чтобы гарантировать целевое выделение средств именно на тюрьмы) до разработки, реализации, мониторинга и оценки программ лечения. В-третьих, министерству здравоохранения и министерству, в чьем ведении находится уголовно-исполнительная система, необходимо тесно сотрудничать исходя из того, что здоровье заключенных — это здоровье общества в целом; с другой стороны, правительства должны возложить ответственность за здравоохранение в тюрьмах на те же министерства, управления и ведомства, которые обеспечивают охрану здо-

ровья общества в целом (см. ниже). В-четвертых, нужно разработать инструкции, оговаривающие право ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом на владение лекарственными средствами или необходимость предоставления им лекарственных средств при аресте, во время заключения и при любом перемещении внутри уголовно-исполнительной системы. Работникам полиции и исправительных учреждений следует разъяснить важность соблюдения непрерывности лечения.

Региональный и местный уровни

На региональном и местном уровнях необходимо взаимодействие тюрем с клиниками, больницами, медицинскими факультетами и неправительственными организациями (в том числе с организациями ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом) по вопросам предоставления заключенным медицинской помощи и других услуг и разработки совместных программ лечения.

3. Необходимо сделать заместительную терапию наркозависимости доступной в тюрьмах и признать ее важную роль в организации и проведении АРТ у ПИН.

Во многих странах значительное число тех, кто нуждается в АРТ, употребляют инъекционные наркотики. Лечение антиретровирусными препаратами у них нередко становится возможным только после начала заместительной терапии. Такая терапия позволяет улучшить состояние больных с опиоидной зависимостью, предупредить или вылечить многие осложнения, обусловленные употреблением наркотиков, и поэтому широко используется для удержания ПИН в рамках лечебных программ [91]. Заместительная терапия дает дополнительную возможность организовать программы АРТ, повышает доступность лечения ВИЧ-инфекции и степень приверженности ему [92]. В странах, где заместительная терапия разрешена, она должна быть доступна и в тюрьмах, и заключенные должны иметь возможность получать ее, не прерывая лечение.

4. Чтобы медицинская и иная помощь, включая АРТ, стала более доступной, в исправительных учреждениях необходимо организовать обследование на ВИЧ-инфекцию.

- Предоставить заключенным возможность обследования на ВИЧ-инфекцию при поступлении в тюрьму и периодически на протяжении отбывания срока. Заключенные имеют право знать, инфицированы ли они ВИЧ, и при подтверждении диагноза ВИЧ-инфекции получать медицинскую и иную помощь (включая АРТ).
- Обследование на ВИЧ-инфекцию должно проводиться только добровольно, при этом заключенный должен дать письменное согласие и иметь возможность получить консультативную помощь.
- Предложить медицинскую и иную помощь тем заключенным, у кого выявлена ВИЧ-инфекция. Диагностика и консультирование должны быть частью комплексной программы по борьбе с ВИЧ-инфекцией и со СПИДом, включающей также меры профилактики.

Есть основания полагать, что в тюрьмах, где всем вновь прибывшим осужденным предлагают добровольно обследоваться на ВИЧ-инфекцию, многие из них соглашаются [93]. Особенно охотно соглашаются в тех случаях, когда исследование является частью комплексной программы помощи ВИЧ-инфицированным заключенным и его результаты сохраняются в тайне, а те, кто сообщает о том, что инфицирован ВИЧ, не подвергаются дискриминации и оскорблениям [94]. И наоборот, принуждение и изоляция ВИЧ-инфицированных от других осужденных дают обратный результат [95]. ВИЧ-инфекция не передается контактно-бытовым путем (как, например, активный туберкулез), поэтому с позиций общественного здоровья в принудительном обследовании и изоляции ВИЧ-инфицированных нет необходимости. Кроме того, изоляция может иметь отрицательные последствия и для самих ВИЧ-инфицированных. В США отдельное содержание ВИЧ-инфицированных осужденных в тюрьме штата Южная Каролина привело к вспышке туберкулеза, при которой у 71% заключенных, содержащихся в одной и той же жилой зоне, произошел вираж туберкулиновой пробы либо развился туберкулез. Впоследствии у 31 заключенного и одного студента-медика из муниципальной больницы развился активный туберкулез [96].

5. Необходимо выделять достаточно средств на тюремную медицину, чтобы финансирование осуществлялось не «по запросу», а по упреждающей схеме.

Еще в 1992 г. в совместном докладе Американской коллегии терапевтов, Национальной комиссии по охране здоровья в исправительных учреждениях и Американской ассоциации служб здравоохранения исправительных учреждений говорилось о «кризисе охраны здоровья в исправительных учреждениях». В документе указывалось, что заключение в тюрьмы большого числа потребителей наркотиков, многие из которых страдали ВИЧ-инфекцией, обострило проблемы тюремного здравоохранения.

Помимо прочего, в докладе рекомендовалось привести финансирование охраны здоровья в исправительных учреждениях в соответствие с растущими потребностями заключенных, признать тюремное здравоохранение составной частью национальной системы общественного здравоохранения и преобразовать существующую модель тюремного здравоохранения «по запросу» в упреждающую систему, нацеленную на раннее выявление и лечение заболеваний, пропаганду здорового образа жизни и профилактику [97]. Эти рекомендации совпадают с рекомендациями, разработанными на основе недавнего исследования организации здравоохранения в федеральных тюрьмах Канады. Исследователи признали необходимость создания структуры здравоохранения, которая бы выполняла основные функции охраны здоровья в тюрьмах: оценку здоровья заключенных, его охрану и укрепление; контроль за инфекционными и хроническими заболеваниями; координацию деятельности по профилактике болезней и травм; оценку эффективности, доступности и качества медицинского обслуживания. Авторы исследования пришли к выводу, что «реализация мер по охране здоровья заключенных будет способствовать их реабилитации и успешной реинтеграции в общество» [98].

6. Передача тюремного здравоохранения в ведение органов общественного здравоохранения может положительно сказаться на медицинском обслуживании ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом в тюрьмах.

В подавляющем большинстве стран медицинским обслуживанием заключенных занимается то же министерство или ведомство, которое осуществляет руководство уголовно-исполнительной системой, а не министерство или ведомство, отвечающее за здравоохранение. Тюрьмы не предназначались для содержания заключенных с хроническими, потенциально смертельными болезнями, в частности с ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами и туберкулезом, и, как правило, плохо приспособлены для этой цели. Численность и квалификация тюремного персонала, а также имеющееся оборудование не отвечают медицинским потребностям осужденных, страдающих такими заболеваниями. Полномочия и обязанности тюремных чиновников могут противоречить принципам медицинской этики. Нередко случается, что медицинский персонал тюрьмы старается честно выполнять свой профессиональный долг перед заключенными и оказывать адекватную медицинскую помощь, а тюремная администрация и охрана препятствуют этому. Конструктивные отношения между врачом и больным строятся на доверии. Когда медицинское обслуживание заключенных подчинено тюремной администрации, вряд ли те будут доверять своим врачам. Отсутствие доверия означает несоответствие медицинского обслуживания заключенных принятым стандартам.

Опыт, накопленный в исправительных учреждениях многих стран, показывает, что медицинское обслуживание заключенных более эффективно, если находится в ведении органов общественного здравоохранения, а не тюремной администрации. Этот факт только подчеркивает тесную связь между здоровьем общества и здоровьем осужденных [100]. Норвегия была одной из первых стран, которые начали подобную реформу тюремного здравоохранения, а Франция, с тех пор как в 1994 г. медицинское обслуживание тюрем было передано в ведение Министерства здравоохранения и каждая тюрьма оказалась приписана к государственной больнице, добилась хороших результатов [101].

7. При разработке и реализации программ медицинской и иной помощи при ВИЧ-инфекции в исправительных учреждениях следует обратить особое внимание на информацию и услуги, предназначенные для заключенных-женщин.

Поскольку женщин в тюрьмах меньше, чем мужчин, медицинские услуги, предоставляемые им, иногда очень ограничены и отличаются низким качеством. С распространением ВИЧ-инфекции и СПИДа добавилась новая проблема. Женщины нуждаются в тех же мерах профилактики и той же помощи, что и мужчины. Тем не менее в программах, предназначенных для женщин-заключенных, следует учитывать их большую уязвимость и то, что многие из них подвергались жестокому обращению и за пределами тюрьмы. Программы профилактики ВИЧ-инфекции среди заключенных-женщин и предоставления тем из них, кто заражен ВИЧ или болен СПИДом, медицинской и иной помощи во многом отличаются от аналогичных программ для заключенных-мужчин и иногда оказываются гораздо сложнее.

8. Наконец, следует стремиться к сокращению численности заключенных.

Лишение свободы не должно быть способом краткосрочного или долгосрочного решения проблем, связанных с употреблением наркотиков, ни для граждан, ни для общества в целом. Исследования показали, что страх ареста и наказания является далеко не главным фактором, которым руководствуется человек, решивший употреблять наркотики или торговать ими. В одном исследовании было показано, что относительное число заключенных и распространенность наркозависимости в отдельных странах и городах слабо коррелируют друг с другом и что правоприменительные действия влияют на цену наркотиков гораздо слабее, чем другие рыночные факторы [102]. Учитывая значительную стоимость лишения свободы как способа противодействия преступности, связанной с наркотиками, трудно согласиться с таким подходом к борьбе с наркотиками, при котором приоритет отдается массовым арестам и строгому наказанию потребителей наркотиков. Многие из проблем, связанных с ВИЧ-инфекцией и наркозависимостью в тюрьмах, были бы не так остры, если бы имелись альтернативы лишению свободы, особенно в случаях, когда преступление связано с наркотиками. Еще в 1987 г. в официальном итоговом документе ВОЗ, принятом на консультациях по профилактике СПИДа и борьбе с ним в исправительных учреждениях, отмечалось, что «в свете эпидемии СПИДа и ее влияния на тюрьмы правительствам рекомендуется пересмотреть уголовную политику в отношении потребителей наркотиков» [103]. Тот факт, что многие правительства продолжают игнорировать данное пожелание, лишь способствует дальнейшему развитию кризиса общественного здравоохранения и уголовно-исполнительной системы.

За 8 мес в 13 учреждениях здравоохранения АРТ получили более 1000 человек, причем около 15% из них — в тюрьмах. За это время приверженность лечению составила примерно 95%.

Проект ГЛОБУС: первые шаги к антиретровирусной терапии потребителей инъекционных наркотиков в России

Алексей Бобрик, Валерия Летягина, Наталья Васильева*

Введение

Первый в России случай ВИЧ-инфекции был зарегистрирован в 1985 г., однако значительное ухудшение эпидемиологической обстановки началось в 1996 г., когда в целом ряде российских регионов были отмечены серьезные вспышки ВИЧ-инфекции среди ПИН. Между 1996 и 2001 г. число новых случаев ВИЧ-инфекции быстро росло, после чего такие случаи стали регистрироваться реже. Подъем и последующее снижение заболеваемости интерпретируются аналитиками по-разному. Некоторые выражают сомнение в том, что снижение действительно имело место, отмечая слабость системы эпидемиологического надзора и значительное сокращение финансирования обследования на ВИЧ-инфекцию, совпавшие по времени со снижением числа зарегистрированных новых случаев ВИЧ-инфекции [1]. Другие утверждают, что российская эпидемия ВИЧ-инфекции стабилизировалась и развивается по относительно оптимистическому сценарию [2, 3]. Еще одна группа считает снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией временным, объясняя его в основном переходом эпидемии во вторую фазу, характеризующуюся передачей ВИЧ от инфицированных ПИН остальному населению [4]. К маю 2006 г. общее число официально зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в России превысило

*Алексей Бобрик — руководитель проекта ГЛОБУС Открытого института здоровья, Москва, Россия.
Валерия Летягина — программный менеджер Открытого института здоровья.
Наталья Васильева — директор Открытого института здоровья.

350 000 [5], однако на самом деле инфицированных, вероятно, гораздо больше. Согласно данным Объединенной программы ООН по ВИЧ и СПИДу, медиана инфицированных ВИЧ и больных СПИДом в России в настоящее время составляет 860 000 (от 420 000 до 1,4 млн) человек [6, 7].

Оценки числа умерших от ВИЧ-инфекции в России за последние 10 лет колеблются от 1200 [2] до более чем 6000 человек [5]. При анализе показателей смертности необходимо учитывать, что быстрое распространение ВИЧ-инфекции в России началось только во второй половине 1990-х гг., поэтому у большей части ВИЧ-инфицированных болезнь еще не перешла в СПИД. Поэтому полная картина демографических потерь и другие последствия ВИЧ-инфекции и СПИДа для страны пока не ясны.

Оценки числа нуждающихся в АРТ в России тоже разнятся. Согласно официальным данным, на май 2006 г. показания к ВААРТ имелись не более чем у 20 000 ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом [2]. Ряд российских и зарубежных экспертов тем не менее считают, что в настоящее время в АРТ нуждаются более 50 000 россиян. На май 2006 г. антиретровирусные препараты получали примерно 5 000 больных. Это означает, что АРТ в России доступна лишь 10% нуждающихся в ней [5].

С организационной точки зрения российская стратегия борьбы против ВИЧ-инфекции и СПИДа отражает наследие советской системы здравоохранения, которая характеризовалась множеством высокоспециализированных вертикальных программ при очень слабой горизонтальной интеграции даже между смежными областями. Регистрация первых случаев ВИЧ-инфекции в Советском Союзе в 1980-х гг. привела к созданию самостоятельной централизованной системы СПИД-центров, которые несут всю ответственность за диагностику и лечение ВИЧ-инфекции и СПИДа.

В результате профилактика и лечение ВИЧ-инфекции не были интегрированы в систему оказания первичной медицинской помощи, что отрицательно сказалось на доступности услуг центров для населения, а также на подготовке и информированности врачей в области ВИЧ-инфекции. В течение многих лет СПИД-центры страдали от недофинансирования. К тому же политика в этой сфере была такова, что выделяемые центрам скудные средства направлялись на массовое обследование населения для активного выявления ВИЧ-инфекции, вместо того чтобы расходовать их с большей пользой на целенаправленное наблюдение за группами риска, на обучение, профилактику и лечение. Практикующиеся в России регулярные массовые обследования для выявления ВИЧ-инфекции оставляют вне поля зрения небольшие группы риска, где вероятность инфицирования ВИЧ наиболее высока. Более того, имена тех, у кого исследование дало положительные результаты, сообщаются в единый центр учета, что, по-видимому, препятствует расширению добровольного консультирования и обследования из-за враждебного отношения к лицам с гомосексуальной ориентацией, потребителям наркотиков, ВИЧ-инфицированным и больным СПИДом, а также из-за недостаточного доступа к лечению ВИЧ-инфекции. Таковы основные причины, по которым официальные данные о распространенности ВИЧ-инфекции и о потребности в АРТ многими считаются сильно заниженными [1].

Проект ГЛОБУС

В конце 2004 г. при финансовой поддержке Глобального фонда борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией ряд неправительственных организаций разработал проект по борьбе с эпидемией ВИЧ-инфекции и СПИДа в Российской Федерации под названием ГЛОБУС. Цель проекта — стимулирование разработки национальной стратегии борьбы с ВИЧ-инфекцией и со СПИДом в Российской Федерации. Реализация этой стратегии будет происходить в нескольких отобранных регионах путем проведения профилактических мероприятий среди широких слоев населения, молодежи и наиболее уязвимых социальных групп, предоставления лечения, ухода и социальной защиты ВИЧ-инфицированным и больным СПИДом и осуществления общественно-просветительской деятельности с целью пропаганды и внедрения передового опыта по борьбе с эпидемией. Хотя основные усилия в этом проекте направлены на профилактику ВИЧ-инфекции, в нем выделена также лечебная часть, которая реализуется совместно Открытым институтом здоровья и неправительственной гуманитарной организацией «СПИД фонд Восток—Запад».

Основными трудностями, с которыми столкнулись участники лечебной части проекта, были высокие цены на антиретровирусные препараты в России, отсутствие национальных рекомендаций по АРТ, значительная неоднородность клинической практики в различных регионах, традиционная недооценка роли среднего медицинского и технического персонала и их недостаточное вовлечение. Поскольку проект ГЛОБУС ориентирован на уязвимые группы населения, исполнители проекта также обратили внимание на такой важный вопрос, как неприспособленность государственных СПИД-центров к работе с ПИН, неспособность регулярно заниматься их сложными и многочисленными проблемами, включая сопутствующие заболевания, социальные проблемы и несоблюдение схемы лечения. Кроме того, лечение ВИЧ-инфекции и СПИДа в России затрудняется тем, что у больных часто имеются сопутствующие туберкулез и гепатиты В и С.

Основываясь на комплексной оценке ситуации в 10 российских регионах, участвующих в проекте [8], лечебная часть ГЛОБУСа призвана повысить доступность АРТ, создать условия для реализации стабильных программ лечения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации, разработать и внедрить в практику эффективную и реалистичную модель АРТ у ПИН.

Первые несколько месяцев реализации проекта были посвящены налаживанию поставок антиретровирусных препаратов и переговорам с фармацевтическими компаниями, направленным на снижение стоимости этих препаратов. Было разработано специальное программное обеспечение для мониторинга использования лекарственных средств, а также для сбора и анализа данных о больных, получающих АРТ в рамках проекта. Ввиду отсутствия в России соответствующей нормативной базы, Открытому институту здоровья пришлось разрабатывать всю основную документацию, в том числе клинические рекомендации по АРТ и документы, определяющие принципы лечения ВИЧ-инфекции в рамках проекта ГЛОБУС. Поскольку значительное число больных страдают наркозависимостью, была разработана специальная программа по повышению степени приверженности лечению, основанная на опыте программы Jumpstart медицинского центра Колумбийского

университета в Нью-Йорке. Для обеспечения единого подхода к лечению на основе утвержденных стандартов для медицинских работников из различных регионов, участвующих в проекте ГЛОБУС, проведен целый цикл обучающих курсов с привлечением международных технических консультантов.

После того как разработка документации и обучение специалистов были завершены, регионы-участники получили антиретровирусные препараты и лабораторное оборудование и первые больные начали получать ВААРТ. В течение нескольких недель после начала реализации проекта в каждый регион выезжали международные и российские технические эксперты для мониторинга и оказания консультативно-методической помощи многопрофильным бригадам на местах. В дальнейшем непрерывная техническая поддержка осуществлялась с помощью консультаций по телефону и электронной почте, а также регулярных выездов экспертов Открытого института здоровья в регионы.

Программы антиретровирусной терапии

Во всех регионах, участвующих в проекте ГЛОБУС, лечение осуществляется в опорных пунктах на базе государственных учреждений, сертифицированных в соответствии с российским законодательством. В большинстве случаев это СПИД-центры, в некоторых городах — инфекционные больницы. Все медицинские услуги в рамках проекта предоставляются бесплатно. В настоящее время около 80% больных, охваченных проектом, в прошлом употребляли инъекционные наркотики (обычно кустарно приготовленные опиоиды, героин, метамфетамин), в том числе несколько таких наркотиков одновременно, и алкоголь. Большинство этих больных в прошлом уже участвовали в той или иной программе лечения наркозависимости.

Несмотря на опыт участия в программах лечения наркозависимости, многие больные не осведомлены об антиретровирусных препаратах и о лечении ВИЧ-инфекции. В опорных пунктах проекта ГЛОБУС медицинскую и иную помощь предоставляют многопрофильные бригады, в состав которых входят врачи, медицинские сестры, социальные работники, а в большинстве пунктов — еще и добровольцы из числа ВИЧ-инфицированных. Специалистам СПИД-центров настоятельно рекомендуется работать в тесном контакте с местными инфекционными больницами и туберкулезными диспансерами. К активному сотрудничеству с проектом ГЛОБУС привлекаются и местные программы снижения вреда, обеспечивающие приток больных из числа ПИН, социальную поддержку и направление к врачу-специалисту.

Дав согласие на участие в программе, все больные проходят интенсивное обучение, в ходе которого им даются основные знания о ВИЧ-инфекции и ВААРТ. К «трудным» больным применяется гибкий подход, позволяющий адаптировать схему лечения к их возможностям. Например, если начало АРТ можно отложить, активный ПИН может сначала воспользоваться услугами программы снижения вреда или пройти лечение наркотической зависимости.

Участие в программе может начинаться также с обследования и лечения сопутствующих заболеваний (например, туберкулеза и заболеваний, передающихся половым путем) и с профилактики оппортунистических инфекций, чтобы подготовить больного к более сложному режиму АРТ. Регулярные посещения СПИД-центра тоже помогают настроиться на длительное лечение. Показания к АРТ в проекте ГЛОБУС основаны на протоколах ВОЗ для стран СНГ [9]. Как правило, предпочтение отдается упрощенным схемам АРТ с приемом препаратов 2 раза в сутки [10].

Начав АРТ, все больные получают дополнительную консультативную помощь и поддержку от наставника из числа ВИЧ-инфицированных. Им выдают небольшие индивидуальные буклеты со списком запланированных лечебных мероприятий, в том числе с графиками визитов к врачу и приема лекарств. В настоящее время планируется раздавать препараты в контейнерах с отделениями на неделю и указаниями по приему, чтобы облегчить соблюдение схемы лечения. На начальном этапе для каждого больного составляют индивидуальный график визитов в клинику, оценивают побочные эффекты, объясняют важность соблюдения схемы лечения. Постепенно больной уменьшает частоту посещений СПИД-центра до одного раза в месяц, и приходит туда только для получения препаратов, осмотра и сдачи анализов. Если больной пропускает встречу, с ним связывается патронажный работник из местной программы по снижению вреда, чтобы выяснить причину неявки. Если больной нарушает схему лечения, с ним проводят дополнительные консультации и при необходимости увеличивают частоту посещений СПИД-центра.

Во всех регионах, участвующих в проекте ГЛОБУС, проводится эксперимент по лечению ВИЧ-инфицированных заключенных. Подход к подготовке больных, консультированию, медицинской помощи и наблюдению при этом во многом такой же, если не считать того, что антиретровирусные препараты выдаются под наблюдением медицинского персонала исправительного учреждения.

Уроки проекта

На 2006 г. в 10 регионах — участников проекта ГЛОБУС отправлено три партии антиретровирусных препаратов (всего на 2000 9-месячных схем). В течение 8 мес в 13 медицинских учреждениях АРТ получали более 1000 больных (15% из них — в исправительных учреждениях). К концу этого срока лечение продолжали получать примерно 95% больных. В настоящее время длительность лечения слишком мала, чтобы окончательно судить о его успехе, к тому же пока не ясно, благодаря какой части проекта был достигнут этот успех. Тем не менее первые уроки уже извлечены.

В связи с высокой распространенностью сопутствующих заболеваний больным приходится оказывать дополнительные услуги, включая лечение наркотической зависимости, разработку и осуществление индивидуального плана терапии и виды помощи, которые обычно не оказывают в СПИД-центрах. К сожалению, существующая система специализированной помощи не позволяет оптимально решить эту проблему.

Из-за дефицита антиретровирусных препаратов в большинстве российских городов ВИЧ-инфицированные и врачи годами ждали ВААРТ, поэтому она часто воспринимается как крайняя мера, требующаяся для спасения жизни больного. Ни врачи, ни больные пока не рассматривают АРТ как вмешательство, которое можно совместно и заблаговременно спланировать. Поэтому начало лечения часто сопровождается волнениями и необоснованными страхами. Например, в Санкт-Петербурге даже отмечена тенденция госпитализировать больных на первые 2 нед лечения «для оценки переносимости АРТ и приверженности ей». Как показал проект ГЛОБУС, нужно избавить и врачей, и больных от ошибочных представлений об АРТ, а предшествующий началу лечения период использовать для создания доверительных взаимоотношений и для планирования последующего наблюдения.

Существующая сегодня вертикальная организация СПИД-центров серьезно ограничивает доступ к АРТ ВИЧ-инфицированных, живущих вдали от этих учреждений. Для решения этого вопроса нужно привлекать к оказанию помощи ВИЧ-инфицированным и другие учреждения системы здравоохранения.

В заключение отметим, что серьезным препятствием более широкому применению АРТ в Российской Федерации являются законодательные ограничения на проведение заместительной терапии опиоидами. Доступность заместительной терапии все еще крайне ограничена и жестко контролируется, несмотря на то что такое лечение способствует сокращению употребления наркотиков, помогает нормализовать жизнь людей с опиоидной зависимостью и повышает приверженность лечению ВИЧ-инфекции в рамках реализуемых программ. Поскольку ПИН составляют значительную долю тех, кто нуждается в АРТ в Российской Федерации, чрезвычайно важно использовать опыт проекта ГЛОБУС и начать реализацию подобных проектов в общероссийском масштабе, предоставляя возможность использовать при лечении любые проверенные и эффективные препараты.

Стоп-кадр: Наркотики, алкоголь и лечение ВИЧ-инфекции

*Шона Шоннинг и Александра Волгина**

Ира узнала, что инфицирована ВИЧ, в 2000 г. У нее нашли также гепатиты В и С. Диагноз ее не удивил, но все же сильно удручил. После обследования ее никто не консультировал, и она даже не знала, существует ли какое-нибудь лечение, хотя в то время в ее городе уже была доступна АРТ. У нее была девятилетняя дочь, и, зная о враждебно-настороженном отношении к ВИЧ-инфицированным, Ира испугалась, что, если кто-нибудь узнает о ее болезни, ее дочь могут выгнать из школы. Она намеренно не обращалась за медицинской помощью, растерялась и не могла в то время раздобыть героин, поэтому начала сильно пить.

Через 4 года Ира попала в больницу с числом лимфоцитов CD4 23 мкл⁻¹. После 2 нед непрекращающегося кровотечения Ира и ее врач уже мало надеялись, что она выживет. Но кровотечение все же остановилось, и Ира начала АРТ. К 2006 г. Ира получала АРТ уже в течение 2 лет. Последние анализы показали, что число лимфоцитов CD4 достигло 170 мкл⁻¹, а концентрация РНК ВИЧ не определялась.

За эти 2 года лечения Ире приходилось и выпивать, и употреблять наркотики, у нее бывали и медицинские проблемы. Все это мешало соблюдать режим АРТ; Ире требовалась поддержка.

Чтобы переломить ситуацию, потребовался тщательно продуманный, индивидуальный подход к лечению. Полученная поддержка и опыт успешного лечения побудили ее взяться за работу с ВИЧ-инфицированными в качестве общественного наставника в той самой больнице, где началось ее собственное выздоровление. Опираясь на свой опыт, она помогает этим людям начать и соблюдать АРТ, оказывает им индивидуальную поддержку, которая когда-то перевернула ее жизнь.

Начало лечения

Когда Ира попала в больницу, она не надеялась и даже не хотела выжить. Затем однажды Иру навестили добровольцы из местной неправительственной организации, которых привели в больницу другие ВИЧ-инфицированные, и в

**Шона Шоннинг — программный директор региональной общественной организации «Сообщество людей, живущих с ВИЧ/СПИДом», Россия.*

Александра Волгина — эксперт проекта ГЛОБУС по лечению и профилактике ВИЧ-инфекции в России.

ее жизни началась новая глава. Основательница организации Наталья лежала в этой же самой больнице. Наталья рассказала Ире, как она жила после заражения ВИЧ, хотя, увидев результаты иммунологического анализа Иры, сильно сомневалась, что Ира поправится. Она пыталась убедить Иру встретиться со специалистами из СПИД-центра, но та отказывалась. Одним из самых больших препятствий для применения АРТ в России и странах бывшего СССР является то, что наиболее нуждающиеся в ней, среди которых многие употребляют инъекционные наркотики, не спешат лечиться.

«Годами врачи нам говорили, что мы никому не нужны, — сказала Ира. — Теперь они решили лечить нас. Но в клиники мало кто пойдет. Люди не верят врачам из-за прошлого. Вот что им мешает».

Наталья сказала Ире, что знает хорошего врача в СПИД-центре, который ей поможет, и Ира обратилась к нему, когда выписалась из больницы. Однако в СПИД-центре к ней отнеслись без особо почтения из-за пристрастия к алкоголю и наркотикам. Во время одного из визитов члены врачебной комиссии обсуждали ее судьбу, пока она стояла напротив них, и были готовы приговорить ее к смерти.

«Они говорили обо мне, как будто я какая-то вещь, — рассказывает Ира. — Они говорили, что из-за пристрастия к алкоголю и наркотикам я не гожусь для лечения. Они разговаривали обо мне, как будто меня там не было. Мне хотелось уйти и больше никогда не возвращаться».

Тем не менее наставники Иры из числа больных не захотели махнуть на нее рукой. Они помогли ей отстоять свое право на лечение. Наконец Ира почувствовала серьезное отношение к себе и начала АРТ.

Теперь Ира использует свой опыт, чтобы помочь другим больным начать лечение. «Добровольцы дали мне силу вырваться из этого ада», — говорит она. По ее словам, главное — чтобы люди почувствовали, что о них кто-то заботится.

Помимо бесчувственности некоторых врачей Ире пришлось также бороться с серьезными побочными эффектами лечения. Наталья ее успокаивала, заверяя, что это пройдет. И Ира выдержала. Будучи наставником, Ира с осторожностью говорит своим подопечным о побочном действии: «Как правило, во время первой беседы я не говорю своим подопечным о побочном действии. Со временем, конечно, им все равно надо будет знать о нем». Так что Ира все же предупреждает своих подопечных, что их ждет. И, как Наталья, она успокаивает их, что побочные эффекты пройдут.

«Для меня главное, — говорит Ира, — это не дать людям почувствовать, будто они пришли еще в одну клинику, где будут просто еще одной цифрой в отчете». Она сразу же дает им понять, что воспринимает их всерьез и что это они будут принимать решения. «Я сообщаю им, что вовсе не обязательно начинать

лечение прямо сейчас. Я говорю, что у них до начала терапии есть время собрать информацию, подумать и решить самим, что это их собственное решение, не врача и ничье другое». Как только Ира установит контакт с больным, она показывает ему больницу. Она не только рассказывает своим подопечным об их правах, но и старается, чтобы они почувствовали себя увереннее, и для этого знакомит их со всей системой, рассказывает, чего им следует ждать, дает различную информацию, так чтобы они могли принять самостоятельное решение.

Подбор схемы лечения и ее соблюдение

Когда в СПИД-центре Ире назначили лечение, ей ничего не сказали про необходимость строгого соблюдения режима. «Все, что врачи мне сказали, это “принимай белые таблетки вместе с коричневыми в 8 утра и 8 вечера, а желтые — в час ночи” ... Я даже не знала, что это лечение — на всю жизнь». Ира придерживалась режима, хотя это и было непросто и ей приходилось принимать лекарства в очень неподходящее время. Через год она подобрала график, который был ей удобен, и соблюдать режим стало легче. Ее опыт помогает ей в работе с больными разрабатывать такие графики приема препаратов, которые отвечали бы их образу жизни и помогали соблюдать схему лечения. Главное, с ее точки зрения, с самого начала вселить в больных уверенность, потому что это помогает соблюдать режим лечения.

У большинства подопечных Иры множество самых разных психологических и социальных проблем. Некоторым негде жить. Почти все страдают наркотической и алкогольной зависимостью. Ира узнает, что им нужно, и помогает найти оптимальное решение. У некоторых первым шагом к соблюдению режима служит получение основных документов, которые в России нужны для получения доступа к любым медицинским или социальным услугам. Мобильный телефон Иры — как неформальная горячая линия, которой ее подопечные могут воспользоваться, чтобы получить помощь или ответы на свои вопросы.

Алкоголь, наркотики и антиретровирусные средства

В первые 6 мес АРТ Ира не пила помногу и не употребляла героин. Но потом через какое-то время тяжело запила, в среднем по литру водки в день. Наставникам из числа ВИЧ-инфицированных приходилось чаще напоминать ей о приеме препаратов. Но Ира уже употребляла алкоголь регулярно, каждый день, в одних и тех же местах и в тех же количествах. Она продолжала работать, и ее социальное положение оставалось относительно стабильным. До того как она запила, она не нарушала схему приема лекарств.

Из собственного опыта и по работе с больными Ира знает, насколько пагубно алкоголь влияет на соблюдение схемы лечения. Многие из подопечных Иры страдают алкоголизмом, и она заметила, что те, кто пьет более или менее постоянно, лучше соблюдают режим, чем те, кто страдает запоями. Запойные пьяницы часто забывают принять очередную дозу лекарств, просыпают время приема и забывают препараты дома. Они часто не могут вспомнить, приняли они лекарства или нет. Тем своим подопечным, кто страдал запоями, Ира чаще напоминала о графике приема, убеждала пить меньше, просила их родственников и друзей почаще напоминать им о приеме таблеток.

Постоянное употребление спиртного само по себе не мешало Ире соблюдать режим АРТ, но ухудшало здоровье, что, в свою очередь, сказывалось на приверженности лечению. У Иры часто возникали обострения панкреатита и гепатита, и тогда она чувствовала себя настолько плохо, что не могла принять таблетки: ее просто рвало. Периодически врачи начинали думать, что им придется исключить ее из программы АРТ. Еще Ира страдала от сильной боли, вызванной запущенным артритом. Ей было так плохо, что ей не хотелось жить, и она три дня отказывалась принимать назначенные таблетки. Наталья делала все, чтобы убедить ее в том, что боль пройдет, и благодаря ее заботе у Иры появилось желание жить. Она снова стала принимать антиретровирусные препараты.

Но она продолжала страдать. И скоро стала подумывать о героине, который мог снять боль. Как опытный ПИН, Ира знала, как пользоваться героином и где его найти. Скоро она уже употребляла его так же часто и в таких же дозах, как и прежде. Несмотря на возврат к наркотику, Ира сохраняла приверженность лечению, однако жизнь ее начала усложняться из-за неприятностей социального характера. У нее возникли проблемы с работой, и она все больше времени проводила в поисках героина.

Во многих отношениях Ира испытывала те же самые трудности, с которыми сталкиваются ее подопечные, употребляющие наркотики. Трудности с соблюдением схемы лечения у потребителей наркотиков несколько иные, чем у тех, кто злоупотребляет алкоголем, и часто связаны с социальными проблемами. В целом отношение к злоупотреблению алкоголем и к пьяницам в России терпимое, тогда как употребление наркотиков резко осуждается. Потребители наркотиков, на которых нередко сваливают многие проблемы общества, сталкиваются с враждебным отношением и дискриминацией со стороны населения, врачей, а иногда и своих близких. Ира, будучи такой же, как ее подопечные, помогает им снова поверить в свои силы, в возможности врачей в больнице и СПИД-центре. Но одного доверия недостаточно для того, чтобы больной строго следовал схеме лечения.

Хотя ПИН нуждаются в такой же поддержке, как и страдающие алкоголизмом, Ира считает, что в каком-то отношении с первыми работать легче. «Если

ты пристрастился к наркотикам, то все время что-то принимаешь, — говорит Ира. — Ты вынужден быть очень дисциплинированным, так почему бы не принять заодно и антиретровирусные препараты?» Воздействие алкоголя только добавляет проблем. «Если ты выпиваешь, — продолжает она, — ты можешь совершенно забыть, что с тобой было накануне. Но ты никогда не забудешь, что вводил себе героин... ПИН более стабильны, более собраны».

Более непримиримое отношение к потребителям наркотиков по сравнению с теми, кто злоупотребляет алкоголем, ставит первых в гораздо худшее положение. Страдающим алкоголизмом доступны гораздо больше услуг. Злоупотребляющему алкоголем вряд ли откажут в медицинской помощи, тогда как потребителям наркотиков постоянно отказывают в медицинском обслуживании даже в травматологических пунктах. Люди не нарушают никаких законов, когда покупают спиртное, тогда как потребители наркотиков все время рискуют быть задержанными милицией. Как заметила Ира, «очень трудно контролировать свою жизнь, когда ты нарушаешь закон несколько раз в день». Поиски наркотиков могут отнимать массу времени. Все это, вместе с отношением окружающих и действием самих наркотиков, мешает сохранять работу. Безработица может еще больше дестабилизировать жизнь и отрицательно сказаться на приверженности АРТ. Заместительная терапия, позволяющая упорядочить образ жизни ПИН и повысить приверженность АРТ, в России все еще незаконна. Поэтому потребителям наркотиков нужна особенно интенсивная социальная поддержка, чтобы они максимально придерживались схемы лечения.

Хотя во время употребления героина Ира продолжала получать АРТ, наркотик чрезвычайно мешал работе. После нескольких безуспешных попыток прекратить употребление наркотиков самостоятельно Ира приняла помощь от своих коллег и пошла в реабилитационный центр. Так она попала в один из немногочисленных российских центров, где для лечения героиновой зависимости и помощи ВИЧ-инфицированным используют научно обоснованные методы. Коллеги Иры по больнице сильно по ней скучают, но надеются на ее успешную реабилитацию и никого не берут на ее место, ожидая ее возвращения.

Пример Иры показывает: успешно проводить АРТ у лиц, страдающих наркотической и алкогольной зависимостью трудно, но вполне возможно. А как добровольный наставник для других больных Ира служит примером, демонстрирующим важность усилий по повышению доступности АРТ для ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков.

2. Основные сопутствующие инфекции

Не вызывает сомнений, что гепатит С на фоне ВИЧ-инфекции прогрессирует быстрее; возрастает смертность и частота таких осложнений, как цирроз печени и печеночноклеточный рак. Эта проблема особенно актуальна для тех стран, где распространению ВИЧ-инфекции способствует растущее потребление инъекционных наркотиков.

Течение гепатита С у ВИЧ-инфицированных

Гейл Мэттьюз и Грегори Дор*

Введение

Сегодня очевидно, что в ближайшие годы гепатит С будет вносить существенный вклад в заболеваемость и смертность среди ВИЧ-инфицированных. Зная нынешнюю распространенность гепатита С среди ВИЧ-инфицированных и частоту заражения тем и другим вирусом, можно оценить масштабы заболевания в будущем. Исследования, посвященные течению гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции (см. Приложение 1) и наоборот, позволят лучше понять, как эти вирусы влияют друг на друга. Это особенно важно, поскольку методы лечения обоих заболеваний продолжают совершенствоваться. Наконец, возможность предсказать, как повлияет гепатит С на осложнения ВИЧ-инфекции и смертность от нее, позволит рациональнее распределять ресурсы здравоохранения как в развитых странах, где лечение обеих инфекций общедоступно, так и в развивающихся странах, где даже ВИЧ-инфекцию лечат не всегда, а гепатит С — очень редко.

*Гейл Мэттьюз — ассистент, Университет Нового Южного Уэльса, Австралия; участница Программы клинических исследований вирусных гепатитов в Национальном центре эпидемиологии и клинических исследований ВИЧ-инфекции.

Грегори Дор — доцент, Университет Нового Южного Уэльса, Австралия; руководитель Программы клинических исследований вирусных гепатитов в Национальном центре эпидемиологии и клинических исследований ВИЧ-инфекции.

Распространенность гепатита С среди ВИЧ-инфицированных

Поскольку пути передачи ВИЧ и вируса гепатита С перекрываются, заражение обоими вирусами — вовсе не редкость. Распространенность смешанной инфекции колеблется в широких пределах и зависит от района, риска заражения ВИЧ, а также от того, идет ли речь о ВИЧ-инфекции среди носителей гепатита С или же о гепатите С среди ВИЧ-инфицированных. Поскольку вирулентность вируса гепатита С и ВИЧ при заражении через кровь разная, ВИЧ-инфицированных среди носителей гепатита С обычно меньше (1—10%) [1, 2], чем больных гепатитом С среди ВИЧ-инфицированных (15—50%), особенно если заражение происходит при инъекции наркотиков. Следовательно, географические различия в частоте смешанной инфекции нередко просто отражают различия в факторах риска заражения ВИЧ. По данным ретроспективного анализа результатов международного исследования CAESAR (по первым буквам названий регионов, где проводилось исследование: Canada, Australia, Europe, South African Republic — Канада, Австралия, Европа, Южно-Африканская Республика), посвященного антиретровирусной терапии, распространенность смешанной инфекции колебалась от 2% в Южно-Африканской Республике до 49% в Италии [3]. В странах Европы [4—6] и в США [7, 8] этот показатель тоже сильно колеблется. По данным исследования EuroSIDA («ЕвроСПИД»), более чем из 3000 участников и гепатитом С, и ВИЧ-инфекцией страдали 33% [9]. При этом в Южной Европе этот показатель местами достигал 50—60%, а в Северной Европе — 10—37%. Основная причина таких различий заключается в том, что на юге Европы ВИЧ чаще заражаются при инъекции наркотиков. Аналогичная картина наблюдается в США, где распространенность коинфекции составляет 30% (примерно 240 000—300 000 ВИЧ-инфицированных с гепатитом С) [10], но значительно колеблется от штата к штату [8]. По данным популяционного исследования, проведенного в США Отделом по клиническим исследованиям СПИДа (Национальный институт аллергических и инфекционных заболеваний), общая распространенность гепатита С среди 1687 ВИЧ-инфицированных составила 16% [7]. Однако при наличии определенных факторов риска (употребление инъекционных наркотиков, гемофилия) этот показатель значительно менялся. В группе высокого риска носителями гепатита С были 73% ВИЧ-инфицированных, а в группе низкого риска — лишь 4%.

Распространенность гепатита С среди ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков

Во всем мире употребление инъекционных наркотиков остается одним из двух важнейших факторов риска заражения гепатитом С (другой фактор риска — несоблюдение мер предосторожности при инъекциях в медицинских учреждениях) и основным фактором риска заражения ВИЧ. На риск заражения обоими вирусами влияют длительность, частота и другие особенности употребления наркотиков; заразиться гепатитом С инъекционным путем легче, чем ВИЧ-инфекцией. Меры по снижению риска заражения, например программы обмена игл и шприцев, более

эффективны в отношении ВИЧ-инфекции, чем в отношении гепатита С. В странах, где рано и повсеместно были внедрены такие программы, ВИЧ-инфекция среди потребителей инъекционных наркотиков встречается очень редко, несмотря на высокую распространенность гепатита С. Например, в Австралии среди тех, кто регулярно употребляет инъекционные наркотики, распространенность ВИЧ-инфекции составляет 1%, а распространенность гепатита С — 50—60% [1]. Таким образом, случаи заражения обоими вирусами достаточно редки. В таких же странах, как США, где программы по снижению риска заражения внедрены далеко не везде, подобных случаев значительно больше.

Во многих развивающихся странах распространение СПИДа четко связано с употреблением инъекционных наркотиков и гепатит С у ВИЧ-инфицированных — не редкость. В Манипуре (Индия) 92% ВИЧ-инфицированных, употребляющих инъекционные наркотики, заражены гепатитом С [11]. В пакистанском исследовании из 500 молодых людей, употребляющих наркотики, гепатитом С были заражены 42%, а ВИЧ — 3,4%. Из-за использования общих игл и шприцев частота заражения вирусом гепатита С и ВИЧ при последующем наблюдении составила соответственно 22 и 2% [12]. На юге Китая из-за стремительного распространения инъекционных наркотиков число ВИЧ-инфицированных и носителей гепатита С быстро растет. В провинции Юньнань из 138 ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков гепатитом С были заражены 99% [13]. У 68% ВИЧ-инфекция выявлена после года употребления наркотиков — это означает, что иглы и шприцы очень часто были общими. В Гуанси-Чжуанском округе (тоже на юге Китая) частота одновременного заражения ВИЧ и вирусом гепатита С среди 547 потребителей инъекционных наркотиков составила 18%, причем среди ВИЧ-инфицированных антитела к вирусу гепатита С выявлялись в 95% случаев [14]. В Армении, где развернута программа обеспечения ВИЧ-инфицированных антиретровирусными препаратами, у 51% ее участников выявлен также гепатит С [15]; в Санкт-Петербурге (Россия) гепатит С выявлен у 81% ВИЧ-инфицированных [16]. Столь высокая распространенность смешанной инфекции, по-видимому, значительно увеличивает частоту вызванных гепатитом осложнений в будущем.

Влияние ВИЧ на концентрацию РНК вируса гепатита С, риск передачи инфекции и риск ее хронизации

В отсутствие ВИЧ-инфекции риск перехода острого гепатита С в хронический составляет 70—85%, а у ВИЧ-инфицированных, особенно при выраженном подавлении иммунитета, возрастает до 90% и выше [17—19]. На фоне ВИЧ-инфекции вирусная нагрузка вируса гепатита С в крови выше, чем у больных только гепатитом С [20—22]; есть также данные о том, что эта нагрузка растет по мере подавления иммунитета [23]. При высокой вирусной нагрузке возрастает риск передачи инфекции и снижается эффективность лечения [24]. Однако объяснить ускоренное прогрессирование гепатита у ВИЧ-инфицированных более высокой вирусной нагрузкой вируса гепатита С нельзя, так как взаимосвязи между вирусной нагрузкой и развитием фиброза печени не выявлено [25].

ВИЧ и прогрессирование гепатита С

Убедительно доказано, что ВИЧ-инфекция значительно ухудшает прогноз при гепатите С. Хронический гепатит С может привести к циррозу печени, печеночной недостаточности (терминальная стадия гепатита) и печеночноклеточному раку — все эти осложнения характеризуются высокой летальностью. Анализ результатов 8 исследований, посвященных риску развития цирроза печени и печеночной недостаточности при гепатите С на фоне ВИЧ-инфекции и без нее у больных гемофилией [27—30], потребителей инъекционных наркотиков [31, 32] и в смешанных группах [23, 33], показал, что у ВИЧ-инфицированных риск развития цирроза печени выше в 2 раза, а печеночной недостаточности — в 6 раз [26]. Риск прогрессирования гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции возрастает при злоупотреблении алкоголем, позднем (в возрасте старше 25 лет) заражении гепатитом С и на более поздних стадиях ВИЧ-инфекции (количество лимфоцитов CD4 ниже 200—250 мкл⁻¹) [31, 34]. Среди других факторов риска — большое число псевдовидов вируса гепатита С [35], скрыто протекающий гепатит В [36] и влияние антиретровирусной терапии на развитие фиброза (см. ниже). Данные о терминальной стадии гепатита С у ВИЧ-инфицированных кратко изложены в Приложении 2.

Несмотря на то что у ВИЧ-инфицированных гепатит С прогрессирует быстрее, выраженность воспаления печени (оцениваемая по активности печеночных ферментов или по результатам биопсии) на фоне ВИЧ-инфекции и в ее отсутствие примерно одинакова. У 10% ВИЧ-инфицированных с гепатитом С активность печеночных ферментов (например, аланинаминотрансферазы) в норме, но тем не менее часто наблюдается выраженный фиброз печени [37]. Таким образом, нормальная активность аланинаминотрансферазы у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С — не повод отказаться от биопсии печени и лечения инфекции.

ВААРТ и прогрессирование гепатита С

Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) заметно снизила частоту осложнений ВИЧ-инфекции и смертность от нее. Однако увеличение продолжительности жизни (благодаря снижению риска оппортунистических инфекций) способствует росту частоты осложнений самой ВААРТ и сопутствующих заболеваний, например вирусных гепатитов. ВИЧ-инфицированные все чаще умирают не от самой ВИЧ-инфекции, а от других причин, например от заболеваний печени.

Исследования, посвященные влиянию ВААРТ на частоту осложнений гепатита С и смертность от него, дают противоречивые результаты. В одной из первых работ, выполненных во Франции, схема ВААРТ, включавшая ингибиторы протеазы, замедляла развитие фиброза печени, хотя механизм этого был неясен [38]. Предположение, что антиретровирусная терапия может прямо влиять на состояние печени при гепатите С, подтвердилось и в других работах. Например, в Германии у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С ВААРТ заметно снижала смертность от осложнений гепатита [39]. Во Франции показано, что чем раньше после предполагаемого момента заражения начинали ВААРТ, тем меньше у ВИЧ-инфицированных с

гепатитом С впоследствии был выражен фиброз печени; иными словами, ВААРТ, возможно, замедляет прогрессирование фиброза печени [40]. Аналогичные данные получены недавно в США в исследовании, специально посвященном ВИЧ-инфицированным с гепатитом С, употребляющим инъекционные наркотики: риск прогрессирования гепатита был ниже на более ранних стадиях ВИЧ-инфекции, при успешной антиретровирусной терапии (вирусная нагрузка менее 75 копий в 1 мл крови) и среди участников, не принадлежащих к латиноамериканцам [41]. Однако в других исследованиях связь между антиретровирусной терапией и замедлением развития фиброза печени не подтвердилась [42, 43]. В многоцентровом европейском исследовании с участием 914 ВИЧ-инфицированных с гепатитом С (большинство из них — 83% — в прошлом употребляли инъекционные наркотики) тяжесть фиброза печени, по данным исследования биоптатов, повышалась возрастом, при злоупотреблении алкоголем (> 50 г/сут) и при количестве лимфоцитов CD4 менее 500 мкл⁻¹, но от проведения ВААРТ не зависела [43].

Несмотря на противоречивые результаты, можно утверждать, что ВААРТ снизила среди ВИЧ-инфицированных с гепатитом С как общую смертность, так и смертность от последствий гепатита, хотя известно, что антиретровирусные препараты могут оказывать гепатотоксическое действие. Впрочем, в большинстве случаев оно бессимптомно, длится недолго и его можно устранить, сменив препарат или на время прервав лечение.

Результаты нескольких исследований, в которых изучалось влияние ВААРТ на вирусную нагрузку вируса гепатита С, оказались противоречивыми. В большинстве случаев оно отсутствовало [44—46], однако в некоторых исследованиях выявлено краткосрочное, но существенное повышение концентрации вирусной РНК и активности аминотрансфераз после начала ВААРТ [47, 48]. Хотя ВААРТ сама по себе почти не влияет на вирусную нагрузку вируса гепатита С, имеются сообщения об исчезновении этого вируса в период проведения терапии (предположительно вследствие восстановления иммунитета); однако такие случаи редки [49].

Заболеваемость и смертность среди ВИЧ-инфицированных с гепатитом С

С внедрением ВААРТ структура заболеваемости ВИЧ-инфицированных существенно изменилась. Вырос удельный вес заболеваний, не связанных непосредственно с ВИЧ-инфекцией, например хронического гепатита. По результатам одного американского исследования, в конце 1990-х гг. гепатит С стал ведущей причиной смерти среди ВИЧ-инфицированных: на печеночную недостаточность приходилось 50% смертей [50]. В других странах с высокой распространенностью гепатита С среди ВИЧ-инфицированных, например в Испании, частота госпитализации по поводу заболеваний печени и смертность от них также высоки [51]. В одном французском исследовании из 265 ВИЧ-инфицированных, умерших в 2001 г., у 49% смерть была обусловлена осложнениями СПИДа, у 14% — печеночной недостаточностью и у 37% — другими причинами. Среди участников этого исследования

смертность от печеночной недостаточности выросла с 1,5% в 1995 г. до 14% в 2001 г. В другом французском исследовании заболевания печени были самой частой причиной смерти у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С; почти в 40% случаев смерть наступила при количестве лимфоцитов CD4 более 200 мкл⁻¹ [53].

Хотя у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С осложнения гепатита встречаются довольно часто, заболеваемость и смертность в этой группе больных (особенно в странах, где распространено употребление инъекционных наркотиков) в значительной степени могут быть обусловлены причинами, не связанными с ВИЧ-инфекцией. В Швейцарии группу более чем из 1000 ВИЧ-инфицированных наблюдали дольше 2 лет [5]; при сопутствующем гепатите С печеночная недостаточность оказалась причиной смерти в 6—11% случаев, а последствия ВИЧ-инфекции и передозировка наркотиков — соответственно в 40 и 11% случаев.

Терминальная стадия гепатита С у ВИЧ-инфицированных

Риск печеночной недостаточности при развившемся циррозе печени у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С выше, чем у не инфицированных ВИЧ. Выживаемость при развитии печеночной недостаточности низкая; к концу первого года она составляет около 35%, через 2 года — 11%. Внедрение ВААРТ выживаемость не повысило [54, 55].

Появились также данные о том, что у носителей гепатита С ВИЧ-инфекция может повышать риск печеночноклеточного рака. По данным сравнительного исследования проведенного в Испании на двух группах больных печеночноклеточным раком (7 больных с гепатитом С и ВИЧ-инфекцией и 31 больной с гепатитом С), в группе ВИЧ-инфицированных рак развился в более молодом возрасте и через более короткий срок после заражения гепатитом С. [56]. В ретроспективном исследовании 160 случаев печеночноклеточного рака в США и Канаде (41 больной с ВИЧ-инфекцией и гепатитом С и 119 — только с гепатитом С) также показано, что при инфицировании двумя вирусами печеночноклеточный рак развивается быстрее (26 лет после заражения гепатитом С в первой группе и 35 лет — во второй) и в более молодом возрасте (средний возраст на момент постановки диагноза 52 года в первой группе и 61 год — во второй). Выживаемость была низкой в обеих группах [57].

При терминальной стадии гепатита С единственный эффективный метод лечения — трансплантация печени. С каждым годом она применяется у ВИЧ-инфицированных все шире. Результаты трансплантации изучались в нескольких небольших клинических наблюдениях [58—60]. С внедрением ВААРТ ВИЧ-инфекция перестала влиять на выживаемость больных гепатитом С, которым выполнена трансплантация печени; основной причиной смерти служит повторное инфицирование и цирроз печени. Прогрессирование ВИЧ-инфекции и появление симптомов СПИДа — редкость, хотя больным с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (количество лимфоцитов CD4 ниже 100 мкл⁻¹ или развитие оппортунистических инфекций) трансплантацию печени обычно не проводят. ВИЧ-инфицированные

часто умирают, не дождавшись трансплантации печени, по-видимому, из-за более быстрого прогрессирования печеночной недостаточности.

Влияние гепатита С на прогрессирование ВИЧ-инфекции

Влияет ли гепатит С на скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции (см. Приложение 3), до сих пор не ясно, хотя этот вопрос активно изучается. Гепатит С может непосредственно приближать развитие СПИДа и смерть либо препятствовать восстановлению иммунитета после ВААРТ; оба эти механизма стали предметом исследований.

Сравнивать течение ВИЧ-инфекции у больных с гепатитом С и без него трудно из-за существенных различий в демографических показателях и образе жизни между группами. Значительно отличаются факторы риска заражения ВИЧ: у больных только ВИЧ-инфекцией основной путь заражения — половой, при смешанной инфекции — инъекционный [61, 62]. Отношение к антиретровирусной терапии и приверженность лечению у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С и без него тоже могут различаться [63]. Если должным образом не учитывать все эти факторы, они могут заметно сказаться на результатах исследований.

Кроме того, на частоту осложнений ВИЧ-инфекции и смертность от нее влияет сама ВААРТ. Это становится ясным при анализе исследований, проведенных до и после внедрения ВААРТ. До внедрения ВААРТ в одних исследованиях (проспективных и популяционных) гепатит С не оказывает существенного влияния на прогрессирование ВИЧ-инфекции [64—66], в других переход в стадию СПИДа на фоне гепатита С происходил быстрее [67].

С внедрением ВААРТ в широкую практику появилось много новых, но по-прежнему противоречивых сообщений о влиянии гепатита С на течение ВИЧ-инфекции. По данным некоторых исследований, гепатит С не отягощает течение ВИЧ-инфекции. В исследовании, проведенном в 2002 г. в США и охватившем более 1900 ВИЧ-инфицированных с гепатитом С и без него, различия в частоте развития СПИДа, а также в смертности и в степени уменьшения количества лимфоцитов CD4 между группами отсутствовали [68]. В частности, гепатит С не замедлял рост количества лимфоцитов CD4 после начала ВААРТ. Однако ВИЧ-инфицированным с гепатитом С ВААРТ назначали реже. В более позднем исследовании EuroSIDA, охватившем почти 6000 ВИЧ-инфицированных, 33% которых были носителями вируса гепатита С, изучались выживаемость, прогрессирование ВИЧ-инфекции, а также вирусологический и иммунологический ответы на ВААРТ [9]. Как и ожидалось, гепатит С значительно повышал смертность от заболеваний печени, но частота развития СПИДа и общая смертность были такими же, как в группе ВИЧ-инфицированных без гепатита С. По степени подавления репликации ВИЧ и росту количества лимфоцитов CD4 после ВААРТ группы не различались. Хотя ВИЧ-инфицированным с гепатитом С ВААРТ назначали реже, в обеих группах терапию начинали при одном и том же количестве лимфоцитов CD4 (200—250 мкл⁻¹) и проводили по сходным схемам. В исследовании передачи ВИЧ от

матери ребенку с участием 652 ВИЧ-инфицированных женщин, 29% из которых болели гепатитом С, до появления первого признака СПИДа различий между группами не было [69].

В исследовании Thai HIV-NAT (по первым буквам стран, объединившихся для участия в исследовании: Netherlands, Australia, Thailand — Нидерланды, Австралия, Таиланд), одном из немногих, которые проводились в развивающихся странах, изучалось влияние гепатита С на эффективность антиретровирусной терапии [70]. Гепатитом С страдали лишь 7% участников. Существенных различий между группами в частоте развития СПИДа и смертности после первых 48 нед лечения выявлено не было. При гепатите С количество лимфоцитов CD4 после 4 нед лечения росло несколько медленнее, но к 48-й неделе эти различия стерлись. В другом азиатском исследовании, проведенном на Тайване, гепатит С, распространенность которого среди ВИЧ-инфицированных была довольно низкой (12%), также не препятствовал подавлению репликации ВИЧ и восстановлению иммунитета [71].

Во всех этих исследованиях (в том числе в довольно крупных) гепатит С если и влиял на течение ВИЧ-инфекции, то незначительно. Однако в других работах получены совершенно иные данные. В Швейцарском когортном исследовании, проведенном в 2002 г., было показано, что риск развития СПИДа и смертность среди ВИЧ-инфицированных с гепатитом С, получавших ВААРТ, были несколько выше, чем в отсутствие гепатита С. Кроме того, ВИЧ-инфекция прогрессировала быстрее при активном потреблении инъекционных наркотиков [5]. Хотя репликация ВИЧ в обеих группах подавлялась одинаково, при гепатите С увеличение количества лимфоцитов CD4 на 50 мкл^{-1} и более после 1 года ВААРТ происходило реже. Авторы предположили, что вирус гепатита С оказывает непосредственное влияние на лимфоциты CD4. Сходные результаты получены в американском исследовании HAVACS (HIV Atlanta Veterans Affairs Medical Center Cohort Study — когортное исследование ВИЧ-инфицированных, проведенное в Медицинском центре для ветеранов, Атланта), в котором значительную долю больных составляли негры, употреблявшие инъекционные наркотики; при наличии гепатита С продолжительность жизни с момента заражения ВИЧ или постановки диагноза СПИДа была ниже [72]. ВААРТ ВИЧ-инфицированным с гепатитом С назначали реже, но различия в увеличении количества лимфоцитов CD4 под ее влиянием не выявлено. В более позднем когортном исследовании на базе одной из лондонских больниц, охватившем более 2000 ВИЧ-инфицированных (6% из них с гепатитом С), при сопутствующем гепатите С появление признаков СПИДа и уменьшение количества лимфоцитов CD4 до уровня менее 200 мкл^{-1} наблюдалось чаще, хотя влияние ВААРТ на количество лимфоцитов CD4 было одинаковым в обеих группах [73].

Многие различия между больными гепатитом С с ВИЧ-инфекцией могут объясняться разной продолжительностью и разными схемами антиретровирусной терапии. В итальянском когортном исследовании более половины ВИЧ-инфицированных были носителями гепатита С; до внедрения ВААРТ гепатит С не влиял на риск развития СПИДа, после внедрения ВААРТ этот риск в группе больных с гепатитом С заметно вырос [74]. Отчасти это обусловлено гораздо меньшей продолжительностью ВААРТ у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С. Некоторое увеличе-

ние частоты осложнений у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С во многом можно объяснить гепатотоксическим действием антиретровирусных препаратов и сдержанным отношением врачей к назначению ВААРТ таким больным, особенно потребителям инъекционных наркотиков.

Вопрос о том, препятствует ли гепатит С увеличению количества лимфоцитов CD4 под влиянием ВААРТ, также остается открытым. Несколько крупных исследований [9, 68] не выявили различий между ВИЧ-инфицированными с гепатитом С и без него; однако, согласно недавнему анализу данных, после 48 нед ВААРТ у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С иммунитет восстанавливается медленнее: прирост количества лимфоцитов CD4 у них в среднем на 33 мкл^{-1} меньше, чем в отсутствие гепатита С [75].

Таким образом, пока по-прежнему не ясно, действительно ли гепатит С ускоряет прогрессирование ВИЧ-инфекции в наши дни, когда появилась возможность назначать ВААРТ, или эти данные лишь отражают неучтенные факторы — различия в изучаемых выборках, схемах антиретровирусной терапии и т. д. Примечательно, что почти во всех исследованиях отсутствуют сколько-нибудь полные данные по гепатиту С (генотип вируса, вирусная нагрузка, активность аминотрансфераз, результаты биопсии печени, ход лечения). Все эти факторы не только влияют на прогрессирование самого гепатита и гепатотоксичность антиретровирусных препаратов, но могут сказаться и на прогрессировании ВИЧ-инфекции. Есть биологическое обоснование, почему вирус гепатита С может снижать количество лимфоцитов CD4 и ухудшить их функцию [76—78]. Требуется дальнейшее изучение вирусологических и иммунологических механизмов взаимодействия между ВИЧ и вирусом гепатита С параллельно с накоплением данных длительных наблюдений.

Заклучение

Пока не совсем ясно, в какой степени ВИЧ-инфекция и гепатит С отягощают течение друг друга. Во многом это вызвано трудностью сбора точных данных, касающихся течения заболеваний, особенно в постоянно развивающихся областях медицины, посвященных ВИЧ-инфекции и гепатиту С. Однако можно утверждать, что ВИЧ-инфекция, особенно при выраженном подавлении иммунитета, ускоряет прогрессирование гепатита С, увеличивая частоту осложнений и смертность от цирроза печени и печеночноклеточного рака. Эта проблема особенно актуальна для тех стран, в которых распространению ВИЧ-инфекции способствует возросшее в последнее время потребление инъекционных наркотиков, и многие ВИЧ-инфицированные заражены гепатитом С. Для уменьшения негативного влияния ВИЧ-инфекции на течение гепатита С ее нужно вовремя выявлять и правильно лечить и, по возможности, лечить гепатита С. Ухудшает ли гепатит С прогноз при ВИЧ-инфекции, еще менее понятно. По некоторым данным, на фоне гепатита С количество лимфоцитов CD4 при проведении ВААРТ может восстанавливаться медленнее; несомненно, между этими вирусами существуют пока не изученные взаимодействия, кото-

рые сказываются на иммунной системе. Влияет ли это на исход ВИЧ-инфекции, покажут дальнейшие наблюдения и исследования. Заканчивая на оптимистичной ноте, отметим, что у большинства ВИЧ-инфицированных с гепатитом С (включая потребителей инъекционных наркотиков) с помощью ВААРТ удастся добиться удовлетворительного вирусологического и иммунного ответа; возможно, правильно подобранная ВААРТ позволит замедлить темпы прогрессирования гепатита [41]. Эффективная ВААРТ, более широкий охват носителей гепатита С лечением и накопление опыта лечения ВИЧ-инфицированных с гепатитом С в будущем должны значительно снизить смертность от осложнений гепатита С.

Приложения

Приложение 1

Влияние ВИЧ-инфекции на течение гепатита С

- Повышается риск хронизации гепатита С.
 - При хроническом течении гепатита С увеличивается вирусная нагрузка вируса гепатита С в крови.
 - Значительно чаще развиваются цирроз печени и печеночная недостаточность.
 - При выраженном подавлении иммунитета быстрее развивается фиброз печени.
 - При эффективной ВААРТ развитие фиброза печени может замедлиться.
-

Приложение 2

Терминальная стадия гепатита С у ВИЧ-инфицированных

- Печеночная недостаточность — одна из основных причин заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных с гепатитом С.
 - При ВИЧ-инфекции первые проявления печеночной недостаточности после развития цирроза печени возникают раньше.
 - У ВИЧ-инфицированных печеночноклеточный рак после заражения гепатитом С развивается быстрее и в более молодом возрасте.
 - ВИЧ-инфицированным с гепатитом С все чаще выполняют трансплантацию печени.
-

Приложение 3

Влияние гепатита С на течение ВИЧ-инфекции

- Данные о влиянии гепатита С на течение ВИЧ-инфекции, полученные до и после внедрения ВААРТ в клиническую практику, противоречивы.
 - Значительные различия в выживаемости ВИЧ-инфицированных в разных исследованиях во многом обусловлены различиями в схемах антиретровирусной терапии и побочных эффектах препаратов, а также особенностями изучаемых групп.
 - Данных о том, что гепатит С снижает эффективность ВААРТ, нет.
 - Гепатит С замедляет восстановление количества лимфоцитов CD4 при проведении ВААРТ (прирост через 48 нед лечения уменьшается примерно на $33-50 \text{ мкл}^{-1}$).
-

Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных и потребителей наркотиков — одна из наиболее актуальных проблем, стоящих перед здравоохранением... В связи с большим числом больных, зараженных обоими вирусами, среди потребителей инъекционных наркотиков во всем мире, вопрос состоит не в том, лечить ли у таких больных гепатит С, а в том, как сделать лечение наиболее эффективным.

Снижение вреда от гепатита С у ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков

Линн Тейлор, Бет Шварццпфель и Пьер Голем*

Введение

Эпидемией хронического гепатита С охвачен весь мир: количество зараженных составляет, по разным оценкам, от 170 до 400 млн человек [1]; 4—5 млн из них инфицированные и ВИЧ[2]. В странах, где все ВИЧ-инфицированные имеют доступ к ВААРТ, гепатит С стал основной причиной цирроза печени, печеночной недостаточности, печеночноклеточного рака и смерти среди ВИЧ-инфицированных [3—6]. В развивающихся странах ведущей причиной смерти среди ВИЧ-инфицированных остаются туберкулез и другие оппортунистические инфекции [7—10], однако с ростом доступности генерических антиретровирусных средств [11] возрастает роль гепатита С и других хронических заболеваний.

Распространенность гепатита С среди ВИЧ-инфицированных сильно колеблется в разных районах и в значительной степени зависит от факторов риска зара-

*Линн Тейлор — ассистент, отделение инфекционных заболеваний, медицинский факультет Университета Брауна; руководитель Программы по гепатиту С у ВИЧ-инфицированных, больница Мириам, Провиденс, Род-Айленд. Бет Шварццпфель — старший научный сотрудник, больница Мириам, Провиденс, Род-Айленд.

Пьер Голем — ассистент, медицинский факультет Университета западного резервного района; терапевт, отделение гастроэнтерологии и гепатологии, университетская клиника Кливленда.

жения ВИЧ (табл. 1). Эти различия, возможно, в немалой степени обусловлены особенностями изучаемых групп и разными методами сбора данных.

Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных и потребителей наркотиков — одна из наиболее актуальных проблем, стоящих перед здравоохранением. Распространенность гепатита С среди ВИЧ-инфицированных в целом подвержена значительным колебаниям, но среди потребителей инъекционных наркотиков неизменно высока. Среди ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков она составляет 70—90% [12, 14, 15, 22, 23]; по данным одного бразильского исследования, этот показатель составил 85%. На юге Китая зараженных гепатитом С среди ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков было 95% (среди не инфицированных ВИЧ — 70%) [24]. В Ванкувере, Канада, частота одновременного заражения ВИЧ и вирусом гепатитом С среди молодых потребителей инъекционных наркотиков составляет 5,2% в год [23].

Профилактика

Поскольку большинство ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков заражены гепатитом С, можно выделить три основных направления профилактики. Во-первых, предотвращение заражения тех потребителей наркотиков, которые еще не перешли к инъекциям, и тех, кто только начал инъекции. Между первой инъекцией и заражением гепатитом С проходит совсем немного времени [23]. Во-вторых, предотвращение заражения половых партнеров и тех, кто вместе с больным употребляет наркотики. В-третьих, ВИЧ-инфицированные потребители инъекционных наркотиков, заразившиеся гепатитом С, должны иметь доступ к лечению, которое может замедлить развитие болезни. Все перечисленные направления подразумевают выявление носителей гепатита С, для чего необходимы доступные методы идентификации вируса гепатита С [25, 26]. Программа повсеместной профилактики гепатита С благоприятно скажется на здоровье как отдельных людей, так и населения в целом и позволит уменьшить частоту заражения, предотвратить распространение инфекции, снизить заболеваемость и смертность.

Для разработки эффективных профилактических программ медицинские работники должны иметь доступ к потребителям наркотиков, а последние, в свою очередь, иметь возможность обратиться за помощью. Но на этом пути стоит множество социальных, экономических и бюрократических барьеров. Употребление наркотиков запрещено; те, кто их употребляет, осуждаются обществом и потому неохотно обращаются за медицинской помощью. Кроме того, обращению за медицинской помощью препятствуют материальные трудности (например, отсутствие транспорта или медицинской страховки) [27—29]. Многие врачи имеют неправильные представления об употреблении наркотиков; проведенный недавно в США опрос врачей общей практики показал, что и в университетах, и на курсах повышения квалификации наркология преподается неудовлетворительно [30]. В худшем случае врачи открыто враждебны к тем, кто употребляет наркотики. Это наносит

вред здоровью и благополучию больных [31]: неравенство в доступе к медицинской помощи и предубеждения врачей часто приводят к тому, что качество помощи потребителям наркотиков ниже, а результаты лечения — хуже [32—36]. Чтобы добиться доверия и авторитета у тех, кто обитает на задворках общества, медицинские работники должны проявлять сочувствие и не высказывать осуждения [37, 38].

Обследование на гепатит С

Из 4 млн носителей гепатита С в США примерно половина не знают о том, что заражены [39], особенно это касается потребителей инъекционных наркотиков [40]. Более частые обследования и осведомленность о своем заболевании снижают риск его передачи [40, 41], поскольку такие люди, скорее всего, будут вести себя осторожнее [40]. Если носители гепатита С обращаются за помощью вскоре после заражения, их можно вакцинировать против гепатитов А и В, убедить уменьшить потребление алкоголя или вовсе отказаться от него. Кроме того, таким больным нужно объяснить, как избежать передачи инфекции, и взять их под наблюдение. Необходимо выявлять и лечить сопутствующие депрессию и другие психические расстройства. Во-первых, при этом снижается риск опасных форм поведения, способствующих распространению гепатита С, ВИЧ-инфекции, а также других инфекций. Во-вторых, при тяжелых нелеченных психических расстройствах противопоказан применяемый для лечения гепатита С интерферон α .

В США широко распространено бесплатное (или совсем недорогое) общедоступное анонимное обследование на ВИЧ [42]. К сожалению, для гепатита С это не так. Поскольку группы риска при этих инфекциях перекрываются, целесообразно сделать обследование на гепатит С частью уже существующего обследования на ВИЧ; это позволило бы сэкономить средства.

Всех ВИЧ-инфицированных нужно обследовать на гепатит С. Если риск заражения сохраняется, обследование нужно повторять, хотя пока не ясно, как часто это следует делать [43]. Важно также предоставить возможность обследования партнерам ВИЧ-инфицированных с гепатитом С, употребляющих инъекционные наркотики. Риск заражения тех, кто употребляет наркотики вместе с больными гепатитом С, высок, поэтому они также нуждаются в регулярном обследовании (оптимальная частота такого обследования тоже не установлена) [25]. В устойчивых моногамных гетеросексуальных парах передача гепатита С половым путем, по-видимому, происходит крайне редко [44—47]. Поэтому в Центре по контролю заболеваемости считают, что обследовать на гепатит С постоянных партнеров нецелесообразно [25]. Риск передачи гепатита С половым путем при большом числе половых партнеров, видимо, выше [48, 49] — возможно, из-за сопутствующих заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП). Однако обследование лиц, имевших много половых партнеров в прошлом или ранее перенесших ЗППП, тоже считается нецелесообразным [25]. Согласно ранним исследованиям, среди мужчин с гомосексуальной и бисексуальной ориентацией риск передачи вируса половым путем невысок [50]. Недавние вспышки острого гепатита С среди ВИЧ-инфицированных мужчин с гомосексуальной и бисексуальной ориентацией свидетельствуют об обратном [43, 51—56], хотя убедительных данных пока нет [57, 58].

Профилактика передачи гепатита С среди ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков

Наиболее простой способ избежать заражения — прекратить или хотя бы уменьшить употребление инъекционных наркотиков. Лечение наркотической зависимости уменьшает риск заражения вирусом гепатита С [59] и ВИЧ [60], а также риск опасных форм поведения [61], способствует соблюдению врачебных назначений и повышает эффективность терапии обеих инфекций [62—64]. В противном случае потребителям наркотиков труднее получить доступ к лечению и придерживаться врачебных назначений [65—71].

Тех, кто не хочет или не в состоянии прекратить употребление наркотиков, следует обеспечивать стерильными шприцами и обучать мерам безопасности при инъекциях [72—74]. Разработка программ профилактики, предусматривающих обмен шприцев [38], выдачу рецептов на шприцы [75] и их безрецептурную продажу [76—79], возможность делать инъекции под медицинским наблюдением [80—82], выписывание рецептов на героин [83, 84] позволяют снизить риск заражения инфекциями, передающимися парентерально [85, 86].

Процесс приготовления и инъекции наркотика включает в себя много звеньев, которые таят опасность заражения гепатитом С [87, 88]. Профилактика должна учитывать все эти звенья. Готовя инъекцию героина, порошок или неочищенный героин часто смешивают с водой (иногда подогревая смесь над пламенем), а затем набирают в шприц, фильтруя через вату или марлю. Заражение возможно при пользовании одной и той же водой, фильтром или емкостью для разведения наркотика [89, 90]. Когда несколько человек принимают наркотик вместе, общее его количество часто измеряют одним шприцем, а затем распределяют по шприцам всех участников или возвращают в емкость для разведения, откуда уже каждый набирает наркотик сам. Если для измерения берут нестерильный шприц, заразиться гепатитом С могут все, даже если для инъекций пользуются новыми стерильными шприцами [89]. Риск заражения выше также при распространенной практике набирать перед инъекцией наркотика в шприц немного крови [91]. Кроме того, на риск заражения влияет и то, делается ли инъекция в состоянии «ломки» (абстинентного синдрома), и происходит ли это в уединенном месте или же в общественном месте (например, в машине или там, где торгуют наркотиками) [89, 92].

Следует также учитывать возможность заражения при других способах употребления наркотиков [93], например, через общие соломинки при вдыхании или общие трубки при курении кокаина (из-за раздражения слизистой носа или при трещинах, ожогах или ссадинах на губах) [94, 95]. Независимым фактором риска заражения гепатитом С служат и распространенные среди потребителей наркотиков опасные формы полового поведения, например вступление в половую связь в обмен на деньги или наркотик [90].

Профилактика наиболее эффективна в местах сосредоточения потребителей инъекционных наркотиков, например в наркологических больницах и исправительных учреждениях [96—100]. Обучение мерам профилактики заражения гепатитом С в наркологических больницах заметно снижает риск опасного поведения [101]. В отличие от ВИЧ-инфекции, для гепатита С научно обоснованных про-

грамм профилактики среди потребителей инъекционных наркотиков пока нет. Поэтому можно воспользоваться имеющимися материалами по профилактике ВИЧ-инфекции, экстраполируя их на больных гепатитом С с учетом социальных и культурных особенностей. Эти меры профилактики эффективны как в развитых [102—104], так и развивающихся [105] странах.

Профилактика заражения в социальном окружении, среди половых партнеров и партнеров по приему наркотиков

Важное направление профилактики среди партнеров ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков — возможность обследования на гепатит С (см. выше). Выявление в социальном окружении больного лиц с высоким риском заражения оказалось эффективным и для профилактики других инфекций, например сифилиса [106]. Центр по контролю заболеваемости недавно сообщил об успешном применении экспериментальной многоцентровой программы. Она заключается в том, чтобы с помощью ВИЧ-инфицированных и тех, кто не инфицирован, но подвержен высокому риску заражения ВИЧ, привлекать к обследованию на ВИЧ лиц из своего социального окружения [58]. Некоторые программы предусматривают материальное вознаграждение потребителям инъекционных наркотиков, которым удастся убедить своих партнеров пройти обследование [107]. В упомянутой выше программе Центра по контролю заболеваемости также предусмотрено такое вознаграждение. Партнерам ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков, включенным в программу профилактики гепатита С, предоставляют возможность, получить социальную и медицинскую помощь, стерильные шприцы, обучают мерам безопасности при инъекциях, не осуждая их образа жизни (см. выше).

Бытовое заражение гепатитом С, в том числе в семье, наблюдается редко, даже при сочетании гепатита с ВИЧ-инфекцией [108]. Исследование, проведенное недавно в Египте, выявило четкую связь между носительством вируса гепатита С и больными гепатитом членами семьи [109]. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что члены семьи заражались, вероятно, из одного источника (обычно при инъекциях в медицинском учреждении с использованием нестерильных шприцев), а не друг от друга. Тем не менее ВИЧ-инфицированным с гепатитом С не следует пользоваться чужими предметами личной гигиены (зубные щетки, бритвы, ножницы для ногтей), так как на них могут оставаться следы крови.

Профилактика перинатальной передачи гепатита С

Общеизвестно, что гепатит С может передаваться перинатально. В одном широко цитируемом исследовании сообщается о выявлении вируса гепатита С (определение вирусной РНК методом ПЦР) примерно у 5,6% детей, рожденных больными гепатитом С. Риск передачи тем выше, чем выше вирусная нагрузка в крови матери [110—112], хотя в других исследованиях это не подтвердилось [113, 114]. По данным многочисленных, но небольших и краткосрочных исследований, в случае, когда мать одновременно инфицирована и ВИЧ, и вирусом гепатита С, риск заражения ребенка гепатитом С выше и, по некоторым данным,

может достигать 40% [115—117]. Метаанализ 10 исследований, которые охватили 2382 ребенка, рожденных ВИЧ-инфицированными и не инфицированными ВИЧ матерями с гепатитом С, риск вертикальной передачи гепатита С ВИЧ-инфицированными матерями в 2,82 раза превышал риск передачи не инфицированными ВИЧ матерями. Анализ данных о 1327 детях, рожденных матерями, инфицированными гепатитом С (имевшими вирусную РНК в крови), показал, что риск передачи вируса гепатита С от ВИЧ-инфицированных матерей был в 1,97 раза выше, чем от не инфицированных ВИЧ [118]. Употребление инъекционных наркотиков в одних исследованиях считалось фактором риска вертикальной передачи гепатита С [114], в других — нет [113, 119, 120]. Возможно, фактором риска передачи гепатита С от матери ребенку является также длительный период с момента истекания вод до рождения ребенка.

Грудное вскармливание не повышает риск передачи гепатита С [121, 122]. Однако там, где ВИЧ-инфицированным доступны квалифицированная медицинская помощь, чистая питьевая вода и молочные смеси для детского питания, от грудного вскармливания лучше воздержаться, чтобы не передать ребенку ВИЧ-инфекцию [123]. Если эти условия не выполняются, высокая детская смертность вследствие других инфекционных заболеваний и недостаточного питания при искусственном вскармливании перевешивает опасность, связанную с инфицированием ВИЧ во время грудного вскармливания [124].

Снижение риска перинатальной передачи гепатита С недостаточно изучалось; почти все имеющиеся работы посвящены не инфицированным ВИЧ женщинам. Профилактика должна включать прежде всего укрепление здоровья матери и исключение опасного поведения, которое может отрицательно повлиять на исход беременности (употребление героина, кокаина, алкоголя, курение). Имеющиеся данные не позволяют рекомендовать плановое кесарево сечение с профилактической целью [125] или откладывать беременность, пока не будет проведен курс лечения гепатита С. Препараты для лечения гепатита С оказывают тератогенный эффект, и их нельзя применять в период беременности и за полгода до ее наступления; поэтому оценить эффективность лечения гепатита С в профилактике вертикальной передачи вируса невозможно.

Предотвращение или замедление прогрессирования гепатита С

Данные о влиянии гепатита С на течение ВИЧ-инфекции противоречивы [126, 127]. Однако ясно, что сопутствующая ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование гепатита С [128—131]. Поэтому у ВИЧ-инфицированных особенно важно замедлить или остановить развитие гепатита.

Большие трудности возникают при ведении ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков, зараженных также гепатитом С. Однако строгое соблюдение схемы лечения ВИЧ-инфекции само по себе благоприятно влияет на течение гепатита С и должно всячески поощряться. На фоне ВИЧ-инфекции гепатит С прогрессирует быстрее [132]. Чем сильнее вызванное ВИЧ угнетение иммунитета, тем более выражен фиброз печени [133], поэтому восстановление иммунитета при ВААРТ, по-видимому, замедляет прогрессирование гепатита С, снижая частоту связанных с поражением печени осложнений и смертность. По некоторым

данным, благоприятное влияние ВААРТ на течение гепатита С сохраняется длительное время [134—137]. Раннее начало ВААРТ может задержать развитие фиброза печени [138]. Хотя эти данные получены при ретроспективном анализе, они обнадеживают и диктуют необходимость проведения проспективных исследований.

Еще один важный компонент профилактики прогрессирования гепатита С у ВИЧ-инфицированных — воздержание от употребления алкоголя. У страдающих алкоголизмом гепатит С встречается чаще [139—142]. Злоупотребление алкоголем (свыше 50 г/сут) ускоряет развитие фиброза печени, повышает риск цирроза печени и печеночноклеточного рака [142—147]. Даже в малых и умеренных дозах алкоголь ускоряет прогрессирование гепатита С, хотя в разных исследованиях такие дозы определялись по-разному: 30—40 г/сут [148], до 50 г/сут [149], 10 г/сут [150] и до 140 г/нед [151]. При употреблении алкоголя снижаются также вероятность спонтанного исчезновения вируса при первичной инфекции [152] и эффективность лечения гепатита С [142]. Многие вопросы, связанные с влиянием алкоголя на гепатит С, остаются открытыми. Какова в подобных случаях роль ВИЧ-инфекции? Влияет ли характер употребления алкоголя на течение гепатита? Для ВИЧ-инфицированных с гепатитом С трудно (или даже вообще невозможно) указать безопасный уровень потребления алкоголя, поэтому разумнее было бы рекомендовать полный отказ от алкоголя. Если это невозможно, желательно хотя бы уменьшить количество.

Предупредить дополнительное поражение печени у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С можно с помощью вакцинации против других вирусных гепатитов. Факторы риска при заражении вирусами гепатитов отчасти перекрываются. К тому же на фоне гепатита В поражение печени прогрессирует еще быстрее [154], а при суперинфекции гепатитом А может развиваться молниеносная печеночная недостаточность [153]. Поэтому всех ВИЧ-инфицированных с гепатитом С нужно вакцинировать против гепатитов А и В, если существует опасность заражения ими [43, 155, 156]. Иммуногенность этих вакцин у ВИЧ-инфицированных снижена; в недавно проведенном ретроспективном анализе частота успешной вакцинации против гепатита А составила лишь 48% (в отсутствие ВИЧ-инфекции — 100%); чем выше число лимфоцитов CD4 в крови, тем больше иммуногенность вакцины [157]. Хотя инструкции по применению некоторых вакцин у ВИЧ-инфицированных (например, пневмококковой) учитывают число лимфоцитов CD4, рекомендаций по изменению существующей практики вакцинации таких больных против гепатитов А и В пока нет [156].

Все перечисленные меры могут замедлить прогрессирование поражения печени, вызванного гепатитом С; возможно также, что они облегчат лечение гепатита С. При устойчивом вирусологическом ответе, означающем стойкое исчезновение вируса, прекращается развитие воспаления и фиброза печени (по некоторым данным, возможно даже обратное развитие фиброза). Медикаментозное лечение гепатита С не только предотвращает прогрессирование болезни, но и позволяет избежать распространения инфекции: при достижении устойчивого вирусологического ответа инфекция не передается, если только не произойдет повторного заражения.

Гепатотоксичность ВААРТ

Еще одна важная составляющая лечения ВИЧ-инфицированных с гепатитом С – ослабление гепатотоксичности ВААРТ. В эпоху ВААРТ гепатотоксичность стала одним из наиболее частых осложнений, встречающихся у ВИЧ-инфицированных, особенно при сопутствующем гепатите С. Согласно исследованиям, проводившимся в Испании и Таиланде, независимыми факторами риска гепатотоксичности ВААРТ служат гепатит С, гепатит В и употребление алкоголя [158, 159]. При назначении ВААРТ часто повышается активность печеночных ферментов, хотя клинически выраженный гепатит и угрожающая жизни гепатотоксичность наблюдаются редко. Однако при гепатите С повышение активности печеночных ферментов и тяжелая гепатотоксичность возникают чаще [160], а ВААРТ переносится хуже [161]. По данным крупного ретроспективного исследования, проведенного в Италии среди ВИЧ-инфицированных с гепатитом С, частота тяжелой гепатотоксичности составляла 17,71 на 100 пациентских лет (среди тех, кто ранее не получал ВААРТ) и 8,22 на 100 пациентских лет (среди тех, кто ранее получал ВААРТ) [162]. Выраженность гепатотоксического действия антиретровирусных препаратов, по-видимому, зависит от степени фиброза печени [163].

Гепатотоксичность свойственна всем антиретровирусным средствам, хотя вклад отдельных препаратов точно не установлен. Во многих исследованиях, особенно при сочетании ВИЧ-инфекции с гепатитом С, выявлена связь между изменениями в печени и приемом высоких доз ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы невирапина и эфавиренца, а также ингибитора протеазы ритонавира [160, 164]. Гепатит С, по-видимому, является независимым фактором риска гепатотоксичности ВААРТ. Поэтому, согласно предварительным данным, проведение курса лечения гепатита С перед назначением антиретровирусной терапии может снизить связанную с ней гепатотоксичность [165].

У ВИЧ-инфицированных с гепатитом С, употребляющих наркотики, поражение печени могут вызвать также героин [166], кокаин [167] и амфетамины [168]. У лиц, получающих психоактивные препараты в связи с сопутствующими психическими расстройствами, поражение печени могут вызвать ингибиторы обратного захвата серотонина [169], трициклические антидепрессанты [170] и нейролептики [171]. Наконец, у ВИЧ-инфицированных более выражено гепатотоксическое действие противотуберкулезных средств, особенно при сопутствующем гепатите С [172, 173].

Лечение гепатита С

В начале 1990-х гг., когда распространенность гепатита С значительно возросла, единственным методом лечения была монотерапия интерфероном. Сначала лечение велось на протяжении 24 нед, а его эффективность составляла около 6% [174, 175]. Когда продолжительность лечения увеличили до 48 нед, частота устойчивого вирусологического ответа выросла до 13% [176], но лишь в 1998 г., после добавления к схеме рибавирина, этот показатель достиг 41% [177]. После того как на смену обыч-

ному интерферону пришел пэгинтерферон, частота устойчивого вирусологического ответа при гепатите С без ВИЧ-инфекции превысила 50% [177, 178].

На сегодня проведено 3 крупных рандомизированных испытания (одно из них международное), посвященных применению пэгинтеферона и рибавирина у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С. Такое лечение эффективно и относительно хорошо переносится [179—181], хотя частота устойчивого вирусологического ответа несколько ниже (27—40%), чем у не инфицированных ВИЧ. Согласно двум из упомянутых исследований, у 35 и 43% больных без вирусологического ответа при гистологическом исследовании выявлена положительная динамика [182, 183].

С учетом данных о более активном течении гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции и результатов лечения ВИЧ-инфицированных с гепатитом С недавно были разработаны несколько рекомендаций по лечению таких больных [13, 43, 184—186]. Согласно этим рекомендациям, лечение нужно начинать с сочетанного назначения пэгинтерферона и рибавирина в течение 48 нед, независимо от генотипа вируса (схема лечения приведена на рис. 1) [185]. В идеале такое лечение показано всем ВИЧ-инфицированным с гепатитом С. Главная его цель — уничтожить вирус, добившись устойчивого вирусологического ответа. Однако даже в отсутствие вирусологического ответа надежда на гистологическое и клиническое улучшение — достаточное основание для того, чтобы начать лечение; при этом не обязательно руководствоваться числом лимфоцитов CD4 [182, 183]. Еще одна цель лечения у ВИЧ-инфицированных — подавить активность вируса гепатита С, чтобы в дальнейшем снизить гепатотоксичность ВААРТ.

При лечении гепатита С у ВИЧ-инфицированных за больными необходимо тщательно наблюдать, учитывая возможное развитие осложнений. Эти осложнения могут быть как легкими, так и опасными для жизни и включают цитопении, гриппоподобный синдром, депрессию с суицидальными намерениями. Следует избегать сочетания рибавирина с нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы диданозином, поскольку такая комбинация может вызвать токсическое поражение митохондрий, проявляющееся лактацидозом, панкреатитом и печеночной недостаточностью [187]. Так как рибавирин может усугубить анемию, вызванную зидовудином, нужно внимательно наблюдать за картиной крови и по возможности назначить эритропоэтин для стимуляции эритропоэза. Можно также снизить дозу рибавирина (но при этом снизится эффективность лечения) или перейти на другой антиретровирусный препарат [188, 189]. Назначение пэгинтерферона больным, принимающим рибавирин, по-видимому, не снижает эффективность антиретровирусной терапии. Если перед началом лечения пэгинтерфероном в крови определяется РНК ВИЧ, в дальнейшем ее концентрация снижается [186]; кроме того, вызванное интерфероном снижение абсолютного числа лимфоцитов CD4 не влияет на относительное содержание их в крови и не ведет к развитию оппортунистических инфекций [186]. Через несколько недель после прекращения лечения пэгинтерфероном вирусная нагрузка и число лимфоцитов CD4 в крови возвращаются к исходному уровню.

Серьезную проблему, особенно в развивающихся странах, представляет высокая стоимость лечения гепатита С: с учетом обследования, необходимого во время

проведения терапии, оно может стоить до 20 000 долларов США. Поскольку гепатит С у ВИЧ-инфицированных является оппортунистической инфекцией [190], многие американские программы обеспечения лекарственными средствами против СПИДа включают в перечни препаратов пэгинтерферон и рибавирин, хотя часто не могут предоставить больным эти препараты из-за дороговизны. Генерические аналоги есть только у рибавирина. Несмотря на высокую стоимость, лечение гепатита С рибавирином и интерфероном экономически оправдано как на фоне ВИЧ-инфекции, так и без нее [191—193].

Учитывая сравнительно небольшую частоту устойчивого вирусологического ответа у ВИЧ-инфицированных (особенно если вирус гепатита С имеет генотип 1-наиболее распространенный генотип вируса среди ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков во многих странах), важно определить тактику лечения при недостаточной эффективности пэгинтерферона и рибавирина. На поздних стадиях фиброза и цирроза печени перспективной представляется долгосрочная поддерживающая терапия пэгинтерфероном в низких дозах; такое лечение сейчас изучается в крупном международном исследовании, которое финансируется Национальным институтом здоровья США [194, 195]. Разрабатываются новые средства лечения гепатита С; препараты, которые заменят рибавирин в комбинированной терапии с интерфероном, скорее всего, появятся раньше, чем те, которые будут применяться самостоятельно (например, ингибиторы протеазы вируса гепатита С). Разрабатываются также вспомогательные средства и препараты, препятствующие развитию фиброза; в будущем они, возможно, станут доступными для ВИЧ-инфицированных с гепатитом С [196].

Методы альтернативной медицины

Из-за дороговизны лечения и других трудностей многие больные гепатитом С прибегают к альтернативной медицине [197]. В частности, используется расторопша пятнистая и ее действующее вещество—силимарин. В исследованиях *in vitro* и на животных, а также в небольших клинических испытаниях эти препараты несколько улучшали функцию печени, стимулировали пролиферацию клеток и подавляли воспаление при заболеваниях печени различной этиологии [198—206]. Однако метаанализы, охватившие большое число больных и учитывавшие качество исследований, существенного положительного эффекта не выявили [207—209]. В единственном на сегодня крупном рандомизированном двойномслепом испытании силимарина, проведенном в Египте (144 больных гепатитом С), отмечено улучшение общего состояния больных, но улучшения биохимических показателей функции печени не выявлено [210]. Национальный институт здоровья США недавно выделил примерно 5—6 млн долларов на I и II фазу клинических испытаний силимарина при циррозе печени.

Противники альтернативной медицины подчеркивают, что народные средства часто изучаются не так тщательно, как обычные препараты [211, 212], поэтому в лучшем случае первые могут оказаться неэффективными, а в худшем — даже вредными. Силимарин не слишком эффективен, зато, по крайней мере, безопасен, в отличие от других средств, предложенных для лечения гепатита С, например коллоидного серебра, которое, как известно, токсично для человека [213, 214]. Число

больных гепатитом С, пользующихся методами альтернативной медицины, растет, причем лишь немногие сообщают об этом своим врачам [215]. Таким образом, врач должен знать о народных средствах, применяемых при гепатите С (независимо от их эффективности) и побочных эффектах этих средств [216], включая взаимодействия с антиретровирусными препаратами [217, 218].

Применение пэгинтерферона и рибавирина у потребителей инъекционных наркотиков

В рекомендациях по лечению гепатита С потребителей наркотиков часто исключали из числа тех, кому показано лечение [97, 219—223], хотя доказательств обоснованности такого подхода не было [226, 228]. Специалисты долго настаивали на необходимости воздержания от употребления наркотиков в течение 6 мес или более до начала лечения интерфероном [221, 224—227]. В новых схемах, разработанных в последнее время, вопрос о лечении гепатита С у потребителей инъекционных наркотиков рекомендуется решать индивидуально [229], хотя многие предрассудки и неверные представления еще сохраняются. При лечении таких больных опасаются повторного заражения, недостаточной приверженности лечению, обострения психических расстройств и рецидива употребления наркотиков [97, 226].

Имеющиеся данные не подтверждают опасений по поводу повторного заражения. При длительном наблюдении за потребителями инъекционных наркотиков повторное заражение после исчезновения вируса из крови происходило очень редко [230, 231]. Тщательное соблюдение врачебных назначений улучшает результаты лечения [232], а употребление наркотиков само по себе далеко не всегда означает пренебрежение этими назначениями. Для потребителей наркотиков разработаны специальные схемы, позволяющие повысить приверженность лечению [226, 233, 234]. Врач далеко не всегда может определить, будет ли тот или иной больной соблюдать режим лечения. Вместо того чтобы утверждать, что потребитель наркотиков не в состоянии это делать, лучше попытаться составить мнение о больном по тому, как регулярно он посещает врача и придерживается ли других назначений. Например, в ходе исследования, посвященного лечению гепатита С у лиц, получающих метадон, выяснилось, что частота еженедельных посещений врача на протяжении 2 мес и более должна составлять хотя бы 75% — лишь тогда стоит начинать лечение [235]. К побочным эффектам интерферона, как известно, относятся психические расстройства, но результаты недавних исследований говорят о том, что при депрессии и других психических заболеваниях лечение интерфероном возможно при соответствующей поддержке [228, 236—239].

В первые годы применения антиретровирусной терапии врачи зачастую неохотно назначали жизненно необходимые препараты потребителям наркотиков и больным с психическими расстройствами из опасения, что те не будут соблюдать режим лечения и у них разовьется устойчивость к препаратам [240]. Сегодня, однако, есть программы, специально разработанные с учетом специфических потребностей таких больных [241]; такие программы позволяют лечить ВИЧ-инфекцию непрерывно, безопасно и эффективно. Уроки, извлеченные из лечения ВИЧ-инфицированных, применимы и к больным гепатитом С. Наиболее перспективен комплексный

подход, охватывающий лечение ВИЧ-инфекции, гепатита С и наркотической зависимости, а также другие виды помощи [38, 62—64, 96, 97, 226, 242—247]. Такой подход повышает доступность лечения и дает возможность оказывать все нужные виды помощи одновременно. Кроме того, отпадает необходимость направлять больного к специалистам в другие учреждения: по данным нескольких центров по лечению гепатита С, потребители инъекционных наркотиков и ВИЧ-инфицированные, которых направляли в другие клиники, являлись к врачам очень редко [196, 219, 220, 248]. Кроме того, расширение действующего центра и привлечение новых специалистов для работы в нем дает возможность полнее использовать ограниченные ресурсы.

Программ, посвященных лечению потребителей инъекционных наркотиков с гепатитом С и ВИЧ-инфекцией, мало; однако есть программы по лечению потребителей наркотиков, зараженных только гепатитом С. Их могут брать за основу те, кто хочет развернуть собственные центры помощи. Ниже перечислены некоторые центры, программы которых опубликованы в литературе.

- **Иммунологический центр при медицинском факультете Университета Брауна, больница Мириам, Провиденс, Род-Айленд**

В 2001 г. на базе центра первичной помощи ВИЧ-инфицированным была организована клиника для лечения гепатита С [246]. В центре имеются консультационные группы по гепатиту С и группы поддержки ВИЧ-инфицированных с гепатитом С. Есть психиатр, социальные работники, существует программа лечения наркотической зависимости с применением бупренорфина, ведется сотрудничество с психиатрическими службами и центрами лечения наркотической зависимости по месту жительства. Все это позволяет оказывать комплексную психиатрическую помощь, лечить наркотическую зависимость, координировать работу разных специалистов и осуществлять консультирование. Благодаря взаимодействию с врачами первичной помощи, которые наблюдают ВИЧ-инфицированных, консультантом-гепатологом, организациями по борьбе с ВИЧ-инфекцией, наркологическими больницами, врачами-психиатрами и программами подготовки заключенных к выходу из исправительных учреждений обеспечивается индивидуальный подход. В центре лечат гепатит С у потребителей наркотиков, в том числе инъекционных, одновременно разъясняя больным, как можно снизить риск передачи гепатита С. Главное в этой программе — лечение под надзором врача; раз в неделю больные приходят в центр для инъекций интерферона, устранения побочных эффектов, кровопускания (при необходимости), участия в группах поддержки. Под длительным наблюдением (для выявления вызванного гепатитом С поражения печени) находятся 55% больных; на еженедельные инъекции интерферона приходят более 90% больных [249].

- **Организация по решению вопросов, касающихся наркозависимости (Organization to Achieve Solutions in Substance Abuse, OASIS, Inc.), Окленд, Калифорния**

Диана Сильвестер одной из первых основала центр, посвященный исследованию и лечению гепатита С у потребителей инъекционных наркотиков и тех, кто

проходит курс лечения метадонем [245]. OASIS предоставляет комплексную помощь — медицинскую, психиатрическую, по трудоустройству — ВИЧ-инфицированным с гепатитом С и наркотической зависимостью. Ежедневно в центре проводятся информационные занятия и собираются группы поддержки; к этому приурочены посещения врачей и, при необходимости, кровопускания. В исследовании, проведенном до появления пэгинтерферона, 76 больных, принимавших метадон в рамках программы лечения наркотической зависимости, получали интерферон с рибавирином. В исследование включали больных, которые посещали по крайней мере 75% упомянутых еженедельных занятий на протяжении двух или более месяцев, независимо от того, употребляли они наркотики или нет. При депрессии лечение гепатита начинали после улучшения состояния на фоне психоактивных средств; психические расстройства в анамнезе отмечались у 59% участников исследования. Частота вирусологического ответа составила 28%. Среди тех, кто время от времени принимал наркотики, она была ниже, чем среди тех, кто воздерживался от них, и еще ниже — среди тех, кто принимал наркотики регулярно. Однако эти различия не были статистически значимыми. Разрабатываются программы, которые должны помочь охватить лечением активных потребителей героина «с улицы». Сильвестер сравнивает комплексный подход, включающий лечение гепатита С и лечение героиновой зависимости с помощью бупренорфина, с обычным подходом, когда наркотическую зависимость и гепатит лечат по отдельности.

- **Отделение гепатологии и гастроэнтерологии, больница г. Тарба, Франция**

Более 10 лет назад в этом медицинском центре поставили перед собой задачу объединить лечение гепатита С и наркотической зависимости [62]. В центре, где работают врачи, медицинские сестры, социальные работники и психологи, лечат гепатит С, проводят поддерживающую терапию метадонем и оказывают другие медицинские услуги. Авторы упомянутой выше статьи делят 435 больных, прошедших через центр в 1990—2000 гг., на четыре группы: активных потребителей инъекционных наркотиков, не получающих заместительной терапии; тех, кто получает такую терапию; бывших потребителей наркотиков; тех, кто инъекционных наркотиков не употребляет. Различий между группами в приверженности лечению и частоте устойчивого вирусологического ответа не выявлено. Частота устойчивого вирусологического ответа в среднем составила 22%.

- **Отделение детоксикации, больница Мюнхен-Швабинг, Мюнхен, Германия**

В этом детоксикационном центре, созданном на базе больницы общего профиля, была развернута программа лечения гепатита С [243]. В лечении 50 больных, страдающих наркотической зависимостью, принимали участие как гепатологи, так и наркологи. Лечение интерфероном и рибавирином (исследование проводилось до появления пэгинтерферона) начинали еще в ходе программы детоксикации; после выписки больного раз в неделю посещали специалисты. При рецидиве употребления наркотиков больным предлагали заместительную терапию опиоидами, но лечение гепатита не прерывали. В 36% случаев был достигнут

устойчивый вирусологический ответ. Лишь в 10% случаев лечение прекратили из-за недостаточного соблюдения врачебных предписаний; 39 больных не пропустили ни одной инъекции интерферона до самого конца терапии, независимо от причины прекращения последней. В общей сложности хотя бы один рецидив употребления наркотиков наблюдался у 80% больных; из них 30% начали поддерживающую терапию метадонотом. Случаев повторного заражения не отмечено. Статистически достоверных различий в частоте устойчивого вирусологического ответа между теми, кто воздерживался от наркотиков, и теми, у кого произошел рецидив, не было.

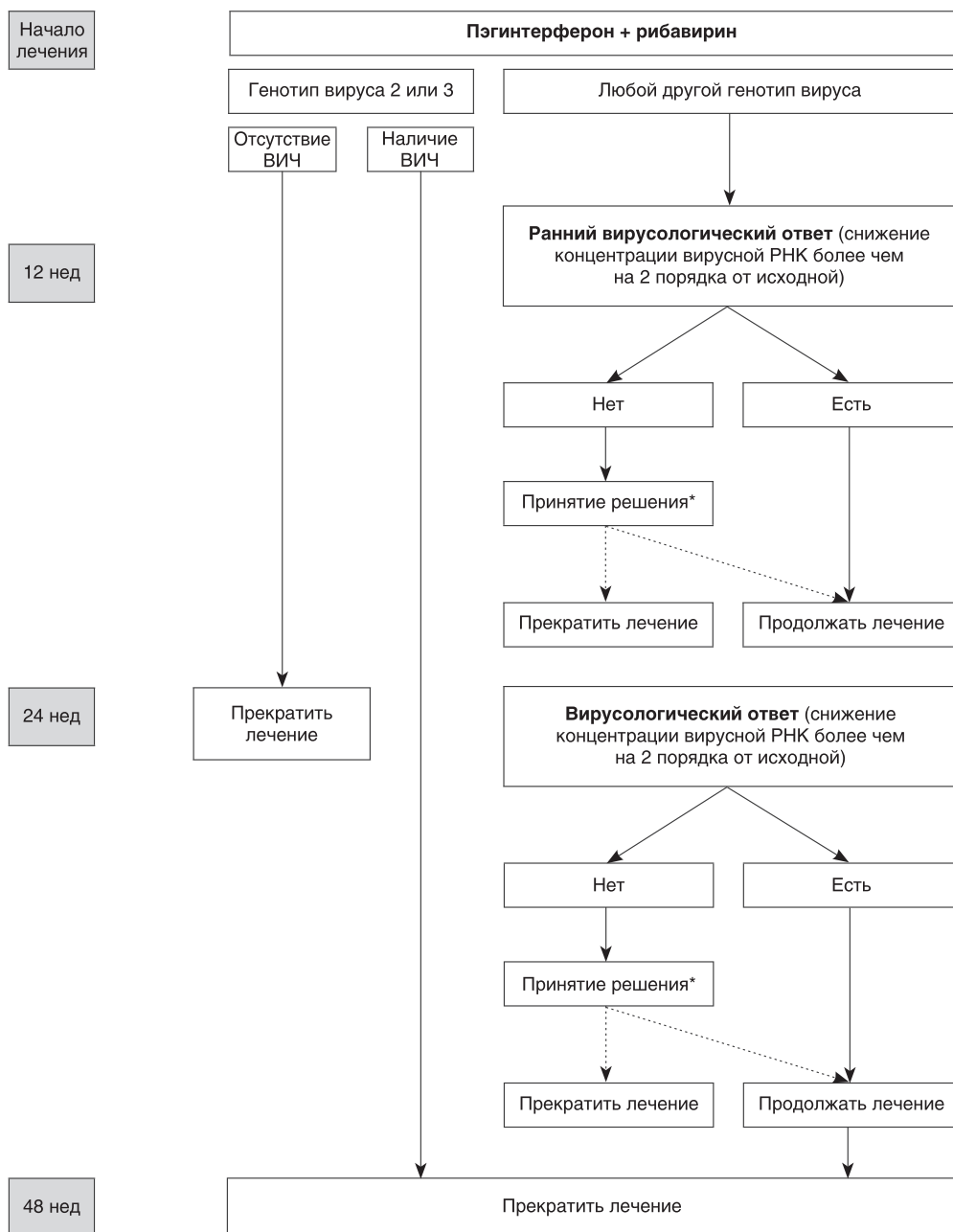
Заключение

Потребителей инъекционных наркотиков, зараженных и ВИЧ, и гепатитом С, в мире очень много, поэтому вопрос состоит не в том, лечить ли у таких больных гепатит С, а в том, как сделать лечение наиболее эффективным. Для большинства ВИЧ-инфицированных с гепатитом С, употребляющих инъекционные наркотики, основной проблемой остается доступность лечения ВИЧ-инфекции. По мере широкого распространения в развивающихся странах непатентованных антиретровирусных средств все большее значение будет приобретать доступность препаратов для лечения гепатита С. Когда лечение обоих заболеваний станет общедоступным, необходимо будет определить, в какой последовательности лучше лечить эти инфекции.

Таблица 1. Распространенность гепатита С среди ВИЧ-инфицированных

Район [ссылка]	Группа населения	Распространенность, %
Сантос, Бразилия [17]	ВИЧ-инфицированные, в том числе потребители инъекционных наркотиков	36
Альберта, Канада [15]	ВИЧ-инфицированные, 91% — потребители инъекционных наркотиков	61
Провинция Сычуань, Китай [19]	Потребители наркотиков	100
Лондон, Великобритания [14]	Этнически разнородная группа из клиники по лечению ВИЧ инфекции	9
Нигерия [16]	ВИЧ-инфицированные, получающие антиретровирусную терапию	8
Сан-Хуан, Пуэрто-Рико [18]	Население в целом	92
Таиланд [20, 21]	Больные из клиники по лечению ВИЧ инфекции; молодые ВИЧ-инфицированные мужчины	8—50
США [12, 13]	ВИЧ-инфицированные	16—45

Рисунок 1. Схема лечения гепатита С



*Устойчивый вирусологический ответ на этой стадии достигается крайне редко, поэтому цель лечения, если его продолжают, — замедлить течение заболевания (оценивают по гистологическим и клиническим признакам). Решая вопрос об отмене лечения, следует учитывать стадию болезни, переносимость лечения и особенности больного.

Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции представляют серьезную угрозу не только для самого больного. Эпидемия смешанной инфекции угрожает здоровью общества в целом. Именно поэтому так важно разработать эффективную и в то же время доступную схему лечения и профилактики этих заболеваний, особенно среди потребителей инъекционных наркотиков.

ВИЧ-инфекция и туберкулез

Филипп Дю Крос и Адиба Камарулзаман*

Введение

Сочетание эпидемий ВИЧ-инфекции и туберкулеза — одна из величайших угроз здоровью человечества сегодня. Для обоих заболеваний в отдельности разработано эффективное лечение [1], однако в сочетании они представляют большую опасность для больного и осложняют задачу для врача. Риск обоих заболеваний намного выше у потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) [2, 3], но часто именно эти люди страдают от недоступности или недостатка медицинской помощи [4, 5], в частности антиретровирусную терапию (АРТ) [6]. Еще одна трудность — недостаточная приверженность лечению, нередко встречающаяся среди ПИН, получающих стандартную противотуберкулезную терапию и АРТ [7]. Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции представляют серьезную угрозу не только для самого больного. Эпидемия смешанной инфекции угрожает здоровью общества в целом. Именно поэтому так важно выработать эффективную и в то же время доступную схему лечения и профилактики этих заболеваний, особенно среди ПИН.

*Филипп Дю Крос — врач-инфекционист, отделение инфекционных болезней медицинского центра Университета Малайи.

Адиба Камарулзаман — профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней медицинского факультета Университета Малайи.

Распространенность ВИЧ-инфекции и туберкулеза

Во всем мире туберкулезом заражены около 2 млрд человек, то есть треть населения Земли. По данным ВОЗ, в 2004 г. зарегистрировано 8,9 млн вновь заболевших туберкулезом, из них 741 000 заражены и ВИЧ. В том же году от туберкулеза умерло 2 млн человек. Из них 248 000 — ВИЧ-инфицированные [8]. Распространенность коинфекции (ВИЧ-инфекция и туберкулез) в разных районах разная.

Так, в Восточной и Южной Африке этот показатель составляет 60%, в Испании — 15%, а в Великобритании — 3,3%. Больше всего таких больных среди взрослого населения ЮАР (2 млн), Индии (1,7 млн) и Нигерии (0,9 млн) [9]. Рост заболеваемости туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции отмечался даже в странах, где туберкулез не был широко распространен. По оценкам специалистов, в США 26% случаев активного туберкулеза выявлены у ВИЧ-инфицированных [9]. В ряде стран, где заболеваемость туберкулезом начала снижаться, рост числа ВИЧ-инфицированных сопровождался новым подъемом заболеваемости туберкулезом. Опасения вызывает быстрый рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией и туберкулезом в странах бывшего Советского Союза, где отмечается резкое увеличение числа ВИЧ-инфицированных, особенно среди ПИН [10—13]. На Украине в период с 1992 по 2002 г. заболеваемость туберкулезом выросла вдвое после нескольких лет наметившегося снижения [13].

Из 6 регионов ВОЗ самая высокая заболеваемость туберкулезом отмечается в Юго-Восточной Азии. В последние годы в этом регионе, в том числе в странах с самой высокой заболеваемостью туберкулезом — Китае, Индонезии, во Вьетнаме и в Камбодже, стремительно распространяется и ВИЧ-инфекция. Во многих из них основной путь заражения ВИЧ — инъекционный [9, 14]. Недавнее исследование выявило ВИЧ-инфекцию у 12% больных туберкулезом в Камбодже и Таиланде, 11% — в Мьянме и 4% — во Вьетнаме [15]. И хотя частота коинфекции в Азии меньше, чем в африканских странах, абсолютное число таких больных в Азии уже перешагнуло за 2 млн [9].

Распространенность коинфекции различается в разных странах внутри региона и неравномерна внутри каждой страны. Этот показатель зависит от географического положения, этнического состава населения и группы риска по ВИЧ-инфекции. Так, в Индии распространенность ВИЧ-инфекции среди больных активным туберкулезом колеблется от 0,4 до 28,8%, в зависимости от группы населения [16]. В США сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза чаще всего отмечается во Флориде, в Нью-Йорке, Техасе и Калифорнии (53% всех случаев) [17].

Распространенность ВИЧ-инфекции и туберкулеза среди потребителей инъекционных наркотиков

И потребителей наркотиков, и больных туберкулезом часто объединяют низкий социально-экономический статус, плохое питание, плохие жилищно-бытовые условия, недоступность медицинской помощи. Поэтому употребление наркотиков

рассматривали как фактор риска туберкулеза задолго до того, как заболеваемость ВИЧ-инфекцией приобрела масштабы пандемии [18, 19]. Более того, употребление инъекционных наркотиков признано отдельным фактором риска перехода туберкулеза в активную форму, хотя механизм этого пока не ясен [20, 21].

Взаимосвязь между смешанной инфекцией (ВИЧ-инфекция и туберкулез) и потреблением инъекционных наркотиков была выявлена в самом начале эпидемии ВИЧ-инфекции. В исследовании, проведенном в одной из нью-йоркских больниц с 1978 по 1985 г., активная форма туберкулеза развилась у 15,1% ВИЧ-инфицированных, ранее употреблявших инъекционные наркотики, и лишь у 4,4% других ВИЧ-инфицированных. За период исследования заболеваемость туберкулезом выросла более чем вдвое — исключительно за счет ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков [22]. С 1987 по 1993 г. в Каталонии (Испания) заболеваемость активными формами туберкулеза увеличилась на 50%, причем не менее 60% прироста было вызвано эпидемией ВИЧ-инфекции. Многофакторный анализ этих случаев показал, что заражению туберкулезом в наибольшей степени подвержены ВИЧ-инфицированные, находящиеся в тюрьмах (относительный риск 2,16; $p < 0,001$), и потребляющие инъекционные наркотики (относительный риск 1,65; $p < 0,001$) [23]. По данным исследования, недавно проведенного в Санкт-Петербурге (Россия), 94% ВИЧ-инфицированных с положительным результатом посева на микобактерии употребляли инъекционные наркотики [11]. Роль ВИЧ-инфицированных и ПИН в распространении туберкулеза изучалась также в Испании в ходе исследования «случай—контроль», в котором участвовали больные легочным туберкулезом с выявленными в мокроте с помощью микроскопии микобактериями туберкулеза. В ходе исследования выяснилось, что ВИЧ-инфицированные больные туберкулезом заразили больше окружающих, чем больные, не инфицированные ВИЧ. Все ВИЧ-инфицированные в этом исследовании потребляли инъекционные наркотики [24].

Влияние туберкулеза на течение ВИЧ-инфекции

В ряде исследований было показано, что у больных туберкулезом ВИЧ-инфекция прогрессирует быстрее и раньше приводит к смерти [25]. В туберкулезных очагах вырабатываются провоспалительные цитокины, усиливающие репродукцию ВИЧ *in vitro*. Предполагают, что эти цитокины способствуют подавлению иммунитета при ВИЧ-инфекции [26, 27]. Другие причины плохого прогноза при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных — поздняя диагностика вследствие атипичного течения ВИЧ-инфекции и нарушенное всасывание лекарственных средств [27].

Влияние ВИЧ-инфекции на течение туберкулеза

Риск активного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных ПИН намного выше, чем у лиц, употребляющих инъекционные наркотики, но не инфицированных ВИЧ, и

чем среди населения в целом [3, 28]. Keizer et al. провели исследование с участием ПИН в Амстердаме. Исследование показало, что число зараженных туберкулезом среди ПИН, не инфицированных ВИЧ, в 6 раз выше, чем среди жителей Амстердама в целом. Заражение ВИЧ повышает риск активного туберкулеза у ПИН в 13 раз [29]. Заболеваемость активным туберкулезом особенно высока среди ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков с положительными результатами туберкулиновых проб: 4,6—18,8 случая на 1000 человек в год [2, 30]. Недавно показано, что риск перехода латентного туберкулеза в активную форму выше в начале ВИЧ-инфекции (первые 4—6 лет) и на поздних ее стадиях (после 9 лет болезни) [2, 30].

Туберкулез у ВИЧ-инфицированных заключенных

Росту заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных ПИН в исправительных учреждениях способствуют условия, в которых содержатся заключенные: скученность, плохое проветривание, недоступность своевременной медицинской помощи. Именно этим объясняется очень высокая заболеваемость туберкулезом в тюрьмах во всем мире. Во многих тюрьмах туберкулез — основная причина смерти заключенных [31]. Высокая распространенность смешанной инфекции (ВИЧ-инфекция и туберкулез) в исправительных учреждениях отмечена во многих странах, в том числе на юге Таиланда (35%), в Танзании (26%), Испании (20%), России (12%) и Малайзии (11,7%) [32—36].

Во многих странах преступления, связанные с наркотиками, караются лишением свободы, и многие ПИН побывали в тюрьмах [37]. Контролировать распространение туберкулеза в исправительных учреждениях — задача не из легких. В литературе описано несколько вспышек туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных заключенных [38—40]. В проспективном исследовании передачи туберкулеза в большой группе заключенных у 62% из них инфекция возникла недавно, причем у 26% был выделен один и тот же штамм *Mycobacterium tuberculosis*; 84% заключенных были ВИЧ-инфицированными [41]. Но при этом туберкулез распространяется не только в исправительных учреждениях, но и за их пределами. Анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК среди инфицированных туберкулезом жителей Мадрида показал, что городское население заражается теми же штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, которые вызывают заболевание у заключенных. Заражению заключенных и остального населения этими штаммами способствуют ВИЧ-инфекция, употребление инъекционных наркотиков, пребывание в тюрьме [42].

У заключенных чаще, чем среди населения в целом, встречается туберкулез, вызванный полирезистентными штаммами *Mycobacterium tuberculosis* [43—45]. В начале 1990-х гг. полирезистентными штаммами были вызваны три эпидемиологически взаимосвязанные вспышки туберкулеза в тюрьмах штата Нью-Йорк [46, 47]. Риск распространения полирезистентного туберкулеза в тюрьмах и среди населения в целом представляет реальную угрозу здоровью общества.

Клиническая картина

Среди ВИЧ-инфицированных чаще всего встречается легочная форма активного туберкулеза [48—51]. При относительно высоком уровне лимфоцитов CD4 клинические проявления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных такие же, как у не инфицированных ВИЧ (вовлечение верхних долей, образование каверн, наличие микобактерий туберкулеза в мокроте при микроскопическом исследовании) [52—55]. У больных с более выраженным подавлением иммунитета (число лимфоцитов CD4 менее 200 мкл⁻¹) обычно наблюдается картина первичного туберкулеза легких; часто встречаются пневмония, как правило, с поражением нижних долей, увеличение лимфоузлов средостения и прикорневых лимфоузлов, милиарный туберкулез, тогда как образование каверн не характерно [52—54, 56—58]. Результат микроскопического исследования мокроты у таких больных часто отрицательный [59—61], что затрудняет диагностику и отдаляет начало лечения. В то же время примерно у 5% ВИЧ-инфицированных с туберкулезом результат микроскопического исследования мокроты бывает положительным при нормальной рентгенологической картине легких [54].

У ВИЧ-инфицированных внелегочный туберкулез встречается чаще, чем у других групп населения [62, 63], причем частота заболевания увеличивается по мере усугубления иммунодефицита [64]. Хотя на фоне ВИЧ-инфекции описаны все формы внелегочного туберкулеза, чаще всего встречается туберкулезный лимфаденит [65, 66]. Нередки также туберкулезный плеврит с плевральным выпотом, милиарный туберкулез и туберкулезный менингит [1, 67]. При туберкулезе кишечника, брюшины и брыжеечных лимфоузлов клиническая картина складывается из симптомов поражения какого-либо органа и лимфаденопатии; эта форма часто развивается в результате гематогенной диссеминации инфекции [68].

Туберкулез у ВИЧ-инфицированных следует дифференцировать с другими оппортунистическими инфекциями, которые могут напоминать туберкулез у этой категории больных [1]. Важна дифференциальная диагностика с пневмонией, вызываемой *Pneumocystis jirovecii* (прежнее название возбудителя *Pneumocystis carinii*), особенно при отрицательном результате микроскопического исследования мокроты. У больных с глубоким иммунодефицитом наряду с туберкулезом могут быть и другие инфекции. Описано сочетание туберкулеза с пневмоцистной пневмонией и со стрептококковой пневмонией [70—72].

Диагностика активного туберкулеза

По клинической картине туберкулез нелегко отличить от других заболеваний, поэтому во всех подозрительных случаях следует по возможности добиваться подтверждения диагноза. Это позволит избежать необоснованного назначения длительной противотуберкулезной терапии. Самый быстрый способ подтвердить диагноз легочного туберкулеза — исследовать мазок мокроты. В соответствии с последней редакцией Международных стандартов лечения туберкулеза, у всех больных с подозрением на легочный туберкулез берут для микробиологического исследова-

дования два (а лучше три) образца мокроты. По возможности хотя бы один из образцов должен быть взят рано утром [73]. Посев на микобактерии по-прежнему входит в стандарты диагностики туберкулеза и используется для определения чувствительности возбудителя к противотуберкулезным средствам. Между тем во многих странах этот метод используется редко из-за высокой стоимости исследования и недостаточной оснащенности лабораторий. Кроме того, рост культуры занимает несколько недель, и назначать первоначальное лечение приходится эмпирически. Поэтому в настоящее время посев на микобактерии не включен в схему диагностики туберкулеза, рекомендуемую ВОЗ в условиях ограниченного финансирования [1].

Смертность от туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных с отрицательным результатом микроскопического исследования мокроты выше, чем среди больных с положительным результатом такого исследования. Это объясняется трудностью диагностики и, как следствие, слишком поздним началом лечения [63]. Алгоритмы диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных с отрицательным мазком мокроты находятся в стадии пересмотра и доработки. Прежде чем их внедрение сделает диагностику более эффективной и снизит смертность от туберкулеза, потребуются время и дополнительные исследования [74].

Роль серологических реакций в диагностике туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и на сегодня до конца не ясна [75]. Высокая стоимость и необходимость специального лабораторного оборудования ограничивает использование этих методов в условиях недостаточного финансирования. Серологические реакции рекомендуется применять у больных с положительным результатом микроскопического исследования мокроты, чтобы отличить *Mycobacterium tuberculosis* от других видов микобактерий [76]. Данные небольших исследований свидетельствуют в пользу применения серологических реакций для ранней диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных с отрицательным результатом микроскопического исследования мокроты [75, 77], однако низкие чувствительность и специфичность этого метода не позволяют полностью отказаться от посева [78].

При непродуктивном кашле у больных с подозрением на легочный туберкулез отделение мокроты можно стимулировать ингаляцией гипертонического раствора NaCl [1]. Этот метод по эффективности близок к методу получения материала для посева при бронхоскопии [79]. Чтобы повысить информативность метода стимуляции, можно отправлять на исследование несколько образцов мокроты, полученных в разное время [80]. Метод стимуляции эффективен в диагностике туберкулезного плеврита даже в том случае, когда отсутствуют какие-либо изменения на рентгенограмме [81]. В то же время при использовании метода стимуляции повышается риск передачи инфекции воздушно-капельным путем, поэтому во избежание заражения других больных и медицинских работников сбор мокроты должен проводиться специально обученным персоналом с соблюдением мер предосторожности [1]. В посевах крови больных, не инфицированных ВИЧ, обнаружить *Mycobacterium tuberculosis* удается редко, в то время как у ВИЧ-инфицированных с внелегочным туберкулезом посевы часто оказываются положительными [82]. И чем ниже число лимфоцитов CD4, тем выше вероятность получить положитель-

ный результат при посеве. В исследовании, в котором приняли участие 75 ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом, у 29% из них результат посева крови был положительным, причем у 49% число лимфоцитов CD4 было менее 100 мкл^{-1} [64]. Если состояние больного не позволяет ждать результатов посева, а другие методы исследования неинформативны, прибегают к инвазивным методам, в том числе бронхоскопии, биопсии костного мозга или лимфоузлов [76].

Туберкулиновые пробы у ВИЧ-инфицированных с активным туберкулезом не представляют особой диагностической ценности [83]. С одной стороны положительный результат пробы не позволяет отличить активный туберкулез от латентной инфекции, с другой — ложноположительный результат пробы может быть обусловлен контактом с больным туберкулезом в прошлом, а также вакцинацией БЦЖ [84]. При глубоком угнетении иммунитета у ВИЧ-инфицированных, а также при милиарном туберкулезе и истощении результаты туберкулиновых проб могут быть ложноотрицательными [85].

Лечение

У ВИЧ-инфицированных эффективность стандартного шестимесячного курса лечения туберкулеза, вызванного чувствительными штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, не ниже, чем у не инфицированных ВИЧ [86—89]. Клиническое улучшение в обоих случаях наступает в одинаковые сроки, если не считать сравнительно медленной прибавки в весе у ВИЧ-инфицированных [1, 90]. Не наблюдается отличий и в сроках, в которые прекращается выделение возбудителя с мокротой и исчезают изменения на рентгенограмме [1, 91, 92]. Отсутствие эффекта от стандартной шестимесячной противотуберкулезной терапии у ВИЧ-инфицированных и у не инфицированных ВИЧ наблюдается одинаково часто [86—89]. Рецидивы более вероятны у больных с числом лимфоцитов CD4 менее 100 мкл^{-1} , особенно в районах с высокой заболеваемостью туберкулезом; смертность от рецидивов туберкулеза высока [89, 93]. В двух исследованиях было показано, что более длительный курс лечения (9—12 мес против обычных 6 мес) снижает частоту рецидивов у ВИЧ-инфицированных [94, 95]. Однако условия исследований не позволяют ответить на вопрос, уменьшается ли частота рецидивов за счет продления курса лечения или за счет снижения частоты повторного заражения [96].

По современным рекомендациям, при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных назначают шестимесячный курс лечения на основе рифампицина, состоящий из двух этапов: бактерицидного (2 мес) и стерилизующего (4 мес) (табл. 1). Но 6 мес — это минимальная продолжительность лечения. Если общее состояние и результаты микробиологического исследования улучшаются медленно (положительные результаты посева через 2 мес от начала лечения), рекомендуют продлить лечение до 9 мес, причем второй этап — до 7 мес [1, 76, 78]. При внелегочном туберкулезе продолжительность лечения такая же, как при легочном, кроме туберкулезного менингита, при котором сроки лечения удлиняются до 1 года. При туберкулезном менингите и перикардите целесообразно дополнительно назначить глюкокортикоиды [76, 78].

По другой схеме на втором этапе применяют изониазид и этамбутол в течение 6 мес. В случае несоблюдения предписаний врача такая схема снизит вероятность развития устойчивости к рифампицину. Однако в этом случае лечение чаще оказывается неэффективным и возрастает риск рецидивов, особенно среди ВИЧ-инфицированных [73].

Если возбудитель чувствителен к противотуберкулезным препаратам, возможны схемы с приемом препаратов как 1 раз в сутки, так и 2—3 раза в неделю. Но у больных с низким числом лимфоцитов CD4 назначение рифампицина дважды в неделю чревато развитием устойчивости к этому препарату, поэтому в настоящее время ВОЗ не рекомендует применять такие схемы [115, 73]. Ежедневный прием препаратов особенно эффективен при лечении ПИН, поскольку позволяет уменьшить число таблеток, принимаемых за один день, и снижает риск развития устойчивости возбудителя в случае неправильного приема препаратов. Схемы с приемом препаратов 1 раз в неделю (например, рифапентин в сочетании с изониазидом) не следует использовать у ВИЧ-инфицированных, так как лечение часто оказывается неэффективным из-за появления устойчивых к рифамицинам штаммов [97]. Многие врачи стремятся по возможности заменить рифампицин на рифабутин.

Оптимальной схемы лечения резистентного туберкулеза на сегодня нет. В идеале курс должен состоять минимум из трех ранее не использовавшихся у данного больного препаратов, к которым чувствителен возбудитель [98]. В отсутствие эффекта просто добавлять к схеме один новый препарат нельзя [1]. В случае устойчивости возбудителя больного следует госпитализировать или лечить под строгим наблюдением медицинских работников; схемы с приемом препаратов реже 1 раза в сутки неприемлемы [98]. Рекомендуемые схемы лечения приведены в табл. 2.

Одновременное лечение ВИЧ-инфекции и туберкулеза сопряжено с определенными трудностями. Увеличение количества принимаемых препаратов повышает риск их неблагоприятного взаимодействия, побочных эффектов и несоблюдения врачебных назначений. В результате лечение может оказаться неэффективным. Однако промедление с началом ВААРТ у ВИЧ-инфицированных чревато развитием оппортунистических инфекций и повышает смертность [76, 99].

Побочные эффекты антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов

Частота побочных эффектов в начале лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных очень высока. До внедрения в клиническую практику ВААРТ непереносимость противотуберкулезных препаратов, требующая изменить схему лечения, отмечалась у 6—18% больных [100, 101]. Необходимость приема большого количества препаратов при одновременном лечении ВИЧ-инфекции и туберкулеза многократно повышает риск побочных эффектов. У больных, получающих и антиретровирусные, и противотуберкулезные средства, побочные эффекты отмечаются в 54% случаев [99]. Чаще всего наблюдаются нейропатия, сыпь и желудочно-кишечные расстройства. Большая часть побочных эффектов проявляется в течение пер-

вых 2 мес лечения и, как правило, требует отмены противотуберкулезных или антиретровирусных препаратов [99]. У больных с низким числом лимфоцитов CD4 чаще отмечается непереносимость рифампицина [102]. Нередко возникают парестезии и симптомы нейропатии, поэтому при лечении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных всегда назначают пиридоксин [76]. Часто встречающиеся побочные эффекты противотуберкулезных и антиретровирусных средств перечислены в табл. 3.

У ВИЧ-инфицированных более выражено гепатотоксическое действие противотуберкулезных препаратов. Небольшое повышение активности аминотрансфераз — нормальное явление при лечении туберкулеза. Однако ее повышение более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы на фоне симптомов поражения печени или более чем в 5 раз даже в отсутствие таких симптомов указывает на выраженное гепатотоксическое действие [78]. Риск гепатотоксичности повышен у пожилых, женщин, лиц, злоупотребляющих алкоголем, а также у больных гепатитом В или С [78, 103—105]. По данным одного исследования, у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С гепатотоксическое действие противотуберкулезных препаратов проявлялось в 14 раз чаще [106]. Это особенно важно учитывать при лечении ПИН. В случае появления побочных эффектов со стороны печени необходимо отменить все препараты, обладающие гепатотоксическим действием, в том числе изониазид, рифампицин и пиперазинимид, антиретровирусные средства, триметоприм/сульфаметоксазол. После того как активность аминотрансфераз опустится до уровня, лишь в 2 раза превышающего верхнюю границу нормы, препараты первого ряда обычно назначают вновь. Дозу повышают постепенно, в течение 2 нед [78]. Восстановление функции печени зависит от общего состояния больного и может происходить медленно. В этом случае временно переходят на препараты, не оказывающие гепатотоксического действия, и отменяют их, когда появляется возможность вернуться к препаратам первого ряда.

По некоторым данным, у ВИЧ-инфицированных снижены сывороточные концентрации противотуберкулезных препаратов, особенно рифампицина и этамбутола [107, 108]. Причинами этого могут быть ВИЧ-энтеропатия или оппортунистические инфекции с поражением ЖКТ, из-за которых препараты хуже всасываются. При недостаточно высокой сывороточной концентрации препаратов лечение может оказаться неэффективным [109, 110]. Некоторые авторы предлагают следить за динамикой сывороточной концентрации противотуберкулезных средств во время лечения [111, 112], однако такой мониторинг доступен далеко не везде и эффективность его не доказана.

Взаимодействия между противотуберкулезными и антиретровирусными средствами

Рифампицин индуцирует микросомальные ферменты печени, что ускоряет разрушение назначаемых одновременно с ним ингибиторов протеазы ВИЧ (ИП) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИИОТ) и снижает их сы-

вороточную концентрацию [113, 114]. Между нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) и рифампицином также существуют лекарственные взаимодействия (по механизму, не связанному с цитохромом Р450), из которых наиболее известно снижение сывороточной концентрации зидовудина. Но клиническое значение этого взаимодействия не столь очевидно, поэтому коррекции дозы не требуется [112, 115].

Способностью индуцировать микросомальные ферменты печени обладают все рифамицины, но сильнее всего она выражена у рифампицина. За ним следуют рифапентин и наименее активный рифабутин [116]. Таким образом, рифабутин лучше других препаратов этой группы подходит для комбинации с ВААРТ — его можно назначать с большинством ИП и ННИОТ [115].

Рифамицины вступают во взаимодействие и со многими другими препаратами, назначаемыми ВИЧ-инфицированным. Рифампицин снижает сывороточную концентрацию дапсона, глюкокортикоидов и флуконазола [112]. Рифампицин лучше не назначать одновременно с итраконазолом, но при острой необходимости дозу итраконазола увеличивают и тщательно наблюдают за состоянием больного [112]. При совместном назначении рифабутина и кларитромицина повышается риск иридоциклита [117, 118].

Рифампицин ускоряет метаболизм метадона, снижая его сывороточную концентрацию на 33—68%, поэтому дозу метадона при назначении с рифампицином необходимо увеличить [119]. Рифабутин на концентрацию метадона заметного воздействия не оказывает [120]. Бупренорфин также метаболизируется под действием изоферментов цитохрома Р450, и при приеме вместе с рифампицином сывороточная концентрация бупренорфина снижается [121]. Налтрексон в существенные взаимодействия с рифамицинами не вступает. Насколько известно авторам, взаимодействия противотуберкулезных средств с наркотиками не изучались.

Другие противотуберкулезные препараты первого ряда тоже могут вступать во взаимодействие с антиретровирусными средствами, но клиническое значение таких взаимодействий невелико. Недавно было показано, что *in vitro* изониазид снижает активность изоферментов цитохрома Р450 [122], а значит, может вступать в лекарственные взаимодействия с антиретровирусными препаратами. Клиническое значение этого факта пока не установлено, так что современные руководства не рекомендуют изменять дозы изониазида и антиретровирусных препаратов при их совместном назначении [76, 78].

Выбор схемы ВААРТ

Взаимодействие рифампицина с широким кругом антиретровирусных препаратов резко ограничивает число допустимых схем комбинированной терапии (табл. 4). Кроме того, при выборе схемы ВААРТ нужно учитывать доступность и стоимость препаратов, местные программы борьбы с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, а также предпочтения и возможности больного. Так, несмотря на предложения исполь-

зовать рифабутин вместо рифампицина, в условиях ограниченных ресурсов рифабутин слишком дорог или вообще недоступен.

Наиболее значительный опыт лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных накоплен при совместном применении рифампицина и эфавиренца, хотя дозы эфавиренца для комбинированной терапии все еще уточняются [78]. Чтобы избежать слишком низких концентраций эфавиренца и развития устойчивости к нему, у больных весом более 60 кг предлагалось увеличить дозу препарата до 800 мг/сут [123]. С другой стороны, увеличение дозы может повлечь нарастание побочных эффектов, в первую очередь неврологических и психических нарушений [124]. Непланированное исследование, проведенное в Таиланде, показало, что лечение эфавиренцом в дозе 600 и 800 мг/сут в течение 48 нед давало сходный по вирусологическим и иммунологическим показателям результат.

Выбор схемы лечения осложняется, когда эфавиренц использовать нельзя, например при непереносимости этого препарата, устойчивости ВИЧ к ННИОТ, а также у беременных и женщин, которым недоступны средства для контрацепции. Данных о безопасности и об эффективности комбинированной терапии рифампицином и невирапином пока недостаточно [126—128]. Сывороточная концентрация невирапина может уменьшаться за счет лекарственного взаимодействия, а увеличение дозы может привести к поражению печени. Однако исследования показывают, что исход лечения не зависит от того, проводилась ли коррекция дозы. По современным рекомендациям, эта схема применяется в качестве резервной, при этом за больным необходимо тщательно наблюдать [76, 129]. Существуют еще две схемы лечения ИП и ритонавиром, но данные об эффективности этих схем недостаточны, и кроме того, есть серьезные опасения, что такое сочетание препаратов будет более гепатотоксичным [130].

При лечении туберкулеза рифампицин с успехом заменяют рифабутином [131]. Взаимодействие рифабутина с антиретровирусными препаратами менее выражено, что делает его удобным для комбинированной терапии туберкулеза и ВИЧ-инфекции (табл. 5). Между тем, несмотря на частое применение схем с рифабутином, крупные исследования, посвященные эффективности такого лечения у ВИЧ-инфицированных, не проводились. В условиях ограниченных ресурсов схемы с рифабутином не подходят из-за дороговизны и малодоступности препарата. Как и в случае рифампицина, назначение рифабутина 2 раза в неделю у 5% больных с числом лимфоцитов CD4 менее 100 кл⁻¹ лечение оказывалось неэффективным или приводило к рецидиву из-за развития устойчивости микобактерий к рифамицинам [132].

Исключение рифамицинов из схем лечения туберкулеза привлекательно тем, что позволяет избежать нежелательного взаимодействия между противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами. Но без рифамицинов курс лечения длится дольше и уступает по эффективности классическим схемам лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных [9, 133]. Схемы, состоящие из рифампицина на бактерицидном этапе и изониазида и этамбутола — на стерилизующем, оказываются неэффективными чаще, чем стандартный короткий курс лечения [134]. Рифампицин обладает довольно широким спектром антимикробной активности, по-

этому помимо лечения туберкулеза его предлагали использовать для лечения и профилактики сопутствующих бактериальных инфекций у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции [1]. Схемы без рифамицинов следует использовать только в крайнем случае: при устойчивости микобактерий к рифамицинам или при тяжелых побочных эффектах, которые появляются после отмены и последующего повторного назначения препаратов [78].

Для снижения риска лекарственных взаимодействий между противотуберкулезными и антиретровирусными средствами можно использовать схемы из трех нуклеозидных и нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы [76, 135]. Так, применение комбинированного препарата, включающего зидовудин, ламивудин и абакавир, удобно при лечении ПИН: чем проще принимать препараты, тем выше приверженность лечению. Однако опыт показывает, что схемы из трех НИОТ менее эффективны [136—138], поэтому их следует использовать, только когда другие схемы недоступны и есть возможность тщательно наблюдать за больным.

Когда начинать ВААРТ?

Назначение антиретровирусных препаратов усложняет лечение туберкулеза, однако несвоевременное начало ВААРТ может привести к прогрессированию ВИЧ-инфекции. Решая вопрос о сроке начала ВААРТ, нужно учитывать оба эти фактора. Чем позже начата ВААРТ, тем ниже частота побочных эффектов [99] и лекарственных взаимодействий и меньше риск парадоксальной реакции. Кроме того, при назначении сразу большого количества препаратов больным, особенно потребляющим инъекционные наркотики, трудно соблюдать схему лечения. Однако сами по себе противотуберкулезные средства не увеличивают число лимфоцитов CD4 и не снижают вирусную нагрузку [139, 140]. Смертность от прогрессирования ВИЧ-инфекции и присоединения оппортунистических инфекций при лечении только туберкулеза среди больных с тяжелым угнетением иммунитета высока, особенно в первые 2 мес бактерицидного этапа терапии [27, 141].

В настоящее время оптимальные сроки начала ВААРТ у ВИЧ-инфицированных с туберкулезом не установлены. Один из подходов, основанный на числе лимфоцитов CD4, представлен в табл. 6. У больных с числом лимфоцитов CD4 менее 200 мкл^{-1} ВААРТ следует начинать как можно раньше. Однако отсрочка ее на период от 2 нед до 2 мес относительно начала противотуберкулезной терапии позволяет определить причину побочных эффектов. Если ВААРТ откладывают, необходимо следить за состоянием больного и регулярно проводить лабораторные исследования. Таким образом, решение о начале ВААРТ следует принимать индивидуально, учитывая не только эффективность и побочные эффекты противотуберкулезных средств, но и другие факторы (заместительная терапия опиоидами, патронажная работа, решение социальных проблем), которые могут повысить приверженность лечению у ПИН [7, 142].

Взаимоотношения между врачом и больным

Успех лечения во многом зависит от дисциплинированности больного. При недостаточном строгом соблюдении схемы противотуберкулезной терапии долгое время сохраняется бактериовыделение, микобактерии приобретают устойчивость, чаще наблюдаются рецидивы и летальный исход. То есть последствия низкой приверженности лечению неблагоприятны не только для больного, но и для общества в целом [1]. От 20 до 50% больных за 2 года так и не излечиваются от туберкулеза [143]. Наркозависимость и злоупотребление алкоголем снижают приверженность лечению. Однако наркозависимость и алкоголизм в анамнезе и участие в программах лечения наркотической зависимости на приверженность не влияют [7, 144—146]. Традиционные схемы лечения часто не подходят ПИН, которых с легкостью объявляют «трудными больными». В таком случае помимо назначений врача нужно учитывать потребности и возможности больного, в том числе социальные условия, что позволяет повысить приверженность лечению. Лечение часто приходится «подгонять» под нужды больного, так как стандартизованный, усредненный план действий оказывается неподходящим.

По современным рекомендациям ВОЗ, меры, дополняющие лечение, в том числе контроль за приемом препаратов, также должны планироваться исходя из индивидуальных потребностей больного [73]. Прием препаратов под наблюдением медицинского работника повышает вероятность благоприятного исхода лечения и снижает заболеваемость туберкулезом, в частности, вызванным устойчивыми штаммами микобактерий [147—150]. Тем не менее дискуссии на тему, что эффективней — контролировать лечение или полагаться на добросовестность больного, — все еще продолжаются [151]. Ряд исследований среди больных с низким доходом не подтвердил преимуществ контролируемой терапии [152—154]. Сообщения об успехе таких программ связаны скорее с другими факторами, нежели непосредственно с контролем за приемом препаратов. Помимо собственно контроля за лечением такие программы включают отслеживание лиц, не получающих лечение или уклоняющихся от него, мотивацию медицинских работников, обучение больных и создание у них стимулов к лечению [151, 155]. Контролируемая терапия, осуществляемая силами медицинских работников или ближайшего окружения больного, помогает также вовремя заметить побочные эффекты препаратов и принять меры по их устранению.

Предложен ряд программ для повышения приверженности лечению среди ПИН. Для них устанавливают удобный режим работы медицинских центров, обеспечивают доступность консультаций медицинских работников, предлагают лечиться в обмен на деньги и еду [7, 145, 156, 157]. Кроме того, лечение ПИН должно включать социальную и психологическую поддержку, предоставление жилья, собственно лечение наркозависимости и координацию программ по лечению туберкулеза с другими терапевтическими мероприятиями [142]. Программы лечения наркомании и программы обмена игл и шприцев, построенные по принципу контролируемой терапии, повышают приверженность больных ВААРТ и противотуберкулезной терапии [145, 158, 159].

Парадоксальная реакция и синдром восстановления иммунитета

У больных, получающих противотуберкулезную терапию, первоначальное улучшение может сменяться так называемой парадоксальной реакцией, когда ухудшаются клинические и рентгенологические показатели или появляются новые очаги поражения [160]. Парадоксальная реакция отмечается в начале лечения у 2—23% больных туберкулезом, не инфицированных ВИЧ [161, 162]. При одновременном начале противотуберкулезной терапии и ВААРТ частота парадоксальной реакции выше [160], а при некоторой отсрочке начала ВААРТ — ниже [99]. Возможно, парадоксальная реакция — это вариант связанного с ВААРТ синдрома восстановления иммунитета [163].

Парадоксальная реакция часто сопровождается гектической лихорадкой, увеличением лимфоузлов, усилением симптомов поражения легких, появлением новых очагов [163—165]. Парадоксальную реакцию диагностируют только после того, как исключены другие причины ухудшения состояния, в том числе оппортунистические инфекции, побочные эффекты препаратов, недобросовестное лечение, плохое всасывание противотуберкулезных средств, устойчивость микобактерий. Из-за отсутствия четких диагностических критериев подтвердить парадоксальную реакцию бывает нелегко. Подтверждением диагноза служит усиление реакции при туберкулиновых пробах [160] и быстрый рост числа лимфоцитов CD4 [163, 166].

Редко парадоксальная реакция оказывается первым проявлением туберкулеза [163]. В большинстве случаев она возникает у больных, которым назначают ВААРТ ранее чем через 3 мес после начала противотуберкулезной терапии [166]. В одном исследовании было показано, что средние сроки проявления парадоксальной реакции — 8 нед от начала лечения туберкулеза и 4 нед от начала ВААРТ [163]. У больных, у которых возникает парадоксальная реакция, число лимфоцитов CD4 до начала ВААРТ обычно ниже 100 мкл^{-1} , а концентрация вирусной РНК в плазме превышает 10^5 копий в 1 мл. Чаще это больные с милиарным туберкулезом; кроме того, для них характерна быстрая реакция на ВААРТ [162, 163, 165, 166]. Недавно в Танзании проведено исследование с участием 70 ВИЧ-инфицированных, у которых в мокроте были обнаружены микобактерии. Испытуемых разделили на две группы: одну начали лечить комбинированным препаратом зидовудин/ламивудин/абакавир в первые 2 нед после начала лечения туберкулеза, в другой ВААРТ была отложена на 2 мес от начала противотуберкулезной терапии [129]. Все больные хорошо переносили лечение, синдром восстановления иммунитета, связанный с лечением туберкулеза, не развился ни у одного из них. Число лимфоцитов CD4 увеличивалось в среднем на 113 мкл^{-1} медленнее, чем при лечении по схемам ВААРТ, в состав которых входил эфавиренц. Результаты исследования свидетельствуют о том, что частота парадоксальной реакции зависит от скорости увеличения числа лимфоцитов CD4 [129].

Парадоксальная реакция обычно не требует вмешательства и проходит самостоятельно [160]. В отсутствие тяжелых проявлений нет необходимости менять схему приема ВААРТ или противотуберкулезных препаратов, достаточно симптоматического лечения [76]. Оптимального подхода к лечению тяжелой пара-

доксальной реакции нет, но в настоящее время рекомендуют назначать глюкокортикоиды [78]. Иногда ВААРТ временно отменяют, но делать это следует с осторожностью из-за опасности резкого падения числа лимфоцитов CD4 [78, 163]. Кроме того, нужно учитывать возможность лекарственных взаимодействий между рифампицином и преднизолоном, поэтому лечение часто начинают с 1—2 мг/кг преднизолона или метилпреднизолона, а по прошествии 1—2 нед приступают к постепенному снижению дозы [76, 163]. Дозу и продолжительность лечения определяют индивидуально.

Профилактика туберкулеза

Хорошие результаты давало профилактическое лечение ВИЧ-инфицированных изониазидом, причем при положительной туберкулиновой пробе такая профилактика была действенней, чем при отрицательной [84]. Рандомизированные испытания показали, что на фоне профилактики изониазидом риск активного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных снижается более чем на 40%. Однако профилактический эффект длится недолго — от 2 до 4 лет, и снижается ли при этом смертность от туберкулеза — не установлено. В настоящее время профилактический прием изониазида рекомендуют в течение 6—9 мес, полагая при этом, что 9-месячная профилактика эффективнее 6-месячной [1, 76, 156]. Однако при более длительной профилактике возрастает вероятность несоблюдения схемы лечения, особенно у ПИН. Столь же эффективны короткие двухмесячные курсы рифампицина и пиразинамида, но в этом случае увеличивается смертность от лекарственного гепатита, поэтому такая профилактика не рекомендуется [115]. Как показало исследование, профилактический прием изониазида в течение более 6 мес значительно снижает заболеваемость активным туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных ПИН с положительными туберкулиновыми пробами, получающих метадон. В то же время в этом исследовании отмечена высокая частота противопоказаний к медикаментозной профилактике, отказов от нее и несоблюдения врачебных предписаний [168]. У инфицированных туберкулезом ПИН с гепатитом С частота поражения печени на фоне профилактики изониазидом не увеличивалась [169, 170]. Тем не менее во время профилактики целесообразно ежемесячно определять биохимические показатели функции печени.

Всем ВИЧ-инфицированным и особенно ПИН (группа высокого риска туберкулеза) необходимо проводить туберкулиновые пробы, чтобы выявить латентную инфекцию [3, 76]. Очень эффективной оказалась практика денежного вознаграждения при проведении туберкулиновых проб в ходе программ по обмену игл и шприцев [156, 157]. Прежде чем начинать профилактику, необходимо исключить активный туберкулез. Для этого проводят физикальное и рентгенологическое исследование, при необходимости выполняют микробиологическое исследование и посев мокроты [1]. Профилактическое лечение изониазидом назначают ВИЧ-инфицированным с положительной туберкулиновой пробой (диаметр папулы 5 мм и более), а также тем, кто тесно контактировал с больным, у которого подтвержден активный туберкулез [76]. В районах с высокой заболеваемостью туберкулезом

профилактические курсы, назначаемые после излечения, позволяют снизить риск рецидивов [171], но влияние таких курсов на выживаемость не установлено.

Многообещающие результаты дает разработанный не так давно метод, позволяющий выявить латентную инфекцию по уровню в сыворотке интерферона γ , вырабатываемого Т-клетками в ответ на антигены *Mycobacterium tuberculosis*. По информативности этот метод превосходит туберкулиновые пробы, но на сегодня не ясно, как интерпретировать его результаты у ВИЧ-инфицированных, поэтому применять его пока не рекомендуют (QuantiFERON-TB Gold) [172].

ВИЧ-инфицированные, в том числе медицинские работники, могут заразиться туберкулезом в лечебных учреждениях, особенно в инфекционных отделениях и палатах, где находятся больные туберкулезом. Солнечный свет губителен для *Mycobacterium tuberculosis*, поэтому обеззараживание воздуха ультрафиолетовым излучением и хорошая вентиляция снижают риск заражения. Снизить риск помогают также ношение маски, обучение больных гигиеническим мероприятиям, ранняя диагностика туберкулеза, доступность медицинской помощи и лечебно-консультативных служб [1, 173].

Причины заболеваемости и смертности при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных

Смертность при туберкулезе среди ВИЧ-инфицированных выше, чем среди не инфицированных ВИЧ. Если ВААРТ недоступна, смертность обычно превышает 10% [174]. В исследовании, проведенном в Пуэрто-Рико среди больных туберкулезом ВИЧ-инфицированных, из которых три четверти употребляли инъекционные наркотики, 55% умерли в течение года после постановки диагноза [175]. Среди больных внелегочным туберкулезом, у которых микобактерии в мокроте отсутствовали, смертность выше, чем среди больных легочным туберкулезом [9, 174]. Установить точную причину смерти удастся не всегда, но в целом смерть в ранние сроки часто вызвана именно туберкулезом, а на стерилизующем этапе лечения - СПИДом и связанными с ним заболеваниями [176].

С появлением ВААРТ частота оппортунистических инфекций у больных туберкулезом ВИЧ-инфицированных значительно уменьшилась, а смертность сократилась примерно вдвое за 4 года [141]. Скорость снижения вирусной нагрузки на фоне ВААРТ не зависит от наличия туберкулеза, однако число лимфоцитов CD4 при туберкулезе растет медленнее [177].

С ВААРТ связывают снижение заболеваемости активным туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных на 70—90% [177—183]. Однако активный туберкулез среди ВИЧ-инфицированных, получающих ВААРТ, по-прежнему встречается чаще, чем среди населения в целом [184]. В Европе и Северной Америке ВААРТ снизила заболеваемость активным туберкулезом примерно в 5 раз, причем особенно заметное снижение наблюдалось в первые 6 мес лечения [185]. Неуклонное снижение заболеваемости активным туберкулезом по мере увеличения длительности ВААРТ отмечено также в ЮАР [177]. Приведет ли увеличение длительности ВААРТ до 3 лет к

еще большему снижению заболеваемости туберкулезом, неизвестно, однако уже сейчас ясно, что с помощью одной только ВААРТ не удастся сократить риск активного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных до уровня, характерного для населения в целом [186, 187]. Наиболее весомый фактор, позволяющий предсказать возможность развития активного туберкулеза в первые 6 мес ВААРТ, — степень иммунодефицита на момент начала лечения, о которой судят по числу лимфоцитов CD4 [177, 185]. Через 6 мес после начала ВААРТ риск активного туберкулеза определяется исходным числом лимфоцитов CD4, степенью увеличения этого показателя на фоне ВААРТ и вирусной нагрузкой [177, 185, 186].

Заключение

Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции представляет серьезную угрозу здоровью людей во всем мире. В особенности это касается ПИН. Борьба с коинфекцией многогранна и ставит перед специалистами много проблем. Высокий риск заражения ВИЧ-инфекцией и туберкулезом среди ПИН многократно увеличил заболеваемость обоими инфекциями во многих странах. Этот факт подчеркивает необходимость совершенствования подходов к лечению ПИН как на индивидуальном уровне, так и на уровне здравоохранения в целом. В то время как существует эффективное лечение туберкулеза и разработаны методы снижения заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных, в лечении смешанной инфекции по-прежнему много белых пятен, сомнений и затруднений и прогноз у таких больных остается неблагоприятным. Необходимо разрабатывать оптимальные схемы ВААРТ и дозы препаратов, определить наилучшие сроки начала ВААРТ на фоне лечения туберкулеза. Стандартные рекомендации по лечению туберкулеза и ВИЧ-инфекции часто не учитывают трудности, с которыми сталкиваются врачи при работе с ПИН. Для разработки наиболее эффективных методов лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных необходимы дальнейшие исследования. Особенно важен для успешного лечения этих заболеваний у ПИН подход, ориентированный на больного и его нужды.

Таблица 1. Лечение туберкулеза у ранее не леченных больных [73]

Схема	Бактерицидный этап	Стерилизующий этап
Выбора	Изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол 1 раз в сутки в течение 2 мес ¹	Изониазид, рифампицин 1 раз в сутки в течение 4 мес
	Изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол 3 раза в неделю в течение 2 мес ¹	Изониазид, рифампицин 3 раза в неделю в течение 4 мес
Резерва	Изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол 1 раз в сутки в течение 2 мес	Изониазид, этамбутол 1 раз в сутки в течение 6 мес ²

¹ Этамбутол можно заменить стрептомицином.

² При этой схеме чаще отмечаются отсутствие эффекта и рецидивы, поэтому у ВИЧ-инфицированных ее лучше избегать.

Таблица 2. Схемы лечения резистентного туберкулеза [76]

Препараты, к которым возбудитель устойчив	Рекомендуемая схема	Продолжительность лечения
Изониазид (± стрептомицин)	Рифампицин, пиразинамид, этамбутол	6 мес
Рифампицин	Изониазид, этамбутол, фторхинолон; в течение первых 2 мес дополнительно назначают пиразинамид; при тяжелом течении в первые 2—3 мес можно включить в схему препарат для парентерального введения ¹	12—18 мес
Изониазид + рифампицин (± стрептомицин)	Фторхинолон, пиразинамид, этамбутол, препарат для парентерального введения ¹ ± какой-либо дополнительный препарат	18—24 мес

¹ Например, аминогликозид или капреомицин.

Таблица 3. Побочные эффекты противотуберкулезных и антиретровирусных средств

Побочный эффект	Противотуберкулезные средства	Антиретровирусные средства
Желудочно-кишечные расстройства	Изониазид, рифампицин, пиразинамид	Зидовудин, диданозин, ингибиторы протеазы ВИЧ
Лекарственный гепатит	Изониазид, рифампицин, пиразинамид	Невирапин, эфавиренц, ингибиторы протеазы ВИЧ
Аллергические реакции	Изониазид, рифампицин	Абакавир
Нейропатия	Изониазид	Диданозин, ставудин
Сыпь	Изониазид, рифампицин	Невирапин, эфавиренц, ампренавир, абакавир
Неврологические и психические нарушения	Изониазид	Эфавиренц
Угнетение кроветворения	Рифампицин, рифабутин	Зидовудин

Таблица 4. Коррекция дозы антиретровирусных средств на фоне лечения рифампицином (600 мг/сут) [115]

Препарат	Коррекция дозы антиретровирусных средств	Примечания
Эфавиренз	600 мг/сут (иногда больным весом более 60 кг рекомендуют увеличить до 800 мг/сут)	ПФК эфавиренца ↓ на 22%
Невирапин	200 мг 2 раза в сутки; безопасно ли увеличение дозы до 300 мг 2 раза в сутки, не установлено	ПФК невирапина ↓ на 37—58%. Использовать только в крайнем случае и при условии тщательного контроля за вирусологическими показателями. Возможно усиление гепатотоксичности
Ритонавир	Не требуется	ПФК ритонавира ↓ на 35%. Назначение вместе с рифампицином может привести к снижению эффективности
Саквинавир/ритонавир	Саквинавир (400 мг) + ритонавир (400 мг) 2 раза в сутки	Клинических данных мало. В испытании I фазы у 11 из 17 здоровых испытуемых, получавших саквинавир (1 г) + ритонавир (1 г) 2 раза в сутки, наблюдалось значительное усиление гепатотоксичности
Лопинавир/ритонавир	Лопинавир/ритонавир 3 капсулы + ритонавир 300 мг 2 раза в сутки	ПФК лопинавира ↓ на 75%. Клинических данных мало

ПФК — площадь под фармакокинетической кривой.

Из-за значительных лекарственных взаимодействий рифампицин нельзя назначать совместно с ампренавиrom, атазанавиrom, индинавиrom, нелфинавиrom и комбинированными препаратами ингибиторов протеазы ВИЧ и ритонавира, кроме препарата, указанного в таблице.

Рифампицин нельзя назначать вместе с делавирдином.

Таблица 5. Коррекция дозы антиретровирусных средств на фоне лечения рифабутином [115]

Доза рифабутина	Антиретровирусные средства	Коррекция дозы антиретровирусных средств
450 мг/сут или 600 мг 3 раза в неделю	Эфавиренц	Не требуется
300 мг/сут	Невирапин	Не требуется
300 мг 3 раза в неделю	Ампренавир или ритонавир	Не требуется
	Индинавир	↑ до 1 г 3 раза в сутки
150 мг/сут	Нелфинавир	750 мг 3 раза в сутки или 1,25 г 3 раза в сутки
	Атазанавир	400 мг/сут
150 мг 3 раза в неделю	Комбинированные препараты саквина вир/ритонавир, индинавир/ритонавир, ампренавир/ритонавир, атазанавир/ ритонавир, лопинавир/ритонавир	Не требуется

Рифабутин не следует назначать вместе с делавирдином и саквинавиром.

Таблица 6. Предположительные сроки начала ВААРТ у ВИЧ-инфицированных, получающих противотуберкулезную терапию

Число лимфоцитов CD4	ВААРТ	Начало ВААРТ по отношению к противотуберкулезной терапии
< 200 мкл ⁻¹	Рекомендована	Между 2-й и 8-й неделями лечения
200—350 мкл ⁻¹	Рекомендована	После 8-й недели лечения
> 350 мкл ⁻¹	Отсрочка	Обследовать больного еще раз через 2 мес и после окончания противотуберкулезной терапии
Не известно	Рекомендована	После 8-й недели лечения

ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия.

Рекомендации ВОЗ по применению антиретровирусных средств, <http://www.who.int/hiv>.

3. Наркотики, алкоголь и антиретровирусные средства

С появлением многочисленных новых антиретровирусных средств возрос интерес к характерным для них лекарственным взаимодействиям. Однако и врачи, и больные часто упускают из виду, что эти препараты могут вступать во взаимодействия с алкоголем и наркотиками. Ввиду все большего распространения ВИЧ-инфекции среди лиц, употребляющих психоактивными веществами, и все более широкого применения комбинированной антиретровирусной терапии опасность таких взаимодействий нельзя недооценивать.

Взаимодействие антиретровирусных средств с наркотиками и опиоидами для заместительной терапии

Тони Антониу, Элис Лин-инь Ценг*

Введение

Появление новых эффективных методов лечения, судя по всему, стало переломным моментом в борьбе с ВИЧ-инфекцией. Комбинации антиретровирусных препаратов, включающие ингибитор протеазы или нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, позволяют существенно замедлить развитие болезни и продлить жизнь [1—3]. Однако при добавлении такой комбинации к и без того сложной схеме лечения резко возрастает вероятность лекарственных взаимодействий [4—7]. Так, ингибиторы протеаз и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы способны ингибировать или активировать изоферменты цитохрома P450, что может приводить к лекарственным взаимодействиям [8—13]. Новейшие препараты, в том числе антагонисты рецептора CCR5 (например, маравирик, викривирик) и ингибиторы интегразы (например, GS-9137), относятся к субстра-

*Тони Антониу — специалист по клинической фармацевтике отделения семейной и общественной медицины больницы Св. Михаила в Торонто.

Элис Лин-инь Ценг — специалист по медикаментозному лечению ВИЧ-инфекции в клинике иммунодефицита городской больницы Торонто, доцент фармацевтического факультета Университета Торонто.

там изофермента ША4 и, следовательно, тоже могут вступать в лекарственные взаимодействия [8—13]. Подробные справочные таблицы по взаимодействиям между антиретровирусными средствами, наркотиками и опиоидами для заместительной терапии приведены в Приложении.

Взаимодействия антиретровирусных препаратов с наркотиками и алкоголем не столь хорошо изучены, как взаимодействия с лекарственными средствами [10—12]. В то же время многие ВИЧ-инфицированные подвергаются риску нежелательных взаимодействий между антиретровирусными препаратами и психоактивными веществами.

Употребление инъекционных наркотиков остается важным фактором риска заражения ВИЧ [14, 15]. По данным Центра по контролю заболеваемости, в США доля случаев СПИДа, обусловленных этой причиной, выросла с 12% в 1981 г. до 24% к концу 2004 г. [16]. В 2002 г. в Канаде употребление инъекционных наркотиков было причиной заражения ВИЧ у 30% вновь инфицированных [17]. В других странах этот фактор риска еще более значим: в 2004 г. в Восточной Европе с ним было связано 65% новых случаев ВИЧ-инфекции, а в России — более 80% всех случаев ВИЧ-инфекции [18]. В Китае в 2004 г. 42% всех случаев ВИЧ-инфекции были обусловлены употреблением инъекционных наркотиков [19]. Приведенные данные лишь отчасти отражают степень риска передачи ВИЧ таким путем.

Кроме того, употребление наркотиков, как инъекционных, так и прочих, провоцирует опасные формы поведения, способствующие передаче ВИЧ. Вызванные наркотиками состояние эйфории и расторможенность мешают трезво мыслить и оценивать ситуацию. В обмен на наркотики страдающих наркозависимостью вынуждают вступать в незащищенные половые контакты и заниматься проституцией. И наконец, употребление наркотиков мешает соблюдению режима антиретровирусной терапии (АРТ) и уменьшает шансы на успех лечения.

Многие наркотики метаболизируются с участием изоферментов цитохрома P450 и путем конъюгации с глюкуроновой кислотой, а значит, могут взаимодействовать с антиретровирусными препаратами, в первую очередь с ингибиторами протеазы и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. В присутствии антиретровирусных препаратов концентрация наркотика в крови может значительно уменьшаться или увеличиваться, что чревато серьезными последствиями.

Появившееся несколько лет назад сообщение о смерти больного, предположительно в результате взаимодействия между ритонавиром и 3,4-метилendioксиметамфетамин («экстази»), привлекло внимание к данной проблеме [20]. К сожалению, из-за препятствий социального и правового характера до сих пор в этой области проведено лишь несколько исследований. В отсутствие достоверных научных данных судить о фармакокинетических взаимодействиях у человека приходится исходя из результатов исследований метаболизма наркотиков *in vitro* и *in vivo* [21, 19]. Разумно предположить, что при употреблении наркотиков, которые метаболизируются с участием изоферментов цитохрома P450, ингибиторы этих изоферментов (такие, как делавирдин и ингибиторы протеаз) могут вызвать накопление наркотика в организме и интоксикацию, а индукторы синтеза ферментов (например, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы невирапин или

ингибитор протеазы типранавир)—абстинентный синдром. Труднее предсказать взаимодействие между наркотиками и нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы эфавиренцом, так как последний может как ингибировать (ША4, ПС9/19), так и индуцировать (ША4) изоферменты цитохрома Р450. Правда, в случае ША4 индукция, похоже, преобладает над ингибированием [7, 13].

Взаимодействия между наркотиками и антиретровирусными препаратами до сих пор плохо изучены. В данном обзоре обобщены данные о таких взаимодействиях (реальных или предполагаемых), полученные в клинической практике, а также в исследованиях *in vitro*, на человеке и на животных. Предложены также способы предотвращения нежелательных взаимодействий и осложнений, в Приложении приведены сводные таблицы взаимодействий. Общие сведения о метаболизме лекарственных средств можно найти в публикации, приведенной в списке литературы [21].

«Клубные наркотики»: «экстази», другие амфетамины, оксибат натрия, кетамин, ЛСД и фенциклидин

Известный как «экстази», «ХТС», «Адам» («Adam») и «квинтэссенция» («essence»), 3,4-метилendioксиметамфетамин (МДМА) широко употребляется на рейвах — танцевальных вечеринках, продолжающихся всю ночь, — и становится все более популярным у молодежи с высшим образованием. Прием МДМА в капсулах или таблетках в дозе 75—100 мг [22] вызывает эйфорию, ощущение душевной близости с окружающими, оказывает анксиолитическое действие. МДМА — амфетаминоподобное вещество, метаболизируемое изоферментами цитохрома Р450. В частности, превращение МДМА в 3,4-дигидроксиметамфетамин происходит при участии изофермента ПД6 [23—25]. Таким путем метаболизируется 50—60% дозы МДМА *in vitro* и лишь 30% — *in vivo* [26]. В метаболизме МДМА *in vitro* участвуют и другие изоферменты — ША4, ПВ6 и IA2. По-видимому, эти ферменты вносят вклад и в метаболизм МДМА и *in vivo*, так как в условиях ингибирования ПД6 пароксетином значительная часть МДМА все же превращается в 3,4-дигидроксиметамфетамин [26]. Таким образом, при одновременном приеме МДМА и ингибиторов цитохрома 450 концентрация МДМА может существенно возрастать, что чревато опасными и даже смертельными последствиями, как это произошло в описанном ниже случае.

Через несколько часов после приема 180 мг МДМА у 32-летнего больного СПИДом возникли симптомы повышенной серотонинергической активности: тахипноэ, тахикардия, цианоз и обильное потоотделение. Затем развился тонико-клонический припадок, усилились тахипноэ и тахикардия (пульс на сонной артерии составлял около 200 мин⁻¹), после чего больной умер от остановки сердца и дыхания. Ранее он несколько раз принимал МДМА в той же дозе без побочных эффектов, однако в тот раз он впервые принял МДМА после добавления к схеме АРТ ритонавира, 600 мг 2 раза в сутки. При аутопсии было обнаружено, что концентрация МДМА в крови в 10 раз выше, чем обычно при приеме в такой же дозе. Поскольку ритонавир — мощный ингибитор многих печеночных изоферментов, в том числе

изофермента ПД6, врачи пришли к выводу, что причиной смертельной реакции на МДМА стало взаимодействие с ритонавиром [20]. Опасность, связанная с таким взаимодействием, усугубляется колебаниями дозировки МДМА в таблетках и наличием примесей (например, других амфетаминов, эфедрина, метаболизм которых тоже подавляется ритонавиром, что чревато угрожающими жизни последствиями) [27]. Следовательно, при лечении ритонавиром следует по возможности избегать употребления МДМА. В метаболизме МДМА могут участвовать и другие изоферменты цитохрома Р450, в частности 1А2, 2В6 и 3А4 [25]. Все ингибиторы протеазы в той или иной степени подавляют активность изоферментов подсемейства 3А, а ритонавир, нелфинавир и эфавиренц ингибируют также изофермент 2В6 [28]. Поэтому всех больных, употребляющих МДМА, нужно предупреждать о возможных взаимодействиях МДМА с этими препаратами и о необходимости принимать меры предосторожности (например, уменьшить дозу МДМА в 4 раза, делать перерывы для отдыха во время танцев, пить побольше жидкости, не употреблять алкоголь, убедиться в том, что в месте проведения танцевальной вечеринки есть пункт медицинской помощи).

На рейв-вечеринках используют и другие амфетамины, в частности метамфетамин (известный как «мет», «кристалл», «скорость»). Они тоже метаболизируются преимущественно с помощью изофермента ПД6 [29-31] и, следовательно, могут вступать в нежелательные взаимодействия с ритонавиром. Фармакокинетические взаимодействия между метамфетамин и ингибиторами протеазы изучены плохо, хотя описан случай смертельного взаимодействия между метамфетамин и ритонавиром [32]. Сорокадевятилетний ВИЧ-инфицированный мужчина, принимавший ритонавир (400 мг 2 раза в сутки), саквинавир (400 мг 2 раза в сутки) и ставудин (40 мг 2 раза в сутки), умер после инъекции метамфетамина. Токсикологический анализ показал, что концентрация метамфетамина в крови была смертельной — 0,5 мг/л [33]. Правда, в данном случае ингибирующий эффект ритонавира в отношении метаболизма метамфетамина усугублялся одновременным приемом других наркотиков, поскольку в крови умершего были также обнаружены алкалоиды конопли и следы бензодиазепинов. Учитывая возможность повышения концентрации амфетаминов до смертельного уровня, их не следует употреблять при лечении ритонавиром.

Оксидат натрия (гамма-гидроксипутират), известный также как «жидкий экстази», «grievous bodily harm» (в переводе — тяжкое телесное повреждение) и «джи» (G), представляет собой природный продукт обмена важного нейромедиатора — гамма-аминомасляной кислоты. Оксидат натрия используют на рейвах, так как он вызывает эйфорию, и в культуризме, так как препарат стимулирует секрецию соматотропного гормона [34]. Кроме того, гамма-гидроксипутират не имеет ни цвета, ни вкуса, ни запаха и поэтому используется при так называемом изнасиловании на свидании. В США оксидат натрия запрещен, но в Европе применяется для общей анестезии и для лечения алкоголизма [35]. Фармакокинетика оксидата натрия изучена недостаточно. Основной путь выведения — с выдыхаемым воздухом, в виде двуоксида углерода, однако исследования на животных свидетельствуют о том, что важную роль может играть и метаболизм при первом прохождении через печень [36, 37].

Поскольку последний часто протекает с участием изоферментов цитохрома Р450, их ингибирование может привести к интоксикации оксибатом натрия. Метаболизм этого вещества до конца не изучен, поэтому тех, кто употребляет этот наркотик, следует предупредить об опасности лекарственных взаимодействий с ингибиторами протеазы (особенно с ритонавиром), делавирдином и, возможно, эфавиренцом. О том, насколько это важно, свидетельствует следующий случай: у ВИЧ-инфицированного, получавшего ритонавир и саквинавир, вскоре после приема небольшой дозы оксибата натрия (около 10 мг/кг) возникли симптомы отравления этим препаратом. Больной принял оксибат натрия для того, чтобы нейтрализовать возбуждение, возникшее после приема двух таблеток МДМА и длившееся намного дольше (29 ч), чем при употреблении МДМА до начала АРТ [38]. Поскольку ранее больной принимал МДМА и оксибат натрия в таких же дозах без осложнений, причиной нежелательных реакций, по-видимому, было подавление метаболизма МДМА и оксибата натрия ингибитором протеаз.

Кетамин (он же «кет», «кетчуп», «Special K», «кит-кэт») применяют на рэйверских вечеринках из-за его способности вызывать опьянение и диссоциативную амнезию. Порошок кетамина вдыхают, жидкий кетамин добавляют в напитки и принимают внутрь. Основной путь метаболизма кетамина — N-деметилирование до норкетамин, обладающего примерно в 3 раза более слабым обезболивающим действием, чем исходный препарат. Норкетамин гидроксيليруется с образованием водорастворимых конъюгатов, которые выводятся с мочой [39]. Основную роль в метаболизме кетамина играет изофермент ПВ6 цитохрома Р450, в меньшей степени участвуют изоферменты ПИА4 и ПС9 [40]. Взаимодействия кетамина и антиретровирусных препаратов не были предметом исследований. Однако у лиц, принимающих ритонавир, нелфинавир и эфавиренц—мощные ингибиторы изофермента ПВ6, — кетамин может накапливаться в организме и вызывать интоксикацию. Исследования на животных показали, что кетамин сам служит слабым ингибитором изофермента ПИА4 [41, 42], однако клиническое значение этого факта не ясно из-за отсутствия данных, полученных на человеке. Тем не менее до получения более точной информации лучше не употреблять кетамин одновременно с препаратами, которые являются субстратами изофермента ПИА4 и имеют узкий терапевтический диапазон (такими, как цизаприд, терфенадин, астемизол).

Фенциклидин, называемый на жаргоне «ангельской пылью», «ракетным двигателем» или «сорняком-убийцей», используют на рейвах из-за галлюциногенных и диссоциативных свойств. Человек, принявший фенциклидин, может чувствовать себя очень сильным и неуязвимым. Фенциклидин метаболизируется путем окислительного гидроксирования в печени, образуя до пяти продуктов обмена. Главную роль в гидроксировании фенциклидина играет изофермент ПИА4 цитохрома Р450 [43]. По данным исследований на крысах, в метаболизме может участвовать также изофермент ПС11 [44], а изофермент ПВ1 ингибируется самим фенциклидином *in vitro* [45]. Таким образом, употребление фенциклидина в сочетании с ингибиторами протеаз, делавирдином или эфавиренцом может привести к повышению уровня фенциклидина в крови и, как следствие, к интоксикации. Больных, получающих антиретровирусные препараты и употребляющих фенциклидин, следует

предупредить о необходимости уменьшить обычную дозу наркотика для предотвращения опасных лекарственных взаимодействий.

Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД) называют «кислотой», а также «марками», так как его часто употребляют в виде пропитанных наркотиком маленьких разноцветных квадратиков перфорированной бумаги. ЛСД вызывает галлюцинации и легкое чувство эйфории. В выведении ЛСД участвует цитохром P450, но какие именно изоферменты задействованы и каков их точный вклад в клиренс ЛСД, не известно [46, 47]. Поэтому предсказывать лекарственные взаимодействия с ЛСД чрезвычайно трудно. Больных, употребляющих ЛСД на фоне АРТ, следует предупредить о возможности опасных взаимодействий, рассказать о признаках отравления ЛСД и рекомендовать снизить дозу наркотика. Сводные таблицы взаимодействий «клубных» наркотиков и антиретровирусных препаратов приведены в Приложении [20, 23—25, 27—31, 36—43, 46, 47].

Метадон

Метадон в значительной степени метаболизируется изоферментами цитохрома P450, включая 3A4, 2B6, 2D6 и 3C19, и поэтому, скорее всего, вступает во взаимодействия с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и ингибиторами протеазы [48—51]. Некоторые из этих взаимодействий описаны в литературе и приведены в табл. 3 в Приложении. У тех, кто получает заместительную поддерживающую терапию метадоном, эфавиренц или неврирапин могут вызвать абстинентный синдром вследствие индукции изоферментов 3A4 и 2B6. В этом случае, возможно, потребуется увеличение дозы метадона, но необязательно в той же степени, в какой уменьшилась площадь под фармакокинетической кривой метадона. По данным Clarke et al., при уменьшении площади под фармакокинетической кривой метадона на 50% (в результате добавления эфавиренца к схеме лечения) для купирования абстинентного синдрома достаточно было увеличить дозу метадона в среднем лишь на 22% (с шагом 10 мг) [52]. Описано также аналогичное взаимодействие между неврирапином и метадоном: чтобы компенсировать уменьшение площади под фармакокинетической кривой метадона на 50%, дозу метадона потребовалось увеличить всего на 16% [75].

Взаимодействия между метадоном и ингибиторами протеазы еще менее предсказуемы. *In vitro* ритонавир вдвое увеличивал площадь под фармакокинетической кривой метадона, а индинавир — на 30% [79]. Исследование на здоровых добровольцах не подтвердило эти результаты: площадь под фармакокинетической кривой метадона на фоне приема ритонавира уменьшилась лишь на 36% [80]. Правда, в этом исследовании изучался лишь однократный прием метадона в дозе 5 мг. Снижение концентрации метадона в крови наблюдалось и в присутствии комбинированного препарата лопинавира/ритонавира [77], а также в присутствии нелфинавира [60]. Эти данные указывают на то, что ритонавир, нелфинавир и, возможно, лопинавир индуцируют ферменты альтернативного пути метаболизма метадона [59, 64, 65].

Снижение сывороточной концентрации метадона не всегда сопровождается абстинентным синдромом. Возможно, это обусловлено большей индукцией метаболизма неактивного правовращающего S-метадона по сравнению с фармакологически активным левовращающим R-метадонем [61]. Для уточнения характера взаимодействий между метадонем и ингибиторами протеаз необходимы дальнейшие исследования. Врач должен знать, что при добавлении к схеме лечения нелфинавира или ритонавира некоторым больным, получающим заместительную опиоидную терапию, может потребоваться более высокая доза метадона.

Метадон вступает во взаимодействия с ингибиторами обратной транскриптазы зидовудином, диданозином и ставудином. В целом метадон повышает риск токсического действия зидовудина, вероятно, за счет ингибирования конъюгации зидовудина с глюкуроновой кислотой и, в меньшей степени, снижения почечного клиренса зидовудина. Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно, однако за больными, принимающими метадон в сочетании с зидовудином, нужно наблюдать, чтобы вовремя выявить побочные эффекты зидовудина — тошноту, рвоту, головную боль и угнетение кроветворения [67, 68]. Эти симптомы напоминают опиоидный абстинентный синдром, и больные могут ошибочно расценивать их как сигнал о необходимости повысить дозу метадона. Однако прием зидовудина не влияет на сывороточную концентрацию метадона.

Метадон снижает сывороточные концентрации ставудина и диданозина (принимаемых в виде таблеток с буферными компонентами). По-видимому, метадон замедляет всасывание этих препаратов и тем самым способствует их расщеплению под действием ферментов или ионов H^+ . Диданозин разрушается в кислой среде в большей степени, чем ставудин, поэтому в присутствии метадона сывороточная концентрация диданозина снижается сильнее [66]. Влияние метадона на внутриклеточную концентрацию дидезокси-АТФ, а также на вирусологические и иммунологические показатели не оценивали.

В более позднем исследовании сравнивали применение диданозина в форме таблеток с буферными компонентами и в форме капсул с замедленным высвобождением действующего вещества. В присутствии метадона отмечалась тенденция к снижению сывороточной концентрации диданозина, применяемого в виде таблеток с буферными компонентами; при приеме в капсулах концентрация диданозина не менялась (по сравнению с историческим контролем). Таким образом, при приеме диданозина в капсулах одновременно с метадонем корректировать дозу диданозина не нужно [81].

Метадон служит и субстратом изоферментов цитохрома P450, и ингибитором изоферментов IID6 и IIIA [82—84]. Следовательно, метадон может повышать сывороточные концентрации ингибиторов протеаз или нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, увеличивая риск побочных эффектов антиретровирусных средств. Однако на фармакокинетику делавирина — субстрата изофермента IIIA4 — метадон не влияет [70]. Кроме того, метадон существенно не изменял и фармакокинетику нелфинавира (за исключением снижения сывороточной концентрации фармакологически активного метаболита M8) [72]. Поскольку превращение нелфинавира в этот метаболит происходит с участием изофермента IC19,

метадон, возможно, ингибирует и изофермент ПС19. Хотя М8 обладает противовирусной активностью, снижение его концентрации, по-видимому, не имеет клинического значения [85]. Таким образом, прием метадона, возможно, не приводит к существенному повышению сывороточных концентраций ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Однако взаимодействия метадона с другими препаратами этих групп не изучены. К тому же, как и в случае с зидовудином, побочное действие ингибиторов протеазы (тошнота, рвота, понос) легко принять за опиоидный абстинентный синдром. Различить эти состояния можно по скорости развития симптомов, так как ингибирование ферментов происходит довольно быстро, а индукция — только через несколько дней. Симптомы, развивающиеся в первые 2—3 сут, скорее всего, обусловлены побочным действием ингибитора протеаз, а симптомы, проявляющиеся через 6 сут и позднее, — абстинентным синдромом.

Бупренорфин

Бупренорфин — частичный агонист опиатных рецепторов — безопасная и эффективная альтернатива метадону в лечении опиоидной зависимости [86, 87]. Бупренорфин метаболизируется в основном в печени путем деалкилирования до норбупренорфина. По силе обезболивающего действия метаболит в 50 раз слабее исходного препарата [88], поэтому вклад норбупренорфина в терапевтический эффект невелик. Большой вклад в метаболизм бупренорфина вносят изоферменты цитохрома Р450: 65% норбупренорфина образуется при участии изофермента 3А4 и 30% — при участии ПС8 [89]. Норбупренорфин метаболизируется путем конъюгации с глюкуроновой кислотой. Таким образом, вполне вероятно, что бупренорфин вступает во взаимодействия с индукторами и ингибиторами изофермента 3А4. В частности, снижение активности изофермента 3А4 под действием ингибиторов протеазы или делавирина может существенно замедлить метаболизм бупренорфина и повысить риск опиоидной интоксикации. Риск такой интоксикации при взаимодействии с другими субстратами изофермента 3А4 ниже благодаря наличию альтернативного пути метаболизма и порога, при достижении которого стимулирующее действие бупренорфина на опиатные рецепторы ослабляется. В фармакокинетических исследованиях данный вопрос пока не изучался. Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о существенном подавлении метаболизма бупренорфина ритонавиром и индинавиром [90]. Недавно появилось сообщение о развитии опиоидной интоксикации у трех больных, принимавших бупренорфин одновременно с комбинацией атазанавира (300 мг) и ритонавира (100 мг) 1 раз в сутки. После снижения дозы бупренорфина или перехода на прием препарата через день у всех трех больных симптомы интоксикации ослабли. По мнению авторов, причиной интоксикации могло стать ингибирование изофермента 3А4 атазанавиром или ритонавиром, а также подавление атазанавиром конъюгации бупренорфина с глюкуроновой кислотой [91]. До получения более точной информации, у больных, принимающих ингибиторы протеазы, лечение бупренорфином начинают

с низких доз. Дозу увеличивают постепенно, тщательно отслеживая симптомы опиоидной интоксикации.

Индукторы изофермента $3A4$, такие, как невирапин, эфавиренц и типранавир, наоборот, могут ускорять метаболизм бупренорфина и провоцировать абстинентный синдром. Взаимодействия между невирапином и бупренорфином не изучены. У 15 участников с опиоидной зависимостью (без ВИЧ-инфекции), получавших бупренорфин в течение 2 нед, добавление эфавиренца в дозе 600 мг/сут в течение 15 сут привело к снижению площади под фармакокинетической кривой бупренорфина на 50% [92]. И хотя абстинентного синдрома при этом не наблюдалось, до тех пор, пока полученный результат не будет подтвержден в более крупных и продолжительных исследованиях, при длительном одновременном применении эфавиренца и бупренорфина за больными нужно тщательно наблюдать.

По данным исследований *in vitro*, и бупренорфин, и норбупренорфин ингибируют изоферменты $2D6$ и $3A4$ и тем самым могут влиять на фармакокинетику антиретровирусных средств. Однако ингибирование отмечалось при концентрации бупренорфина выше терапевтической [93], поэтому бупренорфин вряд ли влияет на сывороточные уровни ингибиторов протеаз и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Следовательно бупренорфин, в отличие от метадона, не увеличивал площадь под фармакокинетической кривой зидовудина [94]. Таким образом, бупренорфин вряд ли повышает риск побочного действия зидовудина.

Петидин

Петидин метаболизируется двумя путями: гидролизуется до меперидиновой кислоты под действием карбоксилэстераз печени и деметируется до нормеперидина под действием микросомальных ферментов. Деметилирование до нормеперидина происходит при участии изоферментов $2B6$ (преимущественно), $3A4$ и $3C19$ [95]. Поскольку уровень экспрессии изофермента $3C19$ в печени человека очень низкий, основную роль в образовании нормеперидина играют $2B6$ и $3A4$ [95]. При почечной недостаточности или частом применении петидина нормеперидин может накапливаться и в токсических дозах оказывать возбуждающее действие на ЦНС.

В неслепом исследовании 8 добровольцев, не инфицированных ВИЧ, получали петидин в дозе 50 мг до и после 10-дневного лечения ритонавиром в постепенно наращиваемой дозе. В присутствии ритонавира площадь под фармакокинетической кривой петидина уменьшилась на 67% ($p < 0,005$), а площадь под фармакокинетической кривой нормеперидина увеличилась на 47%. Таким образом, ритонавир, вероятно, способствует превращению петидина в нормеперидин [96]. Свойственная нормеперидину фармакологическая активность частично компенсирует ослабление обезболивающего эффекта и снижает риск опиоидного абстинентного синдрома. С другой стороны, возбуждающее действие нормеперидина на ЦНС может приводить к судорожным припадкам при одновременном применении петидина и ритонавира. Токсическое действие нормеперидина на ЦНС может проявляться и при почечной недостаточности вследствие накопления метаболита в организме.

Морфин

В метаболизме морфина изоферменты цитохрома P450 играют не самую главную роль. Тем не менее морфин может взаимодействовать с некоторыми антиретровирусными средствами. Морфин метаболизируется преимущественно путем конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием одного из двух главных метаболитов. С помощью изоферментов глюкуронилтрансферазы 1A3 и 1A8 морфин превращается в морфин-3-глюкуронид, практически лишенный опиоидной активности [97]. Метаболит морфин-6-глюкуронид, обезболивающее действие которого в 50 раз сильнее, чем у морфина, образуется при участии изофермента 2B7 [97—100]. Будучи индукторами глюкуронилтрансфераз, нелфинавир, ритонавир и типранавир могут влиять на метаболизм морфина. На какие именно изоферменты действуют указанные препараты, точно не установлено. Однако известно, что при одновременном применении какого-либо из этих средств с зидовудином концентрация зидовудина, который служит субстратом изофермента 2B7, уменьшается. Следовательно, нелфинавир, ритонавир и типранавир индуцируют изофермент 2B7 [101, 102, 103]. Под действием данного изофермента может возрастать концентрация активного метаболита морфин-6-глюкуронида, и хотя концентрация самого морфина снижается, это компенсируется большей активностью метаболита. В результате могут усиливаться как терапевтическое, так и побочное действие морфина. Ни фармакокинетических исследований, ни клинических наблюдений, касающихся влияния нелфинавира и ритонавира на фармакокинетику морфина пока нет. Предполагаемые взаимодействия между морфином и антиретровирусными средствами представлены в табл. 4 в Приложении [97—100].

Сам морфин служит ингибитором изофермента 2B7, но в силу слабого ингибирующего действия вряд ли вступает во взаимодействие с зидовудином [104, 105].

Кодеин, оксикодон и гидрокодон

Как и морфин, кодеин метаболизируется преимущественно под действием глюкуронилтрансфераз; в метаболизме участвуют изоферменты 2B7 и 2B4 [106, 107]. При этом образуется кодеин-6-глюкуронид, на долю которого приходится 70—80% всех метаболитов кодеина. Меньшая часть кодеина превращается в норкодеин (под действием изофермента 3A4 цитохрома P450) и в морфин (под действием изофермента 2D6 цитохрома P450) [108, 109]. В морфин превращается менее 10% кодеина, однако обезболивающее действие кодеина связано именно с превращением в морфин [108, 109]. Следовательно, препараты, нарушающие образование морфина из кодеина, снижают эффективность кодеина и могут вызывать абстинентный синдром. Теоретически антиретровирусные средства могут вступать в такие взаимодействия несколькими способами [110—113]. Наиболее очевидный способ — прямое ингибирование изофермента 2D6 цитохрома P450 ритонавиром в терапевтических дозах. Возможны также индукция изофермента 3A4 цитохрома P450 невирапином, эфавирензом или типранавиром, а также индукция изофермента 2B7 глюкуронилтрансферазы нелфинавиром, типранавиром или ритонавиром. В этих

случаях уменьшается количество субстрата для образования морфина. При ингибировании изофермента 3А4 делавирдином или ингибиторами протеаз превращение кодеина в морфин может, напротив, усилиться за счет увеличения количества субстрата. В результате возрастает риск опиоидной интоксикации. Однако часть дополнительного субстрата будет, вероятно, метаболизироваться под действием глюкуронидаз (изофермента 2В7), что, вероятно, компенсирует этот риск. Ни фармакокинетических исследований, ни клинических наблюдений, посвященных взаимодействию кодеина и антиретровирусных средств, пока нет.

Гидрокодон, как и кодеин, метаболизируется при участии изофермента 2D6 и 3А4 цитохрома P450. В первом случае образуется гидроморфон, более активный стимулятор опиоидных рецепторов, а во втором — норгидрокодон [114]. Хотя сродство гидроморфона к μ -рецепторам в 30 раз выше, чем у гидрокодона, в какой степени обезболивающее действие гидрокодона обусловлено превращением в гидроморфон, неизвестно. Соответственно, не ясно, влияют ли на терапевтический эффект гидрокодона антиретровирусные средства [115, 116]. Теоретически ингибирование изофермента 2D6 ритонавиром в терапевтических дозах и индукция изофермента 3А4 невирапином, эфавиренцом или типранавиром могут снижать эффективность гидрокодона и провоцировать абстинентный синдром. Аналогичным образом, при ингибировании изофермента 3А4 увеличивается количество субстрата для образования гидроморфона и повышается риск опиоидной интоксикации. Однако благодаря наличию альтернативного пути метаболизма (примерно 40% гидрокодона метаболизируется без участия изоферментов цитохрома P450 [114]) этот риск отчасти компенсируется. Чтобы прояснить взаимодействия между антиретровирусными препаратами и гидрокодоном, необходимы специальные фармакокинетические исследования.

Аналогично гидрокодону, оксикодон метаболизируется при участии изоферментов 2D6 (с образованием оксиморфона) и 3А4 (с образованием нороксикодона). N-деметилирование до нороксикодона — основной путь метаболизма [117]. Так как оксикодон сам является мощным анальгетиком, O-деметилирование (при посредстве 2D6) до оксиморфона не имеет решающего значения для обезболивающего эффекта [118]. Потенциальные взаимодействия кодеина, гидрокодона и оксикодона с антиретровирусными препаратами приведены в табл. 4 в конце данной главы.

Кокаин и героин

Употребление кокаина служит важным фактором риска передачи ВИЧ. При инъекциях кокаина и героина ВИЧ может передаваться через общие шприцы, а курение крэка, разновидности кокаина, способствует заражению ВИЧ, провоцируя опасные формы полового поведения (в частности, вступление в половую связь в обмен на наркотики) [99, 119, 120]. ВИЧ-инфицированные часто продолжают употреблять наркотики, поэтому важно знать о возможных взаимодействиях этих веществ с антиретровирусными препаратами.

Кокаин метаболизируется в основном тремя путями [121]. На долю спонтанного гидролиза до бензоилэкгонина приходится примерно 39% разовой дозы кокаина при внутривенном введении, 30% — при вдыхании и 16% — при курении [122]. До 32—49% введенной дозы кокаина инактивируется холинэстеразами сыворотки и печени с образованием метилового эфира экгонина [121, 123]. И наконец, менее 10% дозы кокаина превращается в норкокаин в результате N-деметилирования с участием изофермента IIIA4 цитохрома P450 [121, 124, 125]. Кокаин образует и другие метаболиты (но в меньших количествах), например метиловый эфир ангидроэкгонина — p-гидроксикокаин.

Взаимодействия между кокаином и антиретровирусными препаратами не изучены. Теоретически ингибирование изофермента IIIA4 может приводить к повышению сывороточной концентрации кокаина. Однако из-за относительно небольшого вклада N-деметилирования в метаболизм кокаина такое взаимодействие вряд ли повысит риск кокаиновой интоксикации. Исключения могут составлять больные с дефицитом холинэстеразы, так как у них избыток кокаина не метаболизируется [126].

При ингибировании изофермента IIIA4 уменьшается образование норкокаина, который, как полагают, в значительной мере обуславливает гепатотоксичность кокаина [127, 128]. Это мнение подтверждают исследования *in vitro*, согласно которым ингибиторы изофермента IIIA4 предупреждают токсическое действие кокаина на печень [129]. Таким образом, некоторые антиретровирусные средства теоретически ослабляют гепатотоксический эффект кокаина, хотя клинических данных, подтверждающих это, нет. Кроме того, защитный эффект может нивелироваться другими факторами, такими, как сопутствующий гепатит В или С.

Однако если ингибирование IIIA4 теоретически защищает печень от вредного воздействия кокаина, значит, может быть верно и обратное. То есть индукция изофермента IIIA4 невирапином, эфавиренцом или типранавиром может повышать риск гепатотоксичности за счет усиленного образования норкокаина. Чтобы уточнить характер и последствия взаимодействий между индукторами изофермента IIIA4 и кокаином, необходимы дальнейшие исследования.

Героин быстро метаболизируется до 6-моноацетилморфина и морфина эстеразами плазмы и печени соответственно. Сывороточные концентрации героина и 6-моноацетилморфина в крови достигают максимума в течение нескольких минут и быстро падают, в то время как уровень морфина нарастает и снижается медленнее [130, 133]. Следовательно, при употреблении героина во взаимодействия с антиретровирусными средствами может вступать его метаболит, морфин (см. табл. 4).

Бензодиазепины

Бензодиазепины — одни из наиболее часто назначаемых психоактивных препаратов. В Канаде в 1990-х гг. 8% взрослого населения принимали бензодиазепины в качестве транквилизаторов и 2,5% — в качестве средства от бессонницы [134]. Бензодиазепины используются также в немедицинских целях, часто в сочетании с дру-

гими наркотиками. Как правило, бензодиазепины принимают, чтобы смягчить или усилить действие стимулирующих средств, ослабить абстинентный синдром, усилить действие других психоактивных веществ. Бензодиазепины метаболизируются в печени, преимущественно изоферментами цитохрома P450 или глюкуро-нилтрансферазами.

Мидазолам, триазолам и алпразолам метаболизируются в основном изоферментом 3A4 [135,136]. Следовательно, ингибиторы протеазы, делавирдин и, возможно, эфавиренц, скорее всего, будут увеличивать сывороточную концентрацию этих бензодиазепинов, что чревато чрезмерным седативным эффектом и угнетением дыхания. Фармакокинетические исследования и клинические наблюдения, посвященные таким взаимодействиям, приведены в табл. 5 в Приложении [137—141]. Стоит отметить, что данные о взаимодействии между алпразоламом и ритонавиром противоречивы. Так, Frye et al. отмечали ускоренное выведение алпразолама и относительно небольшое изменение фармакодинамики препарата после 12 сут лечения ритонавиром [137], а Greenblatt et al. впоследствии показали, что однократный прием ритонавира замедляет выведение и усиливает действие алпразолама [138]. Это противоречие, возможно, объясняется тем, что ритонавир может как индуцировать, так и ингибировать изофермент 3A4 [142]. Таким образом, однократный прием ритонавира повышает риск токсического действия алпразолама, в то время как длительное применение ритонавира может привести к ослаблению анксиолитического эффекта и возникновению абстинентного синдрома у лиц, злоупотребляющих алпразоламом. Чтобы прояснить динамику и характер взаимодействия между алпразоламом и ритонавиром, необходимы более длительные исследования.

Требуют изучения и взаимодействия мидазолама с ингибиторами протеаз. По данным Palkama et al., струйное внутривенное введение мидазолама на фоне приема саквинавира вполне безопасно, если не считать возможного увеличения продолжительности седативного действия [139]. Однако Merry et al. сообщили о развитии чрезмерного седативного эффекта при одновременном приеме мидазолама и саквинавира, что свидетельствует о необходимости тщательного наблюдения за больными, получающими оба препарата [140]. Данных о взаимодействиях бензодиазепинов с другими ингибиторами протеаз очень мало. Не рекомендуется использовать мидазолам одновременно с ингибиторами протеаз и делавирдином в связи с опасностью чрезмерного седативного эффекта и угнетения дыхания, обусловленной значительным повышением сывороточной концентрации мидазолама. Аналогичным образом, по-видимому, взаимодействуют с ингибиторами протеаз клоназепам и флунитразепам, оба — субстраты изофермента 3A4 [143, 144]. С осторожностью следует применять и диазепам, особенно в сочетании с ритонавиром, поскольку в метаболизме диазепам важную роль играют изоферменты 3A4 и C19 [145,146]. Прием невирапина, эфавиренца или типранавира — индукторов 3A4, напротив, может ослаблять действие мидазолама, триазолама, алпразолама, клоназепам и флунитразепам и вызывать абстинентный синдром. Взаимодействия лоразепам, оксазепам и темазепам с антиретровирусными средствами имеют иной характер, так как эти бензодиазепины метаболизируются в основном путем конъюгации с глюкуроновой кислотой [147, 148]. Препараты, по-

вышающие активность глюкуронилтрансфераз (ритонавир, нелфинавир), способны ускорять метаболизм этих бензодиазепинов и ослаблять тем самым их действие. Прием ритонавира или нелфинавира может ослаблять анксиолитическое действие лоразепама, оксазепамы и темазепамы и вызывать абстинентный синдром. В таких случаях увеличивают дозу бензодиазепамина.

Тетрагидроканнабинол

Тетрагидроканнабинол (ТГК), активный компонент марихуаны, по-прежнему остается широко распространенным наркотиком. В Канаде, по данным опроса взрослого населения, 23,1% опрошенных пробовали марихуану не один раз, 7,4% заявили, что курят марихуану [149]. Марихуана и препараты, содержащие ТГК, применяются для снятия тошноты и стимулирования аппетита при СПИДе.

В организме человека ТГК метаболизируется путем микросомального окисления до нескольких гидроксильированных метаболитов, один из которых — 11-гидрокси-ТГК — обладает фармакологической активностью. Уровень 11-гидрокси-ТГК в крови зависит от способа применения: при приеме ТГК внутрь активный метаболит обычно образуется в больших количествах, чем при вдыхании, так как при первом прохождении через печень значительная часть ТГК метаболизируется. По некоторым данным, в микросомальном окислении ТГК участвуют изоферменты подсемейства 3А и изофермент С9 [150—153]. При ингибировании изоферментов 3А4 и С9 образование активного метаболита снижается, но действие ТГК вряд ли ослабнет, поскольку увеличится биодоступность ТГК. Повышенный уровень ТГК в крови может вызывать дозозависимые побочные эффекты: галлюцинации, бред, параноидное мышление, утрату чувства времени, тревогу, панику, деперсонализацию, утрату критики к своему состоянию, ортостатическую гипотонию, учащенное сердцебиение. Ингибирование превращения ТГК в 11-гидрокси-ТГК имеет клиническое значение только при приеме ТГК внутрь, так как при курении марихуаны активный метаболит присутствует в крови лишь в следовых количествах.

Индукция изофермента 3А4 усиливает образование фармакологически активного метаболита, однако при этом ускоряется превращение активного метаболита в неактивные и сокращается длительность действия ТГК. Возможно, такое взаимодействие более значимо при приеме ТГК внутрь, когда большое количество ТГК метаболизируется при первом прохождении через печень.

Влияние ТГК на фармакокинетику индинавира и нелфинавира изучали в небольшом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. Участникам, получавшим индинавир или нелфинавир в постоянной дозе, назначали 3 раза в сутки либо сигареты с содержанием ТГК 3,95%, либо капсулы с содержанием ТГК 2,5 мг, либо плацебо. Уровни нелфинавира и индинавира в крови определяли до начала исследования и на 14-е сутки употребления ТГК. Курение ТГК приводило к статистически значимому снижению максимальной сывороточной концентрации индинавира на 14%. Кроме того, на фоне курения ТГК отношение концентрации

активного метаболита нелфинавира (M8) к концентрации нелфинавира уменьшилось на 18%. Однако, как уже отмечалось, снижение концентрации активного метаболита вряд ли имеет клиническое значение. Более того, она снижалась (по сравнению с исходным уровнем) и на фоне плацебо. Другие фармакокинетические параметры при курении ТГК не менялись. Прием ТГК внутрь вообще не влиял на фармакокинетику индинавира и нелфинавира [154]. При непродолжительном приеме внутрь или курении алкалоидов конопли ни вирусологические, ни иммунологические показатели не ухудшаются [155]. Отдаленные последствия вышеописанных изменений фармакокинетики пренебрежимо малы, особенно ввиду все более широкого использования низких доз ритонавира для усиления эффекта других ингибиторов протеаз. Влияние антиретровирусных препаратов на фармакокинетику и фармакодинамику ТГК не изучено. Характер взаимодействия зависит от нескольких факторов, таких, как способ употребления и содержание ТГК в сигаретах, и поэтому труднопредсказуем.

Учитывая широкое применение ТГК для усиления аппетита и для устранения тошноты и рвоты, а также отсутствие сообщений о нежелательных эффектах комбинации ТГК с ингибиторамипротеазы, можно сделать вывод о вероятном отсутствии клинически значимых лекарственных взаимодействий при умеренном употреблении ТГК. Больных, употребляющих ТГК на момент начала АРТ, следует предупреждать о том, что действие ТГК может усиливаться и им потребуется меньшая доза ТГК для достижения такого же эффекта, как до начала терапии.

Алкоголь

Метаболизм этанола опосредован в основном алкогольдегидрогеназой (образование ацетальдегида) и альдегиддегидрогеназой. Один из двух главных метаболитов абакавира — карбоксилатное производное, которое образуется под действием алкогольдегидрогеназы. Следовательно, между абакавиром и этанолом возможны взаимодействия, обусловленные конкуренцией за фермент. Существование такого взаимодействия подтверждают результаты неслепого перекрестного рандомизированного испытания. Участники (25 ВИЧ-инфицированных) получали абакавир, 600 мг, этанол 7 г/кг, или и то, и другое; при переходе от одного вида лечения к другому соблюдался интервал 7 сут. При одновременном приеме этанола и абакавира наблюдалось статистически значимое увеличение площади под фармакокинетической кривой абакавира на 41%; динамика концентрации этанола в крови не менялась. Увеличение площади под фармакокинетической кривой абакавира вряд ли имеет клиническое значение, поскольку концентрация препарата оставалась на уровне, наблюдавшемся при использовании более высоких доз абакавира и не сопровождалась усилением побочных эффектов [156].

Однократный прием алкоголя может повышать концентрацию веществ, которые служат субстратами изоферментов ПД6 и ПС19, за счет ингибирования этих ферментов [157]. С другой стороны, при систематическом употреблении алкоголя возможно снижение сывороточных концентраций препаратов, метаболизируемых

изоферментом ПЕ1 и изоферментами подсемейства IIIA [158, 159]. Таким образом, при злоупотреблении алкоголем может усиливаться метаболизм ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. В результате концентрация этих средств может упасть ниже терапевтической, что отрицательно скажется на эффективности АРТ. Однако подтверждения этому пока нет. Чтобы убедиться в существовании такого взаимодействия и определить тактику лечения, необходимы соответствующие фармакокинетические исследования.

Силденафил

Недавно опубликованы результаты нескольких популяционных исследований, посвященных употреблению силденафила мужчинами гомо- и бисексуальной ориентации на рейверских и круговых вечеринках [160, 161]. В этих случаях силденафил обычно принимают для уменьшения побочного действия наркотиков на потенцию. Поскольку силденафил служит субстратом изофермента IIIA4, подавление активности последнего ингибиторами протеаз повышает риск отравления силденафилом [162]. Это подтверждено в нескольких небольших фармакокинетических исследованиях, посвященных взаимодействиям силденафила и ингибиторов протеазы. В одном из них шесть ВИЧ-инфицированных, получавших АРТ на основе индинавира, однократно принимали силденафил в дозе 25 мг. Сывороточная концентрация силденафила у них оказалась в 4,4 раза выше обычных для такой дозы значений, взятых из литературы [163]. У всех участников исследования возникли побочные эффекты силденафила, включая приливы и ринит. Максимальное снижение артериального давления в среднем составило 14/10 мм рт. ст., что больше, чем было зарегистрировано при приеме силденафила в разовой дозе 100 мг. В двух рандомизированных неслепых фармакокинетических исследованиях площадь под фармакокинетической кривой силденафила на фоне приема саквинавира была в 2,4 раза больше, а на фоне приема ритонавира - в 11 раз больше, чем на фоне плацебо [164]. Еще опаснее употребление силденафила вместе с аминитритом и бутилнитритом. Такое сочетание может вызвать угрожающую жизни артериальную гипотонию и тяжелые сердечно-сосудистые осложнения. Больным, принимающим ингибиторы протеаз, можно употреблять силденафил в дозе не более 25 мг один раз в двое суток.

Другие препараты этой группы, в том числе варденафил и тадалафил, тоже служат субстратами изофермента IIIA4 и, вероятно, так же взаимодействуют с ингибиторами протеазы. При приеме вместе с ингибиторами протеазы дозировку этих препаратов тоже рекомендуется уменьшать.

Рекомендации по профилактике и лечению осложнений лекарственных взаимодействий

Появление все новых и новых лекарственных средств делает почти невозможным поддержание базы данных, которая охватывала бы все возможные лекарственные

взаимодействия. В отсутствие достоверных данных вероятность лекарственного взаимодействия оценивают исходя из основных фармакокинетических и фармакодинамических свойств препаратов.

Если выясняется, что потенциальное взаимодействие чревато серьезными последствиями (такими, как снижение эффективности лечения или усиление токсичности), выясняют, как можно предотвратить эти последствия. При этом учитывают механизм и клинические проявления взаимодействия, время приема препаратов, наличие альтернативных методов лечения, удобство для больного.

При употреблении наркотиков наибольшую опасность представляют взаимодействия с ингибиторами протеазы, повышающие риск интоксикации наркотиками. При одновременном приеме антиретровирусных средств и препаратов для лечения опиоидной зависимости (таких, как метадон, бупренорфин) возможны как интоксикация, так и абстинентный синдром.

Для предотвращения осложнений таких взаимодействий часто достаточно изменить дозу или интервалы между приемами, заменить один препарат на другой, метаболизируемый другими ферментами. Взаимодействия между наркотиком и антиретровирусным препаратом можно было бы избежать, прервав прием лекарственного средства на время употребления наркотика, однако этого делать нельзя, так как высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) эффективна только в том случае, если назначения выполняются не менее чем на 95%.

Более приемлемый путь — внести изменения в схему АРТ или в употребление наркотиков. Например, больным, регулярно употребляющим метилндиоксиметамфетамин, лучше не назначать схемы с ритонавиром, а больным, принимающим метадон, — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Однако это не всегда выполнимо, так как для повышения эффективности большинства ингибиторов протеаз первого ряда нужен ритонавир, а ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы нельзя назначать при высоком риске гепатотоксичности. Устойчивость индивидуальных штаммов вируса тоже может ограничивать выбор антиретровирусных средств.

В таких случаях надо убедить больного изменить свое поведение, связанное с употреблением наркотиков. Лицам, употребляющим «клубные» наркотики, можно рассказать об опасности фальсифицированных наркотиков, рекомендовать уменьшить обычную дозу в 2—4 раза, соблюдать перерывы между приемами наркотика не менее 2 ч, не употреблять алкоголь, пить больше жидкости, пить минеральную воду для восполнения запасов натрия, делать частые перерывы для отдыха во время танцев. Следует также рассказать о признаках интоксикации наркотиками и посоветовать немедленно обращаться за медицинской помощью в случае их возникновения.

Заключение

Расширение арсенала АРТ, обнаружение разнообразных изоферментов цитохрома P450 и переносчиков лекарственных средств заставили уделять больше внимания ле-

карственным взаимодействиям при ВИЧ-инфекции. Однако и врачи, и больные часто не принимают в расчет возможность взаимодействий антиретровирусных средств с алкоголем и наркотиками. Порог токсического действия наркотиков, в отличие от лекарственных средств, во многих случаях точно не установлен, а качество препаратов не контролируется. Поэтому факторы, непредсказуемым образом изменяющие концентрацию наркотика в крови, еще больше повышают риск нежелательных эффектов. Учитывая рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди потребителей наркотиков и все более широкое применение комбинированной АРТ, нельзя недооценивать возможность смертельно опасных взаимодействий между антиретровирусными препаратами и наркотиками. Врач должен собрать как можно более полную информацию о том, какие рецептурные и безрецептурные лекарственные средства принимает больной и какие наркотики он употребляет. При этом важно уверить больного в сохранении врачебной тайны, не осуждать и не запугивать его. Грамотные рекомендации помогут свести риск серьезных осложнений к минимуму.

Многие из описанных в этой главе взаимодействий предполагаются на основании данных фармакокинетических исследований *in vitro*, единичных клинических наблюдений и исследований на животных. Использовать эти данные в клинической практике можно лишь с большими оговорками. Еще один очевидный недостаток — ошибки припоминания, мешающие точно установить причинно-следственные связи. Даже данные, полученные в исследованиях *in vitro* или *in vivo*, далеко не всегда можно напрямую использовать в клинической практике. Например, значительная часть сведений о взаимодействиях ритонавира получена при использовании препарата в полной дозе (600 мг 2 раза в сутки). Однако в последнее время ритонавир часто назначают в небольших дозах (100—200 мг 1 или 2 раза в сутки) для усиления эффекта других антиретровирусных средств. Ритонавир может подавлять активность изоферментов цитохрома Р450 и вызывать дозозависимое повышение минимальных сывороточных концентраций других ингибиторов протеазы[165]. Следовательно, частота, степень и клиническая значимость взаимодействий при использовании дозы 100 мг 2 раза в сутки могут быть меньше, чем при использовании более высоких доз. К примеру, добавление эфавиренца к комбинации ампренавира (600 мг 2 раза в сутки) и ритонавира (100 мг 2 раза в сутки) привело к снижению концентрации ампренавира на 80%; однако при дозе ритонавира 200 мг 2 раза в сутки эфавиренц не влиял на концентрацию ампренавира[166]. К тому же индивидуальная реакция на лекарственные средства и наркотики может сильно колебаться, и комбинация, токсичная для одного больного, может хорошо подходить другому.

Учитывая многообразие факторов, от которых зависят лекарственные взаимодействия, очень важно планировать исследования так, чтобы они как можно точнее отражали ситуации, возникающие в клинической практике. Такая информация крайне важна для достижения наилучших результатов ВААРТ у тех больных, которые продолжают употреблять наркотики. Опираясь на имеющиеся данные, врачи могут прогнозировать взаимодействия с наркотиками и стараться предотвратить осложнения.

Стоп-кадр: *Страусиная политика, или как фармацевтические компании отказывают ВИЧ-инфицированным потребителям наркотиков в жизненно важной информации*

*Мауро Гварньери и Трейси Сван**

П. Кон, старший врач-консультант Эбботт Лабораториз заявил, что компания проанализировала теоретическую возможность лекарственных взаимодействий и пришла к выводу, что ритонавир может подавлять метаболизм МДМА, повышая сывороточную концентрацию последнего в 2—3 раза, а у лиц с низкой скоростью метаболизма — в 5—10 раз. Компания не изучала взаимодействия ритонавира с МДМА или какими-либо другими наркотиками, поскольку считает, что употребление наркотиков не может быть безопасным в принципе и что компания не будет потворствовать наркопотреблению ни при каких обстоятельствах [2, 3].

Стандарты лечения ВИЧ-инфекции формировались в ходе многолетних исследований, однако в этих исследованиях не уделялось достаточного внимания интересам ВИЧ-инфицированных, употребляющих наркотики. Взаимодействия между антиретровирусными препаратами и наркотиками остаются белым пятном из-за коллективного отказа производителей антиретровирусных средств проводить подобные исследования и публиковать предупреждения о таких взаимодействиях на основе имеющихся данных.

Взаимодействия между антиретровирусными средствами и наркотиками

По мнению экспертов ООН, между препаратами, применяемыми для лечения ВИЧ-инфекции, и наркотиками возможны взаимодействия, чреватые опасными осложнениями. Врачам следует открыто обсуждать эту тему со своими пациентами [1].

Одно из самых опасных осложнений — передозировка наркотика, которой легко избежать, если знать о взаимодействиях между наркотиками и лекарственными средствами. Впервые случай смерти из-за взаимодействия между антиретровирусным препаратом и наркотиком МДМА (3,4-метилendioксиметамфетином, известным также как «экстази», или «X») был официально зарегистрирован в 1996 г. В заключении о причине смерти сказано, что Филлип Кей, получавший комбинированную АРТ, включавшую ритонавир (препарат из группы ингибиторов протеазы, выпускаемый под маркой Норвир и являющийся чрезвычайно сильным ингибитором метаболизма лекарственных

**Мауро Гварньери — председатель совета Всемирной сети людей, живущих с ВИЧ/СПИДом. Трейси Сван — руководитель проекта по сопутствующим инфекциям в Группе активистов по лечению СПИДа.*

средств), умер от передозировки МДМА. Джим Ламб, приятель Кея, утверждал, что Филип принял не больше 2 таблеток МДМА, однако в заключении следователя указано, что содержание наркотика в крови Кея в момент смерти соответствовало приему 22 таблеток.

За несколько недель до начала АРТ Филип принимал «экстази» без каких-либо неблагоприятных последствий, поэтому Ламб предположил, что смерть Кея могла быть вызвана взаимодействием антиретровирусных препаратов с наркотиком, и обратился в компанию Эбботт, производящую Норвир. «Я считаю, что если взаимодействие существует, — сказал Ламб, — то лучше всего предупредить о нем при назначении препарата, например, включив такое предупреждение в инструкцию для больных, а не надеяться на то, что больному об этом кто-то скажет или что он читал об этом в каком-нибудь журнале» [2].

Компания «Эбботт», однако, ограничилась выпуском информационного бюллетеня для британских врачей, выдаваемого только по требованию. Компания предпочла не распространять широко данные о взаимодействии ритонавира и МДМА из опасения, что это было бы истолковано как попустительство употреблению наркотиков. По словам Ламба, следователь был согласен с ним в том, что компания «Эбботт» должна поместить на упаковке препарата четкое предупреждение о взаимодействии ритонавира и МДМА, а не скрывать информацию из-за боязни способствовать наркопотреблению [2, 3].

Сообщения о лекарственных взаимодействиях, приведших или едва не приведших к смерти, продолжали поступать. В 1999 г. Harrington et al. сообщили об угрожающем жизни осложнении после приема МДМА и оксибата натрия ВИЧ-инфицированным, получавшим комбинированную терапию, которая включала два ингибитора протеазы (ритонавир и саквинавир). Сначала, после небольшой дозы МДМА, у больного развился необычно продолжительный эффект, а затем, после приема небольшой дозы оксибата натрия, возникла тяжелая реакция, едва не приведшая к смерти [4].

В 2000 г. Hales et al. сообщили о смерти ВИЧ-инфицированного австралийца в результате взаимодействия между метамфетамином и ритонавиром. В сообщении говорилось, что есть основания полагать:

смерти этого человека могли способствовать взаимодействия между ингибиторами протеаз и указанным наркотиком. В связи с этим при назначении ингибиторов протеазы необходимо предупреждать больных об опасности употребления наркотиков (в частности метамфетамина), метаболизируемых с участием изофермента ПД6 [5].

По данным на сентябрь 2005 г., в инструкции производителя к препарату Норвир все еще не было предупреждения о потенциальных взаимодействиях с МДМА и амфетамином. Вместо этого расплывчато говорилось, что «Норвир может взаимодействовать с другими лекарственными средствами, в том числе

с теми, которые вы принимаете без назначения врача. Необходимо сообщать лечащему врачу обо всех препаратах, которые вы принимаете или собираетесь принимать» [6].

В разделе о назначении препарата, адресованном главным образом врачам, ничего не сказано о взаимодействии с МДМА. На этикетке в таблице препаратов, концентрация которых может повышаться в присутствии Норвира, упоминается метамфетамин, выпускаемый компанией Эбботт под названием Дезоксин, но больше о нем ничего не сказано [6].

Лекарственные взаимодействия могут вызывать не только передозировку, но и другие осложнения:

- снижение концентрации метадона и бупренорфина в крови, что ведет к абстинентному синдрому;
- повышение сывороточной концентрации антиретровирусных средств с соответствующим усилением их токсического действия, что может стать причиной прекращения терапии;
- снижение сывороточной концентрации антиретровирусных средств ниже терапевтической;
- развитие устойчивости к антиретровирусным препаратам, что ухудшает эффективность лечения и может ограничить возможности выбора терапии в будущем (это особенно важно, если выбор препаратов второго ряда и без того ограничен из-за недостатка финансирования).

Изучение взаимодействий: нынешнее положение и перспективы

Производители лекарственных средств упорно отказываются исследовать взаимодействия между антиретровирусными средствами и наркотиками и распространять уже имеющиеся скудные сведения по данному вопросу. Поскольку у ВИЧ-инфицированных, продолжающих употреблять наркотики на фоне приема антиретровирусных препаратов, эти взаимодействия могут приводить к смертельно опасным осложнениям, отказ производителей нельзя оправдывать тем, что подобные исследования способствуют распространению наркопотребления.

Помимо нежелания выглядеть сторонниками наркопотребления фармацевтические компании приводят юридические доводы. Тем не менее положения двух основных соглашений ООН по контролю над наркотиками — «Единой конвенции о наркотических средствах» (1961 г.) и «Конвенции о психоактивных веществах» (1971 г.) — оставляют возможность для проведения исследований с использованием запрещенных веществ, так как допускают хранение, употребление, распространение, торговлю, импорт, экспорт, производство наркотиков исключительно в медицинских и научных целях [7].

Существует также прецедент в области медицинских и научных исследований наркотиков. Смелые спонсоры и исследователи добились разрешения регулирующих органов, несмотря на политическое противодействие. Многопрофильная ассоциация по изучению галлюциногенов профинансировала американское испытание, в котором МДМА использовали при психотерапии посттравматического стрессового расстройства. Разрешение FDA на проведение испытания было получено в 2001 г., а в 2004 г. Федеральное управление по борьбе с наркотиками выдало ответственному исследователю специальную лицензию. Сейчас это испытание продолжается. Еще одно исследование, посвященное применению МДМА при посттравматическом стрессовом расстройстве, было начато в Испании (спонсором выступила та же Ассоциация), но, несмотря на разрешение Министерства здравоохранения, досрочно прекращено под давлением Мадридского управления по борьбе с наркотиками.

Фармацевтические компании утверждают также, что различия в силе действия, чистоте и дозировке нелегально производимых наркотиков — непреодолимое препятствие для исследования взаимодействий. Однако есть масса возможностей для определения чистоты наркотиков. В ряде стран существуют пункты, где потребитель может проверить качество наркотика. Тестирование МДМА разрешено правительством Голландии и властями Вены (при условии, что оно выполняется научным учреждением). Кроме того, такое тестирование субсидируется правительством Франции, предоставляется в некоторых землях Германии по согласованию с местными судебными органами, а в Берне (Швейцария) и Барселоне (Испания) осуществляется при поддержке местных и федеральных судебных органов [8]. В Швейцарии много лет практикуется лечение наркотической зависимости с использованием героина, выпускаемого официально, вместо нелегального наркотика. В Великобритании героин выдавался по рецепту врача в течение десятков лет. Кроме того, исследования, посвященные опиоидам для заместительной терапии, а также включение ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков в когортные исследования (например, в Швейцарское когортное исследование ВИЧ) позволят изучить потенциальные взаимодействия между антиретровирусными средствами и наркотиками.

Колебания дозы, конечно, обоснованный повод для беспокойства. С другой стороны, проведено множество фармакокинетических исследований, посвященных взаимодействию между антиретровирусными средствами и препаратами, применяемыми при тревожности, боли и серьезных психических расстройствах. Такие препараты нередко назначают в комбинации друг с другом и не всегда используют одну и ту же дозу. Кроме того, ими могут и злоупотреблять. Однако результаты исследований не объявляются недействительными на том основании, что больные употребляют указанные препараты в разных дозах.

Показателен пример исследования, проведенного в США: Abrams et al. изучали потенциальные фармакокинетические взаимодействия алкалоидов конопли (марихуаны и дронабинола — синтетического аналога основного активного компонента марихуаны) с ингибиторами протеаз — нелфинавиром и индинавиром [9, 10]. В этом исследовании не принимались во внимание различия в активности между всеми разновидностями марихуаны и не изучались все возможные дозы. Тем не менее полученные результаты имеют большое клиническое значение для ВИЧ-инфицированных, употребляющих марихуану и дронабинол (а число таких больных растет).

Пути решения проблемы

В 1999 г. Национальный институт наркологии США провел семинар на тему «Взаимодействия между наркотиками и лекарственными препаратами, применяемыми для лечения СПИДа и наркозависимости», на котором обсуждался недостаток данных об указанных взаимодействиях. Были выработаны следующие рекомендации:

- изучать механизмы лекарственных взаимодействий и пути метаболизма;
- содействовать работе по синтезу лекарственных веществ в сотрудничестве с Национальным институтом аллергических и инфекционных заболеваний и Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (ФДА);
- разрабатывать достоверные модели лекарственных взаимодействий *in vivo* и *in vitro*;
- проводить предварительные клинико-фармакологические и диагностические исследования;
- изучать факторы и механизмы индукции метаболизма лекарственных средств;
- изучать взаимодействия запрещенных (кокаин, марихуана, героин) и разрешенных (алкоголь, табак) психоактивных веществ с безрецептурными и рецептурными лекарственными средствами, включая антимикробные препараты и нейролептики (некоторые из них используются в лечении сопутствующих заболеваний);
- организовывать клинические испытания по изучению лекарственных взаимодействий;
- изучать методологические аспекты исследований, посвященных лекарственным взаимодействиям;

- изучать фармакодинамику лекарственных средств и влияние лекарственных взаимодействий на терапевтические эффекты;
- проводить наблюдательные исследования лекарственных взаимодействий в клинической практике;
- изучать лекарственные взаимодействия разрабатываемых препаратов;
- разрабатывать протоколы лечения осложнений лекарственных взаимодействий;
- планировать проведение клинических исследований по упрощенным протоколам для отдельных категорий больных;
- разрабатывать и совершенствовать методы обнаружения наркотиков;
- изучать роль генетических факторов в лекарственных взаимодействиях;
- содействовать распространению знаний о лекарственных взаимодействиях среди врачей и исследователей [11].

Эти рекомендации даны 7 лет назад, но до сих пор остаются в основном на бумаге. Между тем сотни ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков вынуждены изо дня в день проводить эксперименты на себе без всякого контроля.

В отсутствие обоснованных клинических данных или хотя бы четкого предупреждения на упаковках антиретровирусных препаратов о том, что взаимодействия этих препаратов с наркотиками мало изучены, множество ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков, а также врачи, работники общественного здравоохранения и специалисты по санитарному просвещению вынуждены полагаться на догадки ученых, основанные на знании метаболизма лекарственных средств и результатах экспериментальных исследований (в основном *in vitro*), а также на единичные клинические наблюдения. Отсутствие информации лишает ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков возможности принять обоснованное решение, которое могло бы спасти им жизнь.

Заинтересованным сторонам давно пора приложить все силы для того, чтобы добиться реализации всех рекомендаций Национального института наркологии. При регистрации новых препаратов в США и в Европе необходимо требовать предоставления более полной информации о взаимодействиях между антиретровирусными средствами и наркотиками, а на этикетке антиретровирусного средства должно быть указано, с какими веществами — не важно, разрешенными или запрещенными, — возможны опасные взаимодействия.

Пьянство и алкоголизм — беда многих ВИЧ-инфицированных. В первую очередь в лечении нуждаются потребители инъекционных наркотиков, инфицированные и ВИЧ, и вирусом гепатита С, так как при систематическом употреблении алкоголя усиливается поражение печени.

Лечение пьянства и алкоголизма у инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С

Джон Левинсон и Джей Добкин*

Пьянство и алкоголизм — важные, но часто недооцениваемые причины медицинских и психосоциальных проблем у потребителей инъекционных наркотиков. Алкоголь вызывает целый ряд психических и неврологических нарушений, повышает риск таких осложнений, как панкреатит, кардиомиопатия, аспирационная пневмония и травмы. Еще опаснее злоупотребление алкоголем для больных гепатитом С, особенно в сочетании с ВИЧ-инфекцией, так как алкоголь существенно ускоряет разрушение печени. Кроме того, психосоциальные последствия алкоголизма могут отрицательно повлиять на соблюдение больным режима АРТ. В этой главе рассматриваются аспекты алкоголизма, имеющие наибольшее значение для ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков.

Эпидемиология пьянства и алкоголизма

Пьянство и алкоголизм встречаются довольно часто. По данным эпидемиологических исследований, в течение жизни алкоголем злоупотребляют 17% мужчин и 10% женщин в возрасте 18—44 лет (Regier, 1988), причем 6% мужчин и 3% женщин — за последние (предшествующие исследованию) 6 мес. Злоупотребление алкоголем

*Джон Левинсон — адъюнкт-профессор психиатрии в Колледже терапии и хирургии Колумбийского университета.

Джей Добкин — адъюнкт-профессор клинической медицины в Колледже терапии и хирургии Колумбийского университета.

повышает риск ВИЧ-инфицирования. По некоторым данным, распространенность ВИЧ-инфекции среди алкоголиков может достигать 10% и более (Mahler, 1994). Многие из этих больных злоупотребляют не только алкоголем, но и наркотиками. Среди алкоголиков, не употреблявших наркотики, распространенность ВИЧ-инфекции была несколько ниже — 8,7% (Schleifer, 1996).

Точных данных о распространенности злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости среди ВИЧ-инфицированных нет; по приблизительным оценкам, заболеваемость алкоголизмом в течение жизни у них колеблется от 30 до 60% (Dew, 1997). Текущая распространенность пьянства и алкоголизма у разных категорий ВИЧ-инфицированных различается. По данным одного исследования, алкоголем злоупотребляли 3,6% ВИЧ-инфицированных военнослужащих (Brown, 1992); по данным другого исследования, в клинике инфекционных болезней алкоголем злоупотребляли 11,6% ВИЧ-инфицированных (Dew, 1997). Таким образом, злоупотребление алкоголем довольно часто сочетается с ВИЧ-инфекцией. Возможно, это обусловлено ослаблением процессов торможения в состоянии алкогольного опьянения и, как следствие, беспорядочной половой жизнью, пренебрежением мерами предосторожности при половых контактах и инъекциях наркотиков. Среди страдающих алкоголизмом чаще встречается употребление инъекционных наркотиков — главный фактор риска ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-инфицированных, страдающих алкоголизмом, нередки депрессивные расстройства. В таком состоянии больной перестает заботиться о себе, теряет способность к самоконтролю (Kelly, 1993).

Неврологические и психические нарушения при алкоголизме

Врач должен знать типичные формы абстинентного синдрома, развивающегося на фоне резкого прекращения употребления алкоголя. С такими состояниями часто приходится сталкиваться при оказании неотложной медицинской помощи в больнице, но абстинентный синдром встречается и в амбулаторных условиях. Он может проявляться по-разному, в том числе в легкой форме, в форме судорожных припадков, алкогольного делирия, алкогольного галлюциноза и энцефалопатии Вернике.

Обследуя больного с абстинентным синдромом, следует тщательно оценить степень злоупотребления алкоголем, выяснить сведения о предыдущих случаях абстинентного синдрома, узнать, какие алкогольные напитки употребляет больной, какой крепости, какое количество алкоголя он выпивает ежедневно, дату и время последнего приема алкоголя. Назначают бензодиазепины, например хлордиазепоксид. Регулярно оценивают состояние больного и реакцию на лечение. Обязательно назначают тиамин, 100 мг 4 раза в сутки, фолиевую кислоту и поливитамины. Для оценки эффективности лечения можно использовать переработанную версию шкалы оценки алкогольной интоксикации — CIWA-AR (Sullivan, 1991). При острой нехватке витамина В₁ возникает энцефалопатия Вернике, проявляющаяся выраженным делирием. Лечение включает внутривенное введение насыщающих доз тиамина, сульфата магния, а затем — глюкозы. В отсутствие своевременного лечения может развиваться алкогольная амнезия, известная как корсаковский синдром.

Алкогольный делирий — тяжелое, угрожающее жизни состояние. Симптомы включают дезориентацию, психомоторное возбуждение, паранойю, нарушения восприятия (чаще всего зрительные галлюцинации или иллюзии), вегетативные расстройства (тахикардия, потливость, лихорадка) и тремор. Своевременно выявленный алкогольный делирий легко излечивается при помощи бензодиазепинов и симптоматической терапии. Сначала добиваются стабилизации основных физиологических показателей и состояния легкой сонливости. Рекомендуется поместить больного в отдельную палату, чтобы свести к минимуму сенсорную стимуляцию, и обеспечить постоянное медицинское наблюдение. Бензодиазепины считаются препаратами выбора при лечении абстинентного синдрома, однако активно изучаются и другие методы лечения. Хорошие результаты получены при применении противосудорожных средств, таких, как вальпроевая кислота и габапентин (Murić, 2001). В отличие от делирия, вызванного токсико-метаболическими или системными нарушениями, при алкогольном делирии на электроэнцефалограмме видна высокочастотная низкоамплитудная активность головного мозга. Это помогает поставить диагноз в тех случаях, когда этиология острого помрачения сознания не ясна.

Оценка алкогольной зависимости

После купирования абстинентного синдрома начинают лечение с целью подавления патологического влечения к алкоголю и коррекции психосоматических нарушений. Для выявления скрытого алкоголизма можно использовать состоящую из 4 вопросов систему стандартизированного опроса (CAGE) и Мичиганский тест на алкоголизм (Michigan Alcoholism Screening Test). Всех ВИЧ-инфицированных, начиная с первого обращения, следует регулярно (например, ежегодно) обследовать для выявления пьянства и алкоголизма, даже если первое обследование дало отрицательный результат. Если выявлено злоупотребление алкоголем, проводится более детальное обследование и ставится диагноз, который может варьировать от эпизодического пьянства, не удовлетворяющего критериям 4-го издания «Руководства по диагностике и статистике психических болезней» (DSM-IV), до систематического пьянства и алкогольной зависимости. В последних двух случаях заболевание может быть в стадии обострения или ремиссии. Чтобы получить правдивые ответы на вопросы об употреблении алкоголя, врач должен проявить такт и сочувствие, уметь разговаривать больного, задавая вопросы, требующие развернутого ответа. Конкретные вопросы, например «когда вы последний раз употребляли алкоголь?», тоже помогают получить нужную информацию.

Злоупотребляющие алкоголем редко осознают серьезность своего заболевания, поэтому после постановки диагноза врач должен первым делом сообщить больному о необходимости лечения алкогольной зависимости и убедить начать такое лечение. Если сделать это не удастся, можно воспользоваться тактикой терапевтической конфронтации, которая заключается в следующем: врач привлекает близких больного и вместе с ними старается убедить его пройти восстановительное лече-

ние. На этом начальном этапе лечения, а также во время рецидивов очень важно проводить мотивирующие беседы с больным для оценки его готовности лечиться. Такие беседы помогают больному осознать свое положение и начать менять свое поведение для того, чтобы справиться с болезнью (Miller, 2003).

Лечение алкоголизма крайне необходимо тем потребителям инъекционных наркотиков, у которых ВИЧ-инфекция сочетается с гепатитом С, поскольку алкоголь ускоряет разрушение печени. Существует ли доза алкоголя, ниже которой он не оказывает вредного воздействия на печень у таких больных, не известно. В подобных случаях следует стремиться к полному отказу от алкоголя, так как лица с алкогольной зависимостью в анамнезе редко способны ограничивать употребление алкоголя. При лечении гепатита С интерфероном α возможны такие психоневрологические осложнения, как депрессия и возбуждение. Попытка больного самостоятельно справиться с ними может спровоцировать рецидивы пьянства. При высоком риске депрессии следует рассмотреть возможность профилактического назначения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина перед началом терапии интерфероном (Musselman, 2001).

Употребление алкоголя отрицательно влияет на соблюдение больным режима АРТ. Пьянство и алкоголизм дестабилизируют жизнь больного, ведут к деградации личности, неспособности заботиться о самом себе, в том числе соблюдать режим лечения, — это очевидно, однако очень важно обратить внимание больного на опасность даже редких случаев употребления алкоголя. Ведь для того, чтобы АРТ была эффективной, режим лечения должен соблюдаться очень тщательно. Поэтому каждый раз, оценивая употребление алкоголя, необходимо определять, влияет ли оно, прямо или косвенно, на соблюдение режима АРТ.

Употребление спиртного провоцирует рискованное сексуальное поведение, снижая способность критически мыслить и контролировать свои побуждения, мешая соблюдать меры предосторожности при половых контактах и способствуя беспорядочной половой жизни. Для ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков такое поведение чревато суперинфекцией устойчивыми штаммами ВИЧ и возбудителями других заболеваний, передающихся половым путем (Kelly, 1993). Предупреждать партнера о наличии ВИЧ-инфекции и обсуждать с ним меры предосторожности перед половым контактом — основной способ борьбы с распространением ВИЧ, однако к нему редко прибегают те, кто много пьет перед половым сношением. Следует регулярно спрашивать больного об употреблении спиртного и о соблюдении мер предосторожности при половых контактах. Беседу нужно вести так, чтобы больной ощущал поддержку врача и откровенно отвечал на вопросы. Это поможет вместе составить план отказа от опасных форм поведения, а если этот план не сработает, обсудить и разработать новые меры предосторожности.

Лечение алкогольной зависимости

Лечение алкогольной зависимости обычно начинают с 3—4-недельного курса реабилитационной в дневном стационаре, куда больной приходит несколько раз в неделю,

или в обычной больнице. Всех больных следует направлять в общество «Анонимных алкоголиков» — группу взаимопомощи, деятельность которой основана на программе «Двенадцать ступеней». Задачи общества — помочь больному признать свою зависимость от алкоголя, осознать ее пагубное влияние на жизнь, включиться в сообщество людей, успешно помогающих друг другу преодолеть алкогольную зависимость. «Анонимные алкоголики» стремятся к полному воздержанию от употребления алкоголя и не поддерживают тех, кто пытается перейти на более умеренное потребление спиртного. Помимо реабилитационных программ лечение алкоголизма может включать индивидуальную и семейную психотерапию.

Медикаментозное лечение пьянства и алкоголизма

Налтрексон, дисульфирам и акампрозат — вспомогательные средства в лечении алкоголизма, облегчающие воздержание от алкоголя. Они особенно эффективны в сочетании с психосоциальной терапией. Кроме того, в лечении больных с сопутствующими аффективными расстройствами, тревожностью, психозами все чаще применяются антидепрессанты, нейролептики, транквилизаторы и нормотимики.

Дисульфирам ингибирует алкогольдегидрогеназу, вызывая накопление ацетальдегида. Он способствует воздержанию от употребления алкоголя. При приеме алкоголя дисульфирам вызывает токсическую реакцию, которая проявляется чувством жара, тошнотой, рвотой и сильной головной болью. Дисульфирам эффективен при условии сильной мотивации больного, готовности ежедневно принимать препарат. Его не назначают в условиях стационара, поскольку на ранних этапах лечения больные обычно еще не обладают достаточной решимостью воздерживаться от алкоголя. Дисульфирам противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности. Что касается лекарственных взаимодействий, то дисульфирам повышает сывороточные концентрации фенитоина и изониазида. Дисульфирам нельзя принимать одновременно с жидкими спиртосодержащими препаратами некоторых ингибиторов протеазы, в частности с растворами ампренавира, ритонавира и ритонавира/лопинавира для приема внутрь, а также с капсулами ритонавира.

Налтрексон — блокатор опиатных рецепторов для приема внутрь, применяемый для лечения опиоидной зависимости. Поскольку налтрексон ослабляет удовольствие от приема алкоголя, препарат назначают и при алкоголизме. Некоторые считают, что с помощью налтрексона можно перейти от чрезмерного потребления алкоголя к умеренному, однако систематических исследований не проводилось. Поскольку налтрексон блокирует опиатные рецепторы, его нельзя применять одновременно с наркотическими анальгетиками и опиоидами, используемыми для заместительной терапии. Налтрексон гепатотоксичен, поэтому при заболеваниях печени его следует применять с осторожностью. Сначала препарат назначают в дозе 25 мг/сут внутрь, постепенно повышая ее до 50 мг/сут. Налтрексон особенно показан больным, которые, помимо опиоидной зависимости, страдают и алкоголизмом. В 2006—2007 гг. ожидается выпуск новой формы налтрексона — препарата длительного действия для инъекций, применяемого 1 раз в месяц.

Акампрозат — новое средство для лечения алкоголизма. Клинические испытания показали, что этот препарат увеличивает период воздержания от алкоголя. Хо-

тя механизм действия акампрозата точно не установлен, известно, что препарат взаимодействует с глутаматными рецепторами. А при алкоголизме нарушается функция нескольких медиаторных систем, в том числе глутаматной. Терапевтический эффект заключается в снижении тяги к алкоголю. Акампрозат можно применять при заболеваниях печени; единственное абсолютное противопоказание — тяжелая почечная недостаточность. Начальная и поддерживающая доза — 666 мг 3 раза в сутки; основной побочный эффект — понос. Поскольку препарат нужно принимать 3 раза в сутки, больным бывает трудно соблюдать предписания врача; в этом случае требуется помощь окружающих. Есть отдельные сообщения о применении акампрозата в сочетании с налтрексоном для повышения эффективности лечения алкоголизма за счет использования препаратов с разными механизмами действия.

Поскольку алкогольной зависимости часто сопутствуют другие психические заболевания (аффективные расстройства, тревожность, психозы), следует тщательно наблюдать за больным. При монополярной депрессии необходимы активное лечение антидепрессантами и психотерапия, при биполярных расстройствах — нормотимики (литий, вальпроевая кислота) и атипичные нейролептики (кветиапин, оланзапин, рисперидон и т. д.). Перед началом лечения, а также в случае изменения АРТ необходимо оценить все возможные лекарственные взаимодействия. Тревожные расстройства (такие как паническое расстройство и невроз тревоги) лечат в первую очередь селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам), а также ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин). С антиретровирусными средствами эти препараты практически не взаимодействуют. Бензодиазепины, как правило, таким больным противопоказаны из-за высокого риска злоупотребления и зависимости, а также из-за опасных осложнений, возникающих при передозировке и при одновременном употреблении бензодиазепинов и алкоголя. При тревожных расстройствах, не поддающихся лечению ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, часто назначают типичные и атипичные нейролептики. Атипичные нейролептики, более современные препараты, реже вызывают экстрапирамидные побочные эффекты; для них более характерен синдром множественных метаболических нарушений с увеличением веса и нарушением обмена глюкозы. Лечение психотических расстройств, таких, как шизофрения, шизоаффективный психоз, аффективные расстройства с психотическими проявлениями, выходит за рамки данной главы. Однако при обследовании важно выявлять галлюцинации, бред и расстройства мышления, так как многие больные с психозами злоупотребляют алкоголем (Schuckit, 1997; Cantor-Graae, 2001).

Необходимо регулярно оценивать риск самоубийства, поскольку при пьянстве и алкоголизме этот риск существенно повышен. Больному может потребоваться срочная госпитализация в психиатрическую клинику в целях безопасности, а также для диагностики и лечения. Алкогольный абстинентный синдром часто лечат в психиатрическом отделении стационара (если нет угрожающих жизни осложнений, таких, как алкогольный делирий). После стабилизации состояния больного можно перевести в центр стационарного лечения алкоголизма. В более легких случаях возможно амбулаторное лечение.

Алкогольные поражения печени

Употребление алкоголя сопровождается поражением печени — от бессимптомной жировой дистрофии печени до цирроза и печеночной недостаточности. Считается, что риск тяжелого поражения печени существенно повышается при употреблении алкоголя в больших количествах (> 80 г/сут) в течение 10 лет и дольше (Leibach, 1975), однако даже кратковременное употребление больших количеств алкоголя может стать причиной жировой дистрофии печени и алкогольного гепатита. По меньшей мере у половины сильно пьющих поражение печени не прогрессирует до терминальной стадии, поэтому были исследованы и другие факторы риска. Наиболее важными оказались пол и вирусный гепатит. У женщин алкоголь метаболизируется медленнее. Возможно, именно поэтому алкогольное поражение печени у них возникает чаще и прогрессирует быстрее, чем у мужчин (Gavaler, 1995).

Алкогольное поражение печени часто диагностируют лишь на поздней стадии. Симптомы могут отсутствовать даже в запущенных случаях. Алкогольный гепатит может проявляться лихорадкой, болью в животе, болезненностью печени при пальпации. При циррозе печени появляются признаки портальной гипертензии — спленомегалия, асцит, расширенные извитые подкожные вены, расходящиеся от пупка («голова медузы»), и печеночной недостаточности — покраснение ладоней, гинекомастия, печеночная энцефалопатия. Нарушаются биохимические показатели функции печени; увеличение активности аспартатаминотрансферазы обычно более чем в два раза превосходит увеличение активности аланинаминотрансферазы. При алкогольных поражениях печени часто выявляются гематологические нарушения: лейкоцитоз, макроцитоз и тромбоцитопения.

Алкоголь и вирусный гепатит

Гепатиты В и С широко распространены среди ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков. При ВИЧ-инфекции прогрессирование гепатита С значительно ускоряется и развиваются цирроз печени, печеночная недостаточность и печеночноклеточный рак. Лечение гепатита С сопряжено с трудностями, стоит дорого и к тому же малоэффективно у ВИЧ-инфицированных, особенно при генотипе 1. Поэтому важно знать, какие еще устранимые факторы могут ухудшать течение болезни. К таким факторам относится лишь употребление алкоголя. Воздействовать на другие факторы риска — мужской пол и инфицирование в пожилом возрасте — невозможно (Poynard, 1997).

Употребление алкоголя при гепатите С по меньшей мере: 1) ускоряет прогрессирование фиброза печени и повышает риск цирроза, 2) повышает риск печеночноклеточного рака, 3) снижает эффективность терапии интерфероном. Среди потребителей инъекционных наркотиков, больных гепатитом С, терминальная стадия поражения печени встречалась в 3,6 раза чаще у тех, кто потреблял более 260 г алкоголя в неделю (Thomas et al., 2000). По некоторым данным, даже умеренное потребление алкоголя при гепатите С ускоряет развитие фиброза печени (Pessione, 1998), хотя другие исследователи это не подтверждают (Monto, 2004). Употребление алкоголя значительно повышает риск печеночноклеточного рака при вирусном гепатите. По данным итальянского исследования, среди инфицированных ви-

русом гепатита В у страдающих алкоголизмом относительный риск печеночноклеточного рака составлял 67%, а у непьющих — 11,4% (Donato, 1997). Злоупотребление алкоголем снижает эффективность лечения гепатита С интерфероном α , причем лечение остается неэффективным даже после того, как больной перестает употреблять спиртное (Okazaki, 1994). У ВИЧ-инфицированных есть многие из этих факторов риска. По оценкам исследователей, среднее время развития цирроза печени у больных с числом лимфоцитов CD4 менее 200 мкл^{-1} , ежедневно употребляющих более 50 г алкоголя в сутки, составляет 16 лет, а у сходных по характеристикам больных с числом лимфоцитов CD4 более 200 мкл^{-1} , употребляющих менее 50 г алкоголя в сутки, — 36 лет (Benhamou, 1999). Механизм негативного влияния алкоголя на течение гепатита С точно не известен. Возможно, угнетение клеточного иммунитета приводит к ускорению репликации вируса гепатита С и увеличению числа псевдовидов. Кроме того, алкоголь может подавлять регенерацию клеток печени.

Приложение

Таблица 1. Влияние антиретровирусных средств на метаболизм других препаратов [8]

Группа	Ингибиторы изоферментов цитохрома P450	Индукторы изоферментов цитохрома P450
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Делавирдин ингибирует изофермент 3A4, эфавиренз ингибирует изоферменты 2B6, 3A4 и 3C9/19	Невирапин и эфавиренц индуцируют изофермент 3A4
Ингибиторы протеазы	Ритонавир ингибирует (в порядке ослабления ингибирующего действия) следующие изоферменты: 3A4 > 2D6 > 3C9 > 3C19 >> 2A6 > 2E1. Все остальные ингибиторы протеаз ингибируют изофермент 3A4. Ампренавир ингибирует также изофермент 3C19, а нелфинавир и ритонавир — 2B6. Атазанавир ингибирует глюкуронилтрансферазы	Ритонавир, нелфинавир и типранавир индуцируют глюкуронилтрансферазы. Типранавир индуцирует изоферменты подсемейства 3A. Ритонавир индуцирует изофермент 1A2 и может индуцировать 3A4. В некоторых случаях ампренавир может индуцировать изоферменты подсемейства 3A

Таблица 2. Взаимодействия между антиретровирусными средствами и «клубными» наркотиками [20, 23—25, 27—31, 36—43, 46, 47]

Наркотик	Метаболизм	Предполагаемые и установленные взаимодействия	Возможные последствия	Рекомендации
Амфетамины	С участием изофермента ПД6 [29—31]	Возможно ↑ сывороточной концентрации на фоне приема ритонавира	Артериальная гипертония, гипертермия, эпилептические припадки, аритмия, тахикардия, тахипноэ. Сообщалось о случае смерти, причиной которой могло быть взаимодействием метамфетамина с ритонавиrom/саквинавиром (см. текст)	Избегать сочетания с ритонавиром или начинать с четверти или половины привычной дозы амфетамина
Оксигат натрия	Выделяется в виде CO ₂ с выдыхаемым воздухом; метаболизму при первом прохождении через печень [36, 37]	Возможно ↑ сывороточной концентрации и удлинение эффекта на фоне приема антиретровирусных средств, в особенности ритонавира	Описан случай токсического действия на фоне приема ритонавира/саквинавира [38]. Миоклония, эпилептические припадки, брадикардия, угнетение дыхания, потеря сознания	Употреблять с осторожностью на фоне приема ингибиторов изоферментов цитохрома P450 (таких, как ингибиторы протеазы, делавирдин, эфавиренз). Убедиться в том, что больному известны симптомы отравления оксигатом натрия
Кетамин	С участием изофермента ПВ6 (основной путь), в меньшей степени — П1А, ПС9 [39—42]	Возможно ↑ сывороточной концентрации на фоне приема антиретровирусных средств, в особенности ритонавира, нелфинавира и эфавиренза	Угнетение дыхания, потеря сознания, галлюцинации	Употреблять с осторожностью на фоне приема ингибиторов изоферментов цитохрома P450, особенно ритонавира, нелфинавира и эфавиренза. Убедиться в том, что больному известны симптомы отравления кетаминном
Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД)	Неизвестен [46, 47]	Соблюдать осторожность при одновременном приеме с антиретровирусными средствами	Галлюцинации, возбуждение, психоз, реминисценции	Употреблять с осторожностью на фоне приема ингибиторов изоферментов цитохрома P450 (таких, как ингибиторы протеазы, делавирдин, эфавиренз). Убедиться в том, что больному известны симптомы отравления ЛСД

Таблица 2 (окончание). Взаимодействия между антиретровирусными средствами и «клубными» наркотиками [20, 23—25, 27—31, 36—43, 46, 47]

Наркотик	Метаболизм	Предполагаемые и установленные взаимодействия	Возможные последствия	Рекомендации
Метиллендиоксиметамфетамин (МДМА), или «экстази»	С участием изоферментов ПИ6 (30%), ПИ6, ПИ4 и IA2 [23—25]	Возможно ↑ сывороточной концентрации на фоне приема ингибиторов протеаз и делавирдина	Сообщалось о случае смерти (см. текст) [20]. Гипонатриемия, гипертермия, аритмия, тремор, гиперрефлексия, потливость, эпилептические припадки, тахикардия, рабдомиолиз	Избегать сочетания с ритонавиром или снизить дозу до четверти или половины от обычной, вовремя выявлять признаки интоксикации МДМА. Кроме того, следует пить больше жидкости, не употреблять алкоголь и делать перерывы для отдыха во время танцев
Фенциклидин	С участием изоферментов подсемейства ПИ4 [43], изофермента ПС11 [44]. Ингибирует изофермент ПИ1 [45]	Возможно ↑ сывороточной концентрации на фоне антиретровирусной терапии	Эпилептические припадки, артериальная гипертензия, рабдомиолиз, гипертермия	Употреблять с осторожностью на фоне приема ингибиторов изоферментов цитохрома P450 (таких, как ингибиторы протеазы, делавирдин, эфавиренц). Убедиться в том, что больному известны симптомы отравления фенциклидином

Таблица 3. Взаимодействия между антиретровирусными средствами и метадон

Препарат [ссылка]	Тип исследования	Участники и вмешательство	Характер взаимодействия	Рекомендации
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы				
Делавирдин [70]	Фармакокинетическое	16 добровольцев, не инфицированных ВИЧ и получающих поддерживающую терапию метадон; контрольная группа — 15 добровольцев, не инфицированных ВИЧ. Все участники получали делавирдин, 600 мг 2 раза в сутки в течение 5 сут	Метадон не влиял на фармакокинетику делавирдина и N-делавирдина. Влияние делавирдина на фармакокинетику метадона не изучалось	Делавирдин — ингибитор изофермента $3A4$, поэтому необходимо следить за симптомами опиоидной интоксикации (сужение зрачков, сонливость, ↓ частоты и глубины дыхания, тошнота, рвота, запор, брадикардия, артериальная гипотония)
Эфавиренц [52]	Фармакокинетическое	11 участникам, получавшим поддерживающую терапию метадон в постоянной дозе, назначена антиретровирусная терапия с применением двух ингибиторов обратной транскриптазы и эфавиренза	Эфавиренц ↓ C_{\max} метадона ($p = 0,007$) и ↓ ПФК метадона в среднем на 60%. На 8—10-е сутки приема эфавиренза у 9 из 11 участников развился абстинентный синдром, и дозу метадона пришлось увеличивать с шагом 10 мг до устранения симптомов (в среднем дозу увеличили на 22%)	Выявлять признаки абстинентного синдрома (слезотечение, ринорея, потливость, беспокойство, бессонница, расширение зрачков, гусиная кожа); при необходимости увеличивать дозу метадона
Эфавиренц [54]	Клиническое наблюдение	Большого, принимавшего метадон в дозе 100 мг/сут в течение года, перевели с приема нелфинавира/ламивудина/ставудина на комбинацию, включающую эфавиренз	Через 4 нед после начала приема эфавиренза большой обратился с жалобами на утомляемость, головную боль, холодный пот и дрожь. Сывороточная концентрация R-метадона (активного изомера метадона) до и после начала приема эфавиренза составляла соответственно 168 и 90 нг/мл. Симптомы исчезли после повышения дозы метадона до 180 мг/сут	

Таблица 3 (продолжение). Взаимодействия между антиретровирусными средствами и метадон

Препарат [ссылка]	Тип исследования	Участники и вмешательство	Характер взаимодействия	Рекомендации
Эфавиренц [71]	Клиническое наблюдение	3 ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков, получавшие лечение метадон	Абстинентный синдром развился на 4—7-е сутки приема эфавиренца. Симптомы точную концентрацию метадона определяли у одного участника: на фоне эфавиренца она снизилась на 65% по сравнению с исходной. Дозу метадона потребовалось увеличить на 66—133%	
Невиртапин, затем эфавиренц [55]	Клиническое наблюдение	Большого, получавшего метадон в дозе 40 мг/сут, перевели с зидовудина/ламивудина на ставудин/лданозин/невиртапин, а затем на ставудин/лданозин/эфавиренц	Через 2 сут после перехода на новую схему лечения возникли признаки, характерные для абстинентного синдрома (судороги, тремор, ринорея и др.). Симптомы исчезли после прекращения приема невриапина и появились снова при повторном назначении. Симптомы возобновились после перехода на эфавиренц, несмотря на увеличение дозы метадона до 80 мг/сут. При увеличении дозы симптомы точная концентрация метадона не возрастала	
Невиртапин [53]	Клиническое наблюдение	Большого, получавшего метадон в дозе 80 мг/сут в течение 3 лет, после 1 мес лечения лданозин, ставудин, саквинавиром в твердых желатиновых капсулах и нелфинавиром перевели из-за непереносимости лданозина на ставудин, нелфинавир, саквинавир в мягких желатиновых капсулах и невриапин	Через неделю после начала приема невриапина развился абстинентный синдром (боль во всем теле, тошнота, рвота, бессонница, потливость, страх смерти). В течение 4 нед дозу метадона увеличили до 130 мг/сут, и симптомы исчезли	Выявлять признаки абстинентного синдрома (см. выше) и при необходимости увеличивать дозу метадона

Таблица 3 (продолжение). Взаимодействия между антиретровирусными средствами и метадон

Препарат [ссылка]	Тип исследования	Участники и вмешательство	Характер взаимодействия	Рекомендации
Невиртапин [57]	Ретроспективное исследование историй болезни	7 больных, получавших длительную поддерживающую терапию метадон и начавших лечение невриртапином	Через 4—8 сут после начала приема невриртапина у всех больных возник абстинентный синдром. Концентрацию метадона определяли у 3 больных, и у всех 3 она была ниже терапевтической. Требовалось увеличить дозу метадона и 4 больных решили прекратить лечение невриртапином	
Невиртапин [58]	Клиническое наблюдение	5 больным, получавшим поддерживающую терапию метадон, начата ВААРТ на основе невриртапина	После 6—15 сут лечения невриртапином у 4 из 5 участников возник абстинентный синдром. Два участника прервали ВААРТ, а два других продолжить дозу метадона на 33 и 100%	
Невиртапин [56]	Проспективное исследование	45 потребителей инъекционных наркотиков, получавших поддерживающую терапию метадон, а также невриртапин, диданозин и ламивудин (все препараты — 1 раз в сутки)	30% участников потребовалось увеличить дозу метадона в связи с развитием абстинентного синдрома	
Невиртапин [75]	Фармакокинетическое исследование	8 участников, ежедневно получавших метадон в постоянной дозе, начали ВААРТ на основе невриртапина	Невриртапин ↓ ПФК метадона в среднем на 50%. Через 8—10 сут после начала приема невриртапина у 6 из 8 участников возник абстинентный синдром. Этим больным дозу метадона увеличивали с шагом 10 мг (в среднем на 16%)	

Таблица 3 (продолжение). Взаимодействия между антиретровирусными средствами и метадон

Препарат [ссылка]	Тип исследования	Участники и вмешательство	Характер взаимодействия	Рекомендации
Невиртапин [167]	Фармакокинетическое исследование	24 участника, принимавших метадон в постоянной дозе, начали антиретровирусную терапию на основе невинирапина. До начала антиретровирусной терапии и спустя 28 сут оценивали фармакокинетические параметры в течение 12 ч	Невиртапин ↓ ПФК метадона в среднем на 40%; за время исследования дозу метадона в среднем увеличили на 24% (от 0 до 80%)	
Ингибиторы протеазы				
Ампренавир (+ абакавир) [168]	Фармакокинетическое исследование	У 5 участников, получавших поддерживающую терапию метадон, измеряли сывороточную концентрацию метадона до и после 14-дневного приема абакавира и ампренавира	Сывороточная концентрация метадона снизилась в среднем на 35% (от 28 до 87%; $p = 0,043$). Два участника несколько раз жаловались на тошноту по утрам перед приемом метадона, что могло быть следствием абстинентного синдрома	
Ампренавир [169]	Перспективное исследование фармакокинетического исследования	19 участников, не инфицированных ВИЧ и получавших поддерживающую терапию метадон в течение не менее 30 сут	Через 10 сут после начала приема ампренавира в дозе 1200 мг 2 раза в сутки отмечено ухудшение всасывания ампренавира, уменьшение ПФК активного изомера метадона на 13%, уменьшение $C_{\text{мин}}$ активного изомера метадона на 21%. ПФК и $C_{\text{мин}}$ неактивного изомера уменьшились соответственно на 40 и 52%. Абстинентного синдрома не наблюдалось, дозу метадона не повышали. По сравнению со случайно подобраным историческим контролем ПФК, $C_{\text{макс}}$ и $C_{\text{мин}}$ ампренавира уменьшились на 30, 27 и 25% соответственно. Клиническое значение результатов не ясно	На фоне лечения ампренавиром повышения дозы метадона не требуется. Необходимо следить за эффективностью ампренавира

Таблица 3 (продолжение). Взаимодействия между антиретровирусными средствами и метадонном

Препарат [ссылка]	Тип исследования	Участники и вмешательство	Характер взаимодействия	Рекомендации
Индинавир [76]	Фармакокинетическое исследование	12 ВИЧ-инфицированным, получавшим метадон в дозе 20—60 мг/сут, назначен индинавир, 800 мг внутрь каждые 8 ч	Индинавир не влиял на ПФК метадона (по сравнению с историческим контролем). Метадон не влиял на ПФК индинавира, но повышал C_{\min} индинавира на 50—100% и снижал C_{\max} индинавира на 16—36% (по сравнению с историческим контролем)	По-видимому, эта комбинация безопасна
Индинавир, ритонавир, саквинавир [65]	Клинические наблюдения	У 10 участников, получавших поддерживающую терапию метадонном, сыровороточную концентрацию метадона определяли до начала исследования и не менее чем через 1 нед после добавления ингибитора протеаз к двум ингибиторам обратной транскриптазы	Концентрация метадона не изменилась у 6 участников, получавших индинавир, и у 1 участника, получавшего саквинавир; стационарная концентрация метадона уменьшилась на 40—50% у 1 участника, получавшего ритонавир, и у 2 участников, получавших нелфинавир	На фоне нелфинавира и ритонавира возможен абстинентный синдром (см. выше); при необходимости следует увеличить дозу метадона
Лопинавир/ритонавир [171]	Фармакокинетическое исследование	11 элоровых добровольцев получили однократно метадон в дозе 5 мг. Сыровороточную концентрацию метадона измеряли до и после 10-дневного применения комбинации лопинавира (400 мг 2 раза в сутки) и ритонавира (100 мг 2 раза в сутки)	Комбинация лопинавира и ритонавира снижает ПФК и C_{\max} метадона на 47%	Уменьшение концентрации метадона не всегда сопровождалось абстинентным синдромом; возможно, сочетание лопинавира и ритонавира способствует стереоспецифичной индукции метаболизма метадона, в результате чего концентрация неактивного S-изомера уменьшается в большей степени, чем концентрация активного R-изомера. При применении комбинации лопинавира и ритонавира увеличение дозы метадона обычно не требуется, однако рекомендуется все же следить за признаками абстинентного синдрома (см. выше)

Таблица 3 (продолжение). Взаимодействия между антиретровирусными средствами и метадон

Препарат [ссылка]	Тип исследования	Участники и вмешательство	Характер взаимодействия	Рекомендации
Лопинавир/ритонавир в сравнении с ритонавиром [172]	Фармакокинетическое исследование	В двух параллельных фармакокинетических исследованиях здоровые добровольцы, принимавшие метадон в постоянной дозе, в течение 7 сут подряд получали либо лопинавир/ритонавир в дозе 400/100 мг 2 раза в сутки, либо ритонавир в дозе 100 мг 2 раза в сутки	В присутствии лопинавира/ритонавира ПФК метадона уменьшилась на 26%, а C_{\max} и $C_{\text{мин}}$ уменьшились на 28%, что сопровождалось развитием абстинентного синдрома. В присутствии одного ритонавира фармакокинетика метадона не менялась	
Лопинавир/ритонавир [173]	Фармакокинетическое исследование	8 ВИЧ-инфицированным, получавшим поддерживающую терапию метадон (80 мг/сут, диапазон 40—100 мг/сут), назначали лопинавир/ритонавир + 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы	После 14 сут приема лопинавира/ритонавира ПФК _{0-24ч} метадона уменьшилась на 36%. Однако ни у кого из участников не развился абстинентный синдром и никому не потребовалось увеличить дозу метадона	
Лопинавир/ритонавир [174]	Обсервационное исследование	20 ВИЧ-инфицированным, получавшим метадон дольше 1 мес, назначали ВААРТ, включавшую лопинавир/ритонавир. Ежедневно в течение 28 сут оценивали признаки абстинентного синдрома и необходимость повышения дозы метадона. Медиана дозы метадона в начале исследования 95 мг/сут (от 40 до 130 мг/сут). Двое участников выбыли из исследования	За время наблюдения ни у одного из 18 включенных в анализ участников не возникло абстинентного синдрома, и никому не потребовалось повысить дозу метадона	
Нелфинавир [60]	Перспективное фармакокинетическое исследование	14 участникам, получавшим метадон в постоянной дозе в течение не менее 1 мес, назначали нелфинавир 1250 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 8 сут	Сывороточные концентрации <i>D</i> -метадона и <i>L</i> -метадона снизились на 47 и 39% соответственно. Ни у одного из участников не возник абстинентный синдром, повышения дозы метадона не потребовалось	Снижение сывороточной концентрации метадона не всегда сопровождается абстинентным синдромом. Нужно внимательно наблюдать за больным и при необходимости увеличивать дозу метадона

Таблица 3 (продолжение). Взаимодействия между антиретровирусными средствами и метадон

Препарат [ссылка]	Тип исследования	Участники и вмешательство	Характер взаимодействия	Рекомендации
Нелфинавир [63]	Ретроспективное клиническое наблюдение	75 участников, получавших метадон в постоянной дозе, начали прием нелфинавира	2 из 75 участников потребовалось большое повышение дозы метадона (на 10 мг/сут). Других последствий взаимодействия нелфинавира и метадона не отмечено	
Нелфинавир [64]	Клиническое наблюдение	Больному, принимавшему метадон в дозе 100 мг/сут, назначен индинавир и зальцитабин, позднее добавлены ставудин и нелфинавир	В течение 6 нед после изменения терапии у больного развился абстинентный синдром, который усиливался на протяжении 3 мес. Дозу метадона повышали каждые 1—2 нед, концентрация метадона оставалась ниже терапевтической до тех пор, пока доза не была увеличена до 285 мг/сут	
Нелфинавир [72]	Фармакокинетическое исследование	16 добровольцам, не инфицированным ВИЧ, принимавшим метадон в постоянной дозе в течение 4 нед, и контрольной группе из 13 человек назначали нелфинавир в дозе 1250 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 сут	Отмечено незначительное повышение медианы $C_{\text{мин}}$ нелфинавира на фоне метадона. В основной группе $\text{ПФК}_{0-12 \text{ ч}}$ метаболита M8 на 53% ниже, чем в контрольной группе	
Нелфинавир	Многоцентровое ретроспективное	32 участника, принимавших метадон в постоянной дозе, получали ВААРТ на основе нелфинавира; 84% из них инфицированы также вирусом гепатита С	17% участников потребовалось увеличение дозы метадона (в среднем на 26 мг/сут); в остальном лечении переносилось хорошо	

Таблица 3 (продолжение). Взаимодействия между антиретровирусными средствами и метадонном

Препарат [ссылка]	Тип исследования	Участники и вмешательство	Характер взаимодействия	Рекомендации
Ритонавир/саквинавир [59]	Клиническое наблюдение	Большого, получавшего метадон в дозе 90 мг/сут в течение 2 лет, перевели с индинавира/ламивудина/зидовудина на ритонавир/саквинавир/ставудин в связи с неэффективностью лечения	Через неделю после начала приема ритонавира большой госпитализирован в связи с дрожью, обильным потоотделением, нарушением зрения, беспокойством и артериальной гипотонией. Концентрация метадона в плазме на момент госпитализации — 210 нг/мл (в пределах терапевтического диапазона, но до начала лечения ритонавиром ее не определяли). Дозу метадона постепенно увеличили до 130 мг/сут	Нужно следить за признаками абстинентного синдрома (см. выше) и при необходимости увеличивать дозу метадона
Ритонавир/саквинавир [175]	Фармакокинетическое исследование	12 добровольцев, не инфицированных ВИЧ, получавших метадон в постоянной дозе, обследованы до и после 14-дневного приема саквинавира/ритонавира в дозе 1600мг/100мг 1 раз в сутки	Обнаружены клинически незначимые изменения уровня несвязанного метадона. У 83% участников $C_{мин}$ саквинавира превышала $ЭК_{50}$ (концентрацию, при которой эффект препарата составляет 50% от максимального)	
Ритонавир/саквинавир [61]	Фармакокинетическое исследование	12 участникам, получавшим метадон в постоянной дозе не менее 2 нед, назначили ритонавир/саквинавир. Фармакокинетику метадона исследовали до начала антиретровирусной терапии и спустя 15 сут	ПФК S-метадона уменьшилась на 40%, а ПФК R-метадона — на 32%. Однако ПФК свободного метадона изменилась незначительно. Признаков абстинентного синдрома не наблюдалось	

Таблица 3 (продолжение). Взаимодействия между антиретровирусными средствами и метадонном

Препарат [ссылка]	Тип исследования	Участники и вмешательство	Характер взаимодействия	Рекомендации
Ритонавир/саквинавир [78]	Ретроспективное исследование	18 ВИЧ-инфицированных, начавших прием ритонавира (100 мг) и саквинавира в мягких желатиновых капсулах (1600 мг) 1 раз в сутки; 5 ВИЧ-инфицированных, начавших прием ритонавира (200 мг) и индинавира (1200 мг) 1 раз в сутки. Все больные получили метадон, у 19 выявлен сопутствующий гепатит С	Ни одному из участников коррекция дозы метадона не потребовалась	
Типранавир [176]			Сывороточная концентрация метадона снизилась на 50%	На фоне ритонавира в дозе 200 мг и типранавира может потребоваться увеличение дозы метадона
Ингибиторы обратной транскриптазы				
Абакавир [69]	Фармакокинетическое исследование	19 участникам в течение 14 сут подобрали дозу метадона (> 40 мг/сут). С 15-х по 28-е сутки участники получили метадон и абакавир	Абакавир несколько повышал клиренс метадона; статистически значимых изменений C_{\max} , $T_{1/2}$ и почечного клиренса метадона не отмечено. Метадон несколько уменьшает скорость (но не степень) всасывания абакавира	По-видимому, одновременный прием метадона и абакавира безопасен
Диланозин в таблетках с буферными компонентами, ставудин [66]	Фармакокинетическое исследование	Основная группа — 17 участников, получавших поддерживающую терапию метадонном; контрольная группа — 10 участников. У всех участников изучали фармакокинетику диланозина и ставудина	ПФК ставудина уменьшилась на 23%, ПФК диланозина — на 57%, в основном из-за уменьшения биодоступности	Для рекомендаций по коррекции доз данных недостаточно. Необходимо следить за эффективностью антиретровирусной терапии

Таблица 3 (продолжение). Взаимодействия между антиретровирусными средствами и метадонном

Препарат [ссылка]	Тип исследования	Участники и вмешательство	Характер взаимодействия	Рекомендации
Диданозин в капсулах с замедленным высвобождением действующего вещества [81]	Фармакокинетическое перекрестное исследование	17 участникам, не инфицированным ВИЧ и получавшим метадон в постоянной дозе, назначали диданозин в капсулах или в таблетках. Оценивали фармакокинетические параметры (в течение 24 ч). Результаты сравнивали с историческим контролем (не принимали метадон)	Диданозин в таблетках с буферными компонентами: в присутствии метадона наблюдалась тенденция к уменьшению ПФК диданозина. Диданозин в капсулах с замедленным высвобождением действующего вещества: ПФК диданозина сравнима с таковой в контрольной группе	Одновременное применение диданозина в капсулах и метадона, по-видимому, безопасно, корректировка дозы не требуется
Тенофовир [177]	Фармакокинетическое исследование	13 участников, не инфицированных ВИЧ и принимавших метадон в постоянной дозе, получали в течение 14 сут тенофовир (300 мг/сут). Фармакокинетику метадона и его R- и S-изомеров оценивали до лечения и на 14-е сутки лечения. В эти же сроки оценивали выраженность абстинентного синдрома по специальной шкале и измеряли диаметр зрачков	Тенофовир не влиял на фармакокинетику метадона, а также его R- и S-изомеров. Признаков оплоидной интоксикации или абстинентного синдрома не обнаружено	Тенофовир не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику метадона. Одновременное применение этих препаратов безопасно
Зидовудин [67]	Фармакокинетическое исследование	14 ВИЧ-инфицированных, получавших метадон не менее 6 мес, и 5 участников из контрольной группы назначали прием зидовудина в дозе 200 мг внутрь каждые 4 ч	ПФК зидовудина увеличилась на 43% по сравнению с контрольной группой. Зидовудин не влиял на фармакокинетику метадона	Нужно следить за побочными эффектами зидовудина (тошнота, рвота, угнетение кроветворения). Другие препараты, применяемые в качестве заместительной терапии при лечении наркозависимости (такие, как левометазил, бупренорфин, налтрексон), существенно не влияют на фармакокинетику зидовудина [178]

Таблица 3 (окончание). Взаимодействия между антиретровирусными средствами и метадонном

Препарат [ссылка]	Тип исследования	Участники и вмешательство	Характер взаимодействия	Рекомендации
Зидовудин [68]	Исследование фармакокинетики у отдельных больных	8 госпитализированным больным часто лечение метадонном. Фармакокинетику зидовудина (при приеме внутрь и в/в введении) определяли до начала лечения метадонном, после купирования метадонном острых проявлений, а также после 2 мес ежедневного приема метадона	ПФК зидовудина возросла на 41% на этапе купирования острых симптомов и на 29% на этапе длительного лечения	

ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия, ПФК — площадь под фармакокинетической кривой, C_{\max} — максимальная сывороточная концентрация, C_{\min} — минимальная сывороточная концентрация, $T_{1/2}$ — период полувыведения.

Таблица 4. Предполагаемые и установленные взаимодействия между широко применяемыми опиоидами и антиретровирусными препаратами [96, 98, 108—113, 118, 179—182]

Препарат	Метаболизм	Предполагаемые и установленные взаимодействия	Последствия	Рекомендации
Бупренорфин	При участии изоферментов P4A4 и P3C8 цитохрома P450 образуются соответственно 65 и 30% норбупренорфина. Бупренорфин и норбупренорфин могут ингибировать изоферменты P2D6 и P3A4 , но при использовании препарата в обычных дозах ингибирование не имеет клинического значения	↓ метаболизма бупренорфина: исследование <i>in vitro</i> подтверждают возможность существенного подавления метаболизма бупренорфина на фоне приема ритонавира и индинавира [90]. Сообщалось о 3 больных, получавших атазанавир (300 мг) и ритонавир (100 мг), у которых возникли симптомы опиоидной интоксикации после начала терапии бупренорфином в дозе 8—14 мг/сут. Во всех случаях состояние улучшилось после снижения дозы бупренорфина до 8 мг 1 раз в сутки или через день. Предполагаемый механизм взаимодействия — ингибирование изофермента P3A4 атазанавиром или ритонавиром либо ингибирование атазанавиром образования глюкуро-нидов	Возможна опиоидная интоксикация	Тщательно следить за признаками опиоидной интоксикации. До получения более точных данных рекомендуется начинать лечение бупренорфином с низкой дозы и увеличивать ее медленно [91]
		↑ метаболизма бупренорфина индукторами изофермента P3A4 , такими, как неврирапин, эфавиренз или типранавир. В исследовании участвовали 15 больных с опиоидной зависимостью, не инфицированных ВИЧ и получавших длительное лечение бупренорфином. Дозирование эфавиренца в дозе 600 мг/сут в течение 15 сут привело к уменьшению ПФК бупренорфина на 50% [92]. Абстинентного синдрома не наблюдалось	Возможен опиоидный абстинентный синдром	Следить за признаками абстинентного синдрома

Таблица 4 (продолжение). Предполагаемые и установленные взаимодействия между широко применяемыми опиоидами и антиретровирусными препаратами [96, 98, 108—113, 118, 179—182]

Препарат	Метаболизм	Предполагаемые и установленные взаимодействия	Последствия	Рекомендации
Кодеин	Три пути метаболизма: 1) конъюгация с глюкуроновой кислотой до кодин-6-глюкуронида под действием изоферментов глюкуронидаз 2B7 и 2B4 (70—80 %); 2) N-деметилирование до норкодеина под действием изофермента 3A4 цитохрома P450 (< 10%); 3) O-деметилирование до морфина под действием изофермента 2D6 цитохрома P450 (< 10%) [108—112, 179]	↓ сывороточной концентрации морфина: ингибирование изофермента 2D6 цитохрома P450, индукция изофермента 3A4 цитохрома P450 или индукция изофермента 2B7 глюкуронидазы (для изофермента 2D6 цитохрома P450 остается меньше субстрата). ↑ сывороточной концентрации морфина: ингибирование изофермента 3A4 цитохрома P450 (следовательно, больше субстрата метаболизируется с участием изофермента 2D6 цитохрома P450)	Абстинентный синдром, ослабление обезболяющего действия. Опиоидная интоксикация	Следить за признаками абстинентного синдрома (см. ниже). Оценивать обезболяющий эффект. Следить за признаками опиоидной интоксикации (сужение зрачков, сонливость, уменьшение частоты и глубины дыхания, тошнота, рвота, запор, артериальная гипотензия, брадикардия)
Петидин	Два пути метаболизма: 1) гидролиз до меперидиновой кислоты при участии карбоксилэстераз печени; 2) деметилирование до нормеперидина при участии изоферментов цитохрома P450 (3A4 > 3A11) [181]	В неслепом исследовании у 8 добровольцев, получавших петидин в дозе 50 мг, через 10 сут после добавления ритонавира ПФК петидина ↓ на 67%, а ПФК нормеперидина ↑ на 47% [96]	Возможны абстинентный синдром, ослабление обезболяющего действия. Возможно также повышение риска судорожных приступов вследствие накопления нормеперидина	Следить за признаками абстинентного синдрома (слезотечение, ринорея, потливость, беспокойство, бессонница, расширение зрачков, гусиная кожа). Оценивать обезболяющий эффект. Во избежание нейротоксичности избегать комбинации ритонавира и петидина при почечной недостаточности, а также у больных, постоянно принимающих петидин для обезболивания или в немедицинских целях

Таблица 4 (продолжение). Предполагаемые и установленные взаимодействия между широко применяемыми опиоидами и антиретровирусными препаратами [96, 98, 108—113, 118, 179—182]

Препарат	Метаболизм	Предполагаемые и установленные взаимодействия	Последствия	Рекомендации
Морфин	Конъюгация с глюкуроновой кислотой с образованием морфин-6-глюкуронида (при участии изофермента 2В7 глюкуронилтрансферазы) и морфин-3-глюкуронида (при участии изоферментов 1А3 и 1А8) [98, 118, 180]	Индукция изофермента 2В7: ↓ свороточной концентрации морфина, ↑ свороточной концентрации фармакологически активного морфин-6-глюкуронида	Возможна опиоидная интоксикация вследствие ↑ образования морфин-6-глюкуронида	Следить за признаками опиоидной интоксикации (см. выше)
Гидрокодон	Метаболизируется до гидроморфона при участии изофермента ПД6 цитохрома Р450 и до норгидрокодона при участии изофермента П3А4	↓ свороточной концентрации гидроморфона: ингибирование изофермента ПД6, индукция изофермента П3А4 (меньше субстрата для ПД6). ↑ свороточной концентрации гидроморфона: ингибирование изофермента П3А4 (метаболизм по пути, опосредованному изоферментом ПД6)	Возможны абстинентный синдром и ослабление обезболивающего действия, хотя вклад гидроморфона в обезболивающий эффект недостаточно изучен. Возможна опиоидная интоксикация	Следить за признаками абстинентного синдрома (см. выше). Оценивать обезболивающий эффект. Следить за признаками опиоидной интоксикации (см. выше)
Оксикодон	Три пути метаболизма: 1) при участии изофермента ПД6 цитохрома Р450 с образованием оксиморфона; 2) при участии изофермента П3А4 цитохрома Р450 с образованием нороксикодона; 3) при участии кеторедуктазы [113]	↓ уровня оксиморфона: ингибирование изофермента ПД6, индукция изофермента П3А4 (меньше субстрата для ПД6). ↑ уровня оксиморфона: ингибирование изофермента П3А4 (метаболизм по пути, опосредованному изоферментом ПД6)	Возможны абстинентный синдром и ослабление обезболивающего действия, хотя снижение концентрации оксиморфона, судя по всему, не влияет на выраженность терапевтического эффекта оксикодона. Возможна опиоидная интоксикация	Следить за признаками абстинентного синдрома (см. выше). Оценивать обезболивающий эффект. Следить за признаками опиоидной интоксикации (см. выше)

Таблица 5. Взаимодействия между антиретровирусными препаратами и бензодиазепинами [137—141]

Ссылка	Тип исследования	Участники	Характер взаимодействия	Рекомендации
Алпразолам Fuye et al., 1997 [137]	Фармакокинетику алпразолама в дозе 1 мг оценивали до начала лечения ритонавиром и после 12 сут лечения ритонавиром в возрастной дозе	Здоровые добровольцы	ПФК алпразолама ↓ на 12%. Ритонавир не оказывал клинически значимого влияния на эффекты алпразолама. По-видимому, ритонавир увеличивает продолжительность седативного действия	<i>При краткосрочном применении в сочетании с ритонавиром и, возможно, другими ингибиторами протеаз, а также с делавирдином:</i> следить за побочными эффектами алпразолама (сонливость, головокружение, атаксия, угнетение дыхания)
Greenblatt et al., 2000 [138]	Двойное слепое рандомизированное двухэтапное перекрестное испытание фармакокинетики алпразолама в дозе 1 мг в сочетании с ритонавиром или плацебо	10 здоровых добровольцев	$T_{1/2}$ алпразолама ↑ в среднем с 13 до 30 ч ($p < 0,005$). На фоне ритонавира клиренс алпразолама ↓ на 41% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Ритонавир усиливает эффекты, связанные со стимулирующей бензодиазепиновых рецепторов, таковые, как сонливость и заторможенность	<i>При длительном применении в сочетании с ритонавиром:</i> следить за признаками синдрома отмены алпразолама (беспокойство, дисфория, тошнота, подергивания мышц, бессонница, паранойя, судороги). Возможно ослабление седативного действия
Мидазолам Palkama et al., 1999 [139]	Рандомизированное двойное слепое перекрестное испытание. Участники получили саквинавир в мягких желатиновых капсулах (1200 мг) или плацебо 3 раза в сутки в течение 5 сут. На 3-и сутки участники получили мидазолам в дозе 7,5 мг внутрь или 0,05 мг/кг в/в в течение 2 мин, на 5-е сутки вторую дозу мидазолама; способ введения при этом чередовался	12 здоровых добровольцев	Прием мидазолама внутрь: саквинавир ↑ C_{max} в 2,3 раза ($p < 0,001$), ↑ ПФК в 5 раз ($p < 0,01$), ↑ $T_{1/2}$ с 4,3 до 10,9 ч ($p < 0,01$) и ↑ биодоступность с 41 до 90% ($p < 0,001$). Седативный эффект мидазолама значительно усилился. В/в введение мидазолама: саквинавир ↓ клиренс на 56% ($p < 0,001$) и ↑ $T_{1/2}$ с 4,1 до 9,5 ч ($p < 0,001$). Авторы предлагают уменьшать начальную дозу мидазолама при в/в инфузии на 50%, а затем осторожно увеличивать	Мидазолам не следует назначать одновременно с ингибиторами протеаз, делавирдином и эфавирензом. Если такие комбинации все же используют, следует уменьшить дозу на 50%, а затем постепенно повышать, следя за побочным действием (чрезмерный седативный эффект, угнетение дыхания, артериальная гипотония)

Таблица 5 (окончание). Взаимодействия между антиретровирусными препаратами и бензодиазепинами [137—141]

Ссылка	Тип исследования	Участники	Характер взаимодействия	Рекомендации
Mengü et al., 1997 [140]	Клиническое наблюдение. Больному вводили мидазолам в/в в дозе 5 мг в связи с бронхоскопией; нежелательных эффектов не отмечено. Через 8 нед больному еще раз ввели мидазолам в/в в дозе 5 мг в связи с биопсией костного мозга. В период между первой и второй дозами была начала ВААРТ на основе саквинавира в твердых желатиновых капсулах	32-летний больной СПИДом	После второй дозы больной не смог самостоятельно проснуться из-за чрезмерного седативного эффекта, возможно, обусловленного взаимодействием с саквинавиром. Потребовалось применить флумазенил	
Триазолам				
Greenblatt et al., 2000 [141]	Двойное слепое рандомизированное перекрестное испытание фармакокинетики триазолама в дозе 0,125 мг при одновременном приёме с ритонавиром или плацебо	6 здоровых добровольцев	Ритонавир ↑ $T_{1/2}$ триазолама с 3 до 41 ч ($p < 0,005$) и ↓ клиренс триазолама до 4% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,005$). Ритонавир усиливал седативный эффект и затормозил	Избегать одновременного применения триазолама с ингибиторами протеаз, делавирдином и эфавирензом

ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия, ПФК — площадь под фармакокинетической кривой, $C_{\text{макс}}$ — максимальная сувороточная концентрация, $T_{1/2}$ — период полувыведения.

4. Этика, клинические исследования и потребители наркотиков

Первый шаг к изучению течения болезни и эффективности медикаментозной терапии у людей, относящихся к уязвимым группам населения, прост: включить эти группы в клинические исследования.

На сегодняшний день достоверная информация о воздействии выпускаемых антиретровирусных средств на потребителей наркотиков зачастую отсутствует. Между тем эти люди составляют значительную долю тех, кто будет принимать исследуемые сегодня препараты.

Клинические испытания и активные потребители наркотиков: нерешенные проблемы

Константин Леженцев, Мауро Гварньери и Дэниел Реймонд*

В большинстве клинических испытаний принято руководствоваться этическими принципами, которые призваны гарантировать участникам защиту от эксплуатации, принуждения и других форм причинения вреда. Любое клиническое испытание сопряжено с некоторым риском для тех, кто в нем участвует. Этика исследований требует соблюдать определенный баланс между риском и пользой, дабы не подвергать здоровье и безопасность испытуемого неоправданному риску. Толкование этих требований вылилось в стандарты и правила, ограничивающие или не поощряющие привлечение к исследованиям тех групп населения, которые считаются уязвимыми для эксплуатации или в отношении которых может быть нарушен принцип «не навреди». К таким группам относятся, в частности, заключенные и беременные.

Сегодня защита испытуемых по-прежнему имеет важное значение, однако требование полностью исключить участие уязвимых групп населения из медицинских

*Константин Леженцев — консультант по лечению ВИЧ-инфекции у потребителей инъекционных наркотиков, Киев, Украина.

Мауро Гварньери — председатель совета Всемирной сети людей, живущих с ВИЧ/СПИДом.

Дэниел Реймонд — директор по вопросам политики, Коалиция по снижению вреда.

исследований постепенно утрачивает остроту. Все больше исследователей и юристов считают, что подобное исключение само по себе может принести вред, сведя актуальность и достоверность результатов исследования к очень узкой «идеальной» выборке. По мнению этих специалистов, ограничение исследований «идеальными» выборками не позволяет понять особенности прогрессирования и клинических проявлений болезни у лиц, относящимся к уязвимым группам, а также оценить относительную безопасность и эффективность лечения у данной категории больных.

Критерии исключения, применяемые в клинических исследованиях ВИЧ-инфекции, зачастую делают выборку испытуемых нерепрезентативной. Так, недавно две крупные американские исследовательские организации — Группа по клиническим исследованиям СПИДа у взрослых (Adult AIDS Clinical Trials Group, AACTG) и Общественные программы по клиническим исследованиям СПИДа (Community Programs for Clinical Research on AIDS, CPCRA) — проверили, соответствует ли группа участниц независимого Межведомственного исследования ВИЧ-инфекции у женщин (Women's Interagency HIV Study, WIHS) критериям включения в исследования AACTG и CPCRA. Оказалось, что в среднем по меньшей мере 42% испытуемых из этой группы не были бы допущены к участию в исследованиях AACTG и CPCRA [1]. Учитывались только объективные критерии исключения; определить влияние критериев, опирающихся на субъективное мнение исследователя, не представлялось возможным. Ниже приведены примеры таких субъективных критериев, взятые из протоколов AACTG и CPCRA:

- лица, которые, по мнению исследователя, вряд ли будут соблюдать схему приема изучаемых препаратов и график медицинского наблюдения, а также те, кто, скорее всего, регулярно употребляют наркотики или алкоголь;
- возможные алкоголизм или наркозависимость, препятствующие соблюдению схемы лечения, — на усмотрение местного исследователя;
- неспособность (по мнению врача) соблюдать схему лечения.

Сделать первый шаг к изучению прогрессирования болезни и к оценке реакции на лечение у лиц, относящихся к уязвимым группам населения, просто: включить эти группы в клинические испытания. Сложнее сделать такую выборку репрезентативной. Конечная цель исследования — обеспечить безопасность и эффективность лечения в тех группах больных, для которых и предназначены изучаемые препараты. Однако объективные и субъективные критерии исключения зачастую мешают получить обоснованные данные об особенностях течения болезни и об относительных безопасности и эффективности лечения у лиц, относящихся к уязвимым группам населения.

Так сложилось, что в клинических исследованиях ВИЧ-инфекции потребители наркотиков и другие изгои общества оказались представлены в недостаточной мере или вовсе не представлены. Это ограничивает достоверность сведений о сравнительной безопасности и эффективности антиретровирусных средств и препятствует разработке оптимальных методов лечения ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков. Кроме того, отказ включать эту категорию больных в клинические ис-

пытания закрепляет сложившиеся предрассудки, которыми оправдывают регламентируемый правилами или фактический отказ потребителям наркотиков в доступе к антиретровирусной терапии.

В докладе Канадской сети по правовым аспектам ВИЧ/СПИДа за 1999 г. «Употребление инъекционных наркотиков и ВИЧ/СПИД: правовые и этические проблемы» [2] отмечается:

...систематическое исключение активных потребителей наркотиков из клинических испытаний равносильно отказу от получения необходимой информации для правильного лечения тех, кто зачастую больше всех нуждается в помощи... Поэтому с этической точки зрения неправомерно исключать этих людей из исследований, которые могут прояснить, требуется ли корректировать тактику лечения ВИЧ-инфекции у потребителей наркотиков по сравнению с больными, не употребляющими эти вещества.

Несмотря на высокую распространенность ВИЧ-инфекции среди потребителей наркотиков, эта категория лиц по-прежнему в значительной мере отстранена от клинических испытаний, особенно тех, которые касаются антиретровирусной терапии. По словам Джеральда Фридланда, в большинстве крупных североамериканских и европейских исследований потребители наркотиков представлены непропорционально. Это относится и к исследованиям, проводимым ААСТГ и СРСРА [3]. В результате компании начинают выпускать антиретровирусные средства, не имея достоверной информации об особенностях действия препаратов у потребителей наркотиков. Между тем эти люди составляют значительную долю тех, кто будет принимать исследуемые сегодня препараты. В частности, недостаточно изучены такие важные для клинической практики вопросы, как фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия между антиретровирусными средствами и наркотиками, осложнения антиретровирусной терапии, профилактика оппортунистических инфекций, взаимодействие антиретровирусных средств с метадоном и бупренорфином, а также особенности течения ВИЧ-инфекции у потребителей наркотиков.

Попытки выявить различия в прогрессировании ВИЧ-инфекции, частоте осложнений и летальных исходов и эффективности высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) у ВИЧ-инфицированных, употребляющих и не употребляющих наркотики, дали разнородные и нередко противоречивые результаты - отчасти это объясняется методологическими проблемами и воздействием неучтенных факторов [4]. Среди ВИЧ-инфицированных, употребляющих или ранее употреблявших наркотики, нередко повышена смертность, не связанная с ВИЧ-инфекцией: от передозировки наркотиков, бактериальных инфекций (в частности, пневмонии), в результате насилия. Часто встречающиеся у таких больных сопутствующие заболевания, особенно гепатит С и психические расстройства, пагубно отражаются на здоровье и выживаемости и ухудшают результаты антиретровирусной терапии, снижая переносимость ВААРТ и приверженность лечению.

По данным ряда исследований, вирусологический и иммунный ответ на ВААРТ у потребителей инъекционных наркотиков слабее, однако другие исследования

показывают, что при правильном лечении и соответствующей поддержке такие больные, безусловно, получают пользу от антиретровирусной терапии и способны соблюдать схему лечения не хуже других пациентов. Различия в результатах лечения ВИЧ-инфекции и частоте летальных исходов могут в значительной мере объясняться неравенством доступа к медицинскому обслуживанию, связанным с социальными предрассудками, дискриминацией, плохими жилищными условиями или пребыванием в исправительных учреждениях. В свою очередь, рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции у потребителей инъекционных наркотиков должны предусматривать помощь в соблюдении врачебных назначений, заместительную терапию опиоидами, выявление и лечение психических расстройств, профилактику передозировки наркотиков, выявление и лечение гепатита С. В одном крупном американском исследовании, где сравнивали смертность среди потребителей наркотиков, инфицированных и не инфицированных ВИЧ, подчеркивалось, что адаптация методов лечения ВИЧ-инфекции к потребителям наркотиков позволит решить более широкий круг медицинских проблем [5]. При этом отмечалось, что если у ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков ВААРТ начинать при числе лимфоцитов CD4 выше 350 мкл^{-1} , то уровень смертности оказывается сопоставимым с уровнем смертности среди потребителей наркотиков, не инфицированных ВИЧ. Назначение ВААРТ на раннем этапе, когда количество лимфоцитов CD4 превышает рекомендуемое значение, приводило к существенному снижению смертности, не связанной с ВИЧ-инфекцией, особенно смертности от передозировки наркотиков и от вирусных и бактериальных инфекций. Начинать ВААРТ раньше предлагается также больным с сопутствующим гепатитом С, которые составляют до 90% ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков [6]. Подобные данные — убедительный аргумент в пользу более широкого привлечения потребителей наркотиков к участию в клинических исследованиях ВИЧ-инфекции, что позволит точнее определить относительные пользу и вред лечения у этой категории больных.

В 2001 г. на XV Международной конференции по СПИДу прозвучало заявление руководителей конференции по поводу употребления инъекционных наркотиков и распространения ВИЧ/СПИДа [7], содержащее призыв к регулирующим органам потребовать от фармацевтических компаний и других организаций проведения клинических испытаний с участием активных потребителей наркотиков. Аналогичное требование было выдвинуто в ходе широкомасштабной международной кампании, повлекшей за собой включение метадона и бупренорфина в утвержденный ВОЗ примерный перечень жизненно необходимых лекарственных средств. В обоих заявлениях подчеркивалось, что важно обеспечить информированное и равноправное участие активных потребителей наркотиков в клинических испытаниях новых антиретровирусных средств. Эта задача рассматривалась как часть более широкой правозащитной деятельности по обеспечению полного, равного и всеобщего доступа к антиретровирусной терапии для групп населения, до сих пор подвергавшихся дискриминации в отношении лечения и профилактики ВИЧ-инфекции.

За последнее десятилетие критерии отбора участников клинических испытаний претерпели изменения: вместо полного исключения лиц, имеющих в анамнезе

употребление психоактивных веществ, решение вопроса о том, окажет ли употребление наркотиков или алкоголя негативное влияние на соблюдение требований, предъявляемых исследованием, стали отдавать на усмотрение самим исследователям. Однако, несмотря на эти изменения, потребителей наркотиков по-прежнему часто исключают из клинических испытаний, опасаясь, что такие больные не будут выполнять врачебные предписания и наблюдаться в дальнейшем. Современные положения о проведении клинических испытаний зачастую просто перекалывают груз ответственности с тех, кто финансирует исследование, на непосредственных исполнителей.

Укоренившееся мнение, что потребители наркотиков не способны соблюдать режим антиретровирусной терапии, остается важнейшим фактором, ограничивающим доступ этой группы населения к лечению и, в частности, участие в клинических исследованиях, которому посвящена данная глава. В работе Ware et al. [8] перечислены следующие стереотипные представления о потребителе наркотиков и его недисциплинированности:

- 1) ведет беспорядочный образ жизни;
- 2) постоянно употребляет наркотики;
- 3) употребление наркотиков автоматически лишает его способности принимать лекарственные средства в соответствии с предписаниями врача;
- 4) у него совсем другая жизнь и другие проблемы, чем у тех, кто не употребляет наркотики.

Эти широко бытующие представления противоречат множеству данных о приверженности лечению потребителей наркотиков. Хотя в ряде исследований общий уровень дисциплинированности среди ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков оказался ниже, тем не менее значительная часть этих людей проявляет высокую приверженность ВААРТ. Кроме того, определенные меры — в том числе заместительная терапия опиоидами, помощь в соблюдении схемы лечения со стороны медработников и сотрудников общественных организаций, лечение психических нарушений, обеспечение жильем — позволяют повысить приверженность лечению, приближая ее к уровню, характерному для других групп ВИЧ-инфицированных. Предполагаемая неспособность потребителей наркотиков строго выполнять предписания врача порождает убеждение в том, что представители этой группы «трудно поддаются лечению» и антиретровирусная терапия им не показана.

Исходя из вышеприведенных ложных представлений, исследователи исключали потребителей наркотиков из клинических исследований, объясняя это тем, что такие больные не способны соблюдать сложные схемы лечения. Подобное заблуждение опровергают результаты испытания вакцины AIDSVAX на основе гликопротеида gp 120 в Таиланде с участием 2500 больных, получавших в стационаре заместительное лечение метадонном. Число выбывших из испытания составляло всего лишь 1,5% в год [9], а до конца этого 3-летнего исследования наблюдались более 90% участников.

Если сопоставить эти результаты с данными Ware et al. о предвзятости исследователей в отношении потребителей наркотиков (неспособность соблюдать режим лечения и нецелесообразность участия в клинических испытаниях), главное направление, в котором следует действовать защитникам прав ВИЧ-инфицированных, становится очевидным. Необходимо изменить позицию исследователей таким образом, чтобы они увидели в активных потребителях наркотиков важных и нужных участников клинических исследований. Известно, что врачам трудно прогнозировать соблюдение пациентом режима лечения; их предположения, основанные на характеристиках больного (в том числе употреблении психоактивных веществ и жилищных условиях), зачастую ошибочны [10–11]. Чтобы подобные прогнозы были более точными, нужно разработать и проверить простые методы отбора больных, основанные на мнении исследователя.

Без таких преобразований научное сообщество будет и дальше обречено на неудачи при изучении и решении важнейших вопросов, касающихся лечения ВИЧ-инфекции у потребителей наркотиков. Отказ от включения активных потребителей наркотиков в клинические исследования поощряет лечащих врачей не назначать таким больным антиретровирусные препараты. И совершенно недопустимо, что подобный отказ зачастую основан на сложившихся у исследователей стереотипах в отношении наркопотребления и потребителей наркотиков. Однако для развертывания действенной агитации за более широкое вовлечение активных потребителей наркотиков в клинические исследования необходимо прежде всего разобратся, каким образом исследователи оценивают, «окажет ли активное употребление алкоголя или наркотиков негативное влияние на безопасность испытуемого или соблюдение им протокола исследования» (типичная формулировка из протоколов III фазы испытаний антиретровирусных средств).

Акцентируя внимание на исследователях, нельзя, однако, забывать и о тех, кто финансирует исследования — фармацевтических компаниях и государственных организациях. Как справедливо заметил Friedland [12], необходимо проводить больше исследований, касающихся лечения ВИЧ-инфекции у потребителей не только наркотиков, но и широкого спектра психоактивных веществ, которые становятся объектом злоупотребления, в том числе наркотических препаратов медицинского назначения и нелегальных наркотиков. Число испытуемых, злоупотребляющих психоактивными веществами, должно быть достаточным для стратификации по этому параметру. В ходе испытания потребителям наркотиков следует обеспечить более высокий уровень медицинской помощи, объединив терапевтические, психиатрические и наркологические услуги, что, в свою очередь, приведет к увеличению числа желающих участвовать в клинических испытаниях.

Однако все эти возможности останутся нереализованными до тех пор, пока врачи будут с предубеждением относиться к способности потребителей наркотиков соблюдать режим антиретровирусной терапии, не принимая во внимание другие факторы, влияющие на приверженность лечению и его результаты. Нравится нам это или нет, во всем мире потребители наркотиков составляют значительную долю ВИЧ-инфицированных. Однако сложившиеся стереотипы в сочетании с многообразным воздействием наркотиков, а также пренебрежением общества к тем, кто их

употребляет, воздвигают барьер между этими людьми и исследованиями антиретровирусных препаратов. А отсутствие научных данных подпитывает и оправдывает нежелание врачей назначать потребителям наркотиков антиретровирусную терапию.

Для того чтобы привлечь труднодоступные группы населения к участию в исследованиях и удержать под наблюдением, потребуется не только приложить больше усилий и затратить больше средств, но и проявить творческий подход. В этом отношении перспективна система сетевого отбора, при которой вербовщиками потребителей наркотиков выступают лица, принадлежащие к той же группе, — они справляются с этой ролью гораздо успешнее, чем профессиональные работники социальных служб [13]. Такой подход можно использовать при проведении клинических испытаний в местах компактного проживания потребителей инъекционных наркотиков. Можно также обратиться за советом и поддержкой к местным общественным организациям и влиятельным лицам. Даже если в результате таких усилий в каждое клиническое исследование будет включено лишь небольшое число активных потребителей наркотиков, объединение полученных данных в систематических обзорах позволит предоставить практикующим врачам более точную информацию, а им, в свою очередь, — правильно назначать лечение.

Настало время разорвать порочный круг, когда потребителей инъекционных наркотиков сначала не допускают к исследованиям, а потом отказывают им в антиретровирусной терапии на том основании, что имеется слишком мало данных. Правозащитники и исследователи, которые по-настоящему озабочены здоровьем населения, должны осознать, что клинические исследования необходимо ориентировать на те группы, для которых, собственно, и предназначены изучаемые медицинские препараты и методики. Взятие этого простого принципа за основу при планировании и проведении исследований, касающихся определенных групп населения, в том числе активных потребителей наркотиков, позволит разработать и поддерживать максимально высокие стандарты лечения и помощи.

Стоп-кадр: Испытания и беды. Тайские потребители наркотиков и исследования в области профилактики ВИЧ-инфекции

Карин Каплан*

В Таиланде резкий рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) впервые зарегистрирован в конце 1980-х гг., когда распространенность заболевания среди заключенных, у кого есть наркозависимость, за 6 мес подскочила с 2 до 43%. Из-за бездействия правительства эпидемия охватила почти половину ПИН. С 2001 по 2004 г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией так и не снизилась, и сегодня составляет около 42,2% [1].

Стремительное распространение ВИЧ-инфекции среди ПИН и длительное ущемление прав этой категории граждан побудили последних к действиям: в декабре 2002 г. была организована Тайская сеть потребителей наркотиков (ТСПН), которая охватывает свыше 100 человек из разных уголков страны, как инфицированных, так и не инфицированных ВИЧ. Эта правозащитная организация стремится привлечь внимание к проблемам ВИЧ-инфекции и дискриминации ВИЧ-инфицированных, добиваясь действенных мер по решению таких проблем. Самой известной акцией ТСПН стало объединение местных и международных коалиций для протеста против жесточайшей войны с наркотиками, развернутой премьер-министром Таксином Шинаватрой в 2003 г. По подозрению в причастности к наркоторговле были без суда казнены почти 2500 человек. Эта война печально прославилась длинной цепью других преступлений, включая составление «черных списков», незаконные аресты и задержания, принудительное лечение от наркозависимости в импровизированных исправительных лагерях военизированного типа и нарушение надлежащих правовых процедур [2].

На фоне этих репрессий в 2005 г. тайские исследователи начали клиническое испытание по изучению безопасности и эффективности ежедневного приема тенофовира (препарата, используемого сегодня для лечения ВИЧ-инфекции) с целью предэкспозиционной профилактики ВИЧ-инфекции у ПИН.

ТСПН поддержала идею разработки новых средств профилактики заражения ВИЧ, но отметила, что участников (1600 человек) не снабжали стерильными иглами и шприцами — а ведь это научно обоснованный и гораздо более дешевый способ профилактики ВИЧ-инфекции среди ПИН. Он намного доступнее тенофовира, которым тайские ПИН вряд ли смогут воспользоваться в обозримом будущем, даже если эффективность препарата будет доказана. Тем

**Карин Каплан — директор по вопросам политики и развития, Тайская группа активистов по лечению СПИДа.*

не менее протокол исследования не предусматривал выдачу испытуемым стерильных шприцев и игл.

Тайская сеть потребителей наркотиков вступила в переговоры с исследователями, а также с финансирующими организациями — Министерством здравоохранения Таиланда и Центром по контролю заболеваемости (США), добиваясь гарантий соблюдения стандартов клинических испытаний и этических норм, участия представителей общественности в разработке и во внедрении протокола исследования, обеспечения приемлемого уровня медицинской помощи. К сожалению, по большинству из этих пунктов достичь согласия не удалось; в 2005 г. был проведен набор участников и исследование началось без одобрения ТСПН.

В испытании тенофовира тайские ПИН не впервые послужили на благо науке. В 2003 г. более 2500 человек приняли участие в организованном властями Бангкока испытании вакцины против ВИЧ — AIDS VAX B/E. Вакцина оказалась неэффективной, однако, как заявил ответственный исследователь Качит Чупанья, «...Таиланд укрепил свою исследовательскую базу и приобрел ценный опыт для проведения дальнейших клинических исследований» [3]. Благодаря этому Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила Таиланд в число стран, где будет разрабатываться вакцина для первичной профилактики ВИЧ-инфекции. Другой, не столь афишируемой, но вполне очевидной причиной такого шага стал высокий уровень заболеваемости среди некоторых уязвимых групп населения, в частности среди ПИН.

Принимая во внимание проявленный правительством Таиланда энтузиазм и завоеванную страной репутацию в области исследования ВИЧ-инфекции, остается лишь удивляться упорному нежеланию властей признать подтвержденные ВОЗ и другими авторитетными организациями научные данные о том, что повышение доступности стерильных игл и шприцев и их более широкое использование «способствует существенному снижению частоты заражения ВИЧ-инфекцией» [4] среди ПИН. Хотя последние чаще других категорий населения заражаются ВИЧ, в Таиланде АРТ для них недоступна [5]. На сегодняшний день отсутствуют одобренные государством программы обмена игл. Снижение вреда и широкая профилактика ВИЧ-инфекции среди ПИН так и не стали частью государственной политики Таиланда, несмотря на прозвучавшее в 2004 г. на Международной конференции по СПИДу заявление премьер-министра Таиланда о том, что «правительство изменило свою позицию и теперь рассматривает потребителей наркотиков как больных, нуждающихся в государственной поддержке и лечении» [6].

Поскольку официальные заявления не отражали реальной ситуации, в которой оказались тайские ПИН, ТСПН резко отреагировала на испытания тенофовира, обвинив исследователей в том, что они специально привлекли к ис-

пытанию людей с высоким риском заражения ВИЧ, не предоставив им при этом полного комплекса профилактических средств. Аналогичные испытания метода предэкспозиционной профилактики тенофовиром, проводившиеся в других странах с участием лиц из групп риска заражения ВИЧ *половым путем*, предусматривали снабжение участников презервативами, консультирование и другие профилактические мероприятия. Так почему ПИН не предоставляли стерильные иглы и шприцы, столь же надежно защищающие от заражения инъекционным путем, как презервативы — от заражения половым путем? Почему в Таиланде не были соблюдены подобные нормы безопасности?

Ссылаясь на Хельсинкскую декларацию — рекомендации Всемирной медицинской ассоциации по этике медицинских исследований на людях, ТСПН настаивала на том, что плацебо-контролируемые испытания (к разряду которых относилось тайское исследование предэкспозиционной профилактики тенофовиром) должны проводиться лишь в отсутствие заведомо эффективных профилактических, диагностических и терапевтических методов. При проведении испытания с использованием плацебо его участникам обязаны предоставить стерильные иглы и шприцы. Исследователи заявили, что государственная политика США, запрещающая финансировать программы обмена игл из федерального бюджета, а также тайское законодательство лишают их возможности предоставить испытуемым полный набор профилактических средств. На это последовало возражение ТСПН, что предоставление игл в интересах общественного здоровья по закону не является преступлением и что филиал бельгийского отделения организации «Врачи без границ» в Бангкоке готов взять на себя роль независимого поставщика. Тем не менее исследователи отказались вносить изменения в протокол испытания. ТСПН отметила и другие недостатки исследования. Так, в разработке протокола не участвовала общественность; отсутствовал общественный консультативный совет; медицинский персонал метадоновых клиник, по совместительству занимающийся вербовкой, мог принуждать своих пациентов к участию в испытании; уровень медицинской помощи участникам по окончании исследования не соответствовал нормативным требованиям.

ТСПН продолжала оспаривать правомерность клинических испытаний в их нынешнем виде, прибегая к самым разным способам, включая личные встречи, телефонные беседы и переписку. В ход пошли и такие средства, как привлечение СМИ, открытые письма, выступления на конференциях, публичные демонстрации и участие в форумах, где исследователи и местные правозащитники могли совместно искать пути решения проблем, возникших в связи с испытаниями тенофовира. Наконец, ТСПН и ее союзники, включая Центр по правам больных СПИДом и Тайскую сеть людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, подали заявление в Государственную комиссию по правам человека, требуя расследовать возможные нарушения этических норм и прав человека, допу-

шенные в исследовании. Перед коалицией был немедленно поставлен вопрос о замене уполномоченного по этому делу, который также входил в экспертный совет по этике, одоббивший испытание тенофовира. На встрече, предшествовавшей ходатайству ТСПН об отставке уполномоченного в связи со столкновением интересов, уполномоченный обратился к потребителям наркотиков со словами: «Почему бы вам и не вернуть хоть малую толику долга (властям Бангкока)? Дают же вам метадон» [7].

До тех пор пока не будут приняты соответствующие законы и положения для преодоления кризиса в здравоохранении (вместо того чтобы подпитывать конфликт), такие события, как испытание тенофовира в Таиланде, будут порождать серьезные проблемы. В отсутствие полного набора средств профилактики ВИЧ-инфекции, отвечающего потребностям испытуемых, подобные испытания с этической точки зрения не только не оправданы, но и совершенно недопустимы.

Вопросы, поднятые в связи с исследованием тенофовира, привлекли внимание к ряду более широких проблем. Одна из них состоит в том, что негативное отношение общества к потребителям наркотиков, подогреваемое политическими акциями вроде недавней войны с наркотиками в Таиланде, порождает нетерпимость к людям, которые нуждаются в гуманном и научно обоснованном подходе к защите их здоровья и прав. Возможно, в благополучных странах, которые в состоянии обеспечить больных фирменными препаратами, ученые и активисты могут работать на отдаленную перспективу. Однако потребителям наркотиков в Таиланде и тем, кто находится в таком же положении, будущее не сулит ничего, кроме болезней и смерти, если исследователи и правозащитники не придут к взаимопониманию в своей борьбе с ВИЧ-инфекцией и со СПИДом.

Распространение вспыхнувшей в 2005 г. эпидемии ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков вполне можно предотвратить. Применение полного комплекса профилактических мер позволило бы резко уменьшить частоту заражения, сведя ее к очень низкому уровню, который наблюдается там, где развернута широкомасштабная профилактика.

Исследования профилактики ВИЧ-инфекции среди ПИН. Этика, права человека и приоритеты

Крис Бейрер*

Разгоревшаяся в 2005 г. среди ПИН пандемия инфекции, вызванной ВИЧ-1, ярко свидетельствует о необходимости внедрять существующие методы профилактики, а также разрабатывать и испытывать новые. Там, где ПИН имеют свободный доступ к профилактическим мероприятиям и уровень охвата такими мероприятиями высок, распространение вируса удалось приостановить. Однако такое развитие событий наблюдается редко, особенно в развивающихся странах. Между тем по одной из оценок, приведенных в глобальном обзоре за 2004 г., 4 из каждых 5 ПИН живут именно в развивающихся странах (Aciejas et al., 2004).

Давно известно, что одним из наиболее действенных способов профилактики вирусных заболеваний служит вакцинация. В условиях ограниченных ресурсов этот способ приобретает особое значение благодаря своей экономической эффективности. Начатое сейчас повсеместное внедрение АРТ помимо дальнейшей работы по поиску вакцины потребует более широкого использования других профилактических мер, направленных на формирование приверженности лечению, повы-

*Крис Бейрер — адъюнкт-профессор Школы общественного здравоохранения г. Блумберга, Университет Джонса Хопкинса, директор Центра Джонса Хопкинса по общественному здравоохранению и правам человека.

шение доступности и эффективности АРТ. Такие меры включают снижение вреда, предоставление желающим лечения от наркотической зависимости, просветительская работа и обучение в среде самих больных. Для создания вакцины против ВИЧ и проверки ее безопасности и эффективности понадобятся исследования с участием ПИН, так как, по мнению многих иммунологов и вакцинологов, вакцину, предохраняющую от заражения половым путем, создать легче, чем вакцину, защищающую от заражения через кровь — в частности, при инъекциях наркотиков и при переливании крови (Beuger, 2002).

Так ли это на самом деле, мы пока не знаем. Однако весьма вероятно, что сравнить действенность вакцины против ВИЧ при заражении половым и парентеральным путем можно будет только тогда, когда появятся более совершенные вакцины и их эффективность будет подтверждена испытаниями. Сегодня ясно одно: путь к созданию таких вакцин лежит через клинические испытания на добровольцах.

Без исследований не обойтись при изучении способов предэкспозиционной профилактики, новых методов и программ лечения наркотической зависимости, новых социальных, поведенческих и организационных мер, направленных на предупреждение ВИЧ-инфекции (Page-Shafer et al., 2005). Казалось бы, здесь не о чем спорить. Тем не менее исследования методов профилактики ВИЧ-инфекции среди ПИН вызывают все больше споров (Chua et al., 2005). Чем же вызваны разногласия в этой области? И каким образом должны решать эти проблемы общественность, научные круги и руководители, чтобы донести новые эффективные технологии и методики до тех, кто относится к группам риска?

Испытания методов профилактики и заболеваемость

Оценивать эффективность тех или иных вмешательств можно по-разному, но эталонным способом остаются рандомизированные испытания. Частный случай таких исследований — испытания методов профилактики; в них обычно используются те же методы, что и в испытаниях лечебных вмешательств. Но есть и существенное отличие — для изучения профилактических мер требуются здоровые, не инфицированные добровольцы, относящиеся к группе риска по интересующему заболеванию. Когда речь идет об исследовании средств профилактики ВИЧ-инфекции, к участию в нем привлекают людей, у которых ВИЧ не выявлен, но высок риск заражения. Совсем иначе обстояло дело с клиническими испытаниями, послужившими фундаментом для создания высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), где требовались лица с ВИЧ-инфекцией или со СПИДом. В этом случае больные сами стремились участвовать в клинических испытаниях, а общественность и исследователи видели в привлечении таких больных один из главных путей к повышению доступности новых препаратов, совершенствованию инфраструктуры клиник по лечению СПИДа и созданию эффективного метода лечения. Группа по клиническим исследованиям СПИДа (ACTG), организовавшая многие из исследований, которые легли в основу ВААРТ, считалась образцом сотрудничества между исследователями, сообществами, которых коснулась эпидемия ВИЧ-ин-

фекции, и государственными организациями (Отделом по клиническим исследованиям СПИДа Национального института аллергических и инфекционных заболеваний). С исследованиями в области профилактики ситуация совершенно иная. Для оценки эффективности профилактических мер требуется либо очень большое количество испытуемых, либо очень высокий риск заражения. Большинство испытуемых не заразятся и, вероятно, не извлекут практически никакой личной пользы из участия в исследовании. Тем не менее для определения эффективности (или неэффективности) профилактики нужно набрать достаточное количество участников, а для сравнения результатов необходим достаточно высокий уровень заболеваемости. Это относится к исследованию методов профилактики при всех путях передачи ВИЧ-инфекции: вертикальном, половом (например, испытания антимикробных средств для интравагинального введения), заражении во время обрезания (ряд таких исследований проводится в настоящее время, а некоторые недавно завершены), инъекционном (при употреблении наркотиков). Масштабы и стоимость таких программ могут быть огромными. Первые клинические испытания вакцины против ВИЧ (испытание VAXGEN, где изучалась вакцина AIDSVAX) проводились с участием более 5400 не инфицированных мужчин гомосексуальной и бисексуальной ориентации, относящихся к группе риска, и обошлись более чем в 200 млн долларов США (Colfax et al., 2005). В ряде исследований антимикробных средств для интравагинального применения, проведенных в 2005 г., участвовали тысячи испытуемых. Одно из этих крупномасштабных исследований в Гане (Западная Африка), где критерием оценки служило инфицирование ВИЧ, было прекращено из-за слишком низкого уровня заболеваемости (Family Health International, 2005). Исследования с низкой частотой инфицирования в целом считаются нецелесообразными. С этической точки зрения трудно оправдать даже минимальный риск для испытуемых, если заведомо ясно, что исследование не сможет ответить на поставленные вопросы.

Масштабы, сложность и дороговизна клинических испытаний средств профилактики ВИЧ-инфекции побудили исследователей искать районы, где заболеваемость ВИЧ-инфекцией достаточно высока, чтобы исследование было результативным. В качестве примера отметим, что проводить исследования методов профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку в США и в Западной Европе практически уже невозможно, поскольку и частота заражения, и число ВИЧ-инфицированных беременных, наблюдаемых в любом лечебном учреждении за год, слишком малы для целей исследования. С точки зрения здоровья отдельных людей и общества в целом это замечательно, но исследования в таких условиях теряют смысл. В 2004 г. более чем на 280 млн американцев приходилось менее 200 ВИЧ-инфицированных новорожденных (CDC, 2005). В то же время во многих южноафриканских странах, где едва ли не каждая пятая беременная инфицирована ВИЧ, новые препараты и методы можно изучать в одной и той же больнице месяцами. Для исследования профилактики передачи ВИЧ в родах путем санации влагалища в одной из больниц Малави за 3 мес набрали более 3300 ВИЧ-инфицированных рожениц (Taha et al., 1997). Изучать методы профилактики логично там, где уровень заболеваемости высок, и результаты можно получить наиболее рациональным путем. Чтобы оценить

эффективность антимикробных средств для интравагинального применения, нужны крупномасштабные испытания в тех районах, где велика частота заражения ВИЧ половым путем. Аналогично, исследования методов профилактики ВИЧ-инфекции среди ПИН следует проводить там, где высок риск заражения инъекционным путем. Хорошим примером может служить испытание в Бангкоке вакцины AIDS VAX B/E компании VAXGEN. Исследование включало более 2500 ПИН и позволило быстро получить однозначный результат — вакцина неэффективна. При этом число участников было в два раза меньше, чем в аналогичном исследовании с участием мужчин гомосексуальной и бисексуальной ориентации в США, Канаде и Нидерландах (Pittisuthitum, 2005).

Не означает ли это, что для определения эффективности средств профилактики ВИЧ-инфекции, включая вакцины и антимикробные средства, действительно необходимо, чтобы часть испытуемых заразилась ВИЧ? Да, дело обстоит именно так. Если частота заражения среди испытуемых слишком мала, такие исследования, говоря языком статистики, не обладают достаточной мощностью и не позволяют определить, предохраняет ли данный метод от заражения. В особенности это касается таких вмешательств, как вакцинация от ВИЧ, поскольку заведомо эффективной вакцины не существует. В подобных случаях экспериментальный препарат можно сравнивать только с плацебо, так как нет другого средства, эффективность которого уже доказана. С этической точки зрения такие исследования допустимы при одном условии: добровольцам четко разъясняют, что они могут оказаться в группе, получающей «настоящий» препарат или вакцину, а могут — в группе плацебо. Другое неперемное условие — предоставление каждому участнику обязательного минимума профилактических услуг. В число таких услуг обычно входит индивидуальное консультирование по снижению риска заражения ВИЧ, информирование о способах профилактики и стандартный минимум средств профилактики ВИЧ-инфекции. В испытаниях, посвященных профилактике заражения половым путем (в частности, применению антимикробных средств), этот минимальный набор включал консультирование, обучение, выдачу бесплатных презервативов при посещении клиники в рамках исследования и лечение отдельных заболеваний, передающихся половым путем (Van Damme et al., 2002). Такие меры нередко снижают частоту инфицирования ВИЧ среди участников исследования в 2 раза. Для подобных испытаний обычно набирают большое число добровольцев и при оценке результатов учитывают снижение частоты заражения, обусловленное предоставляемым всем участникам набором профилактических мер.

Что должно входить в такой набор при изучении парентеральной передачи ВИЧ среди ПИН, казалось бы, ясно. Однако именно этот вопрос стал предметом жарких споров, затрагивающих как этические принципы, так и защиту прав человека.

Стандарты профилактики в клинических испытаниях

Итак, клинические испытания методов профилактики должны предусматривать оказание профилактических услуг, а эти услуги снижают риск и частоту заражения

ВИЧ, что, в свою очередь, затрудняет оценку новых способов профилактики. Чтобы разрешить это противоречие, исследователи и специалисты по этике пришли к следующему соглашению: профилактические услуги должны предлагаться всем участникам испытаний, где критерием оценки служит заражение ВИЧ, а сами испытания должны планироваться таким образом, чтобы обеспечить достаточное для получения измеримых результатов количество случаев заражения *после* предоставления всем испытуемым всего объема профилактических услуг. Долю новых случаев заражения ВИЧ в исследуемой выборке после того, как сделано все возможное для их предотвращения, можно назвать *остаточной заболеваемостью*. Такое соглашение увеличило масштабы и стоимость испытаний, но зато обеспечило поддержку со стороны участников, общественности и политиков. Большинство вмешательств (в том числе практически все разрешенные сегодня к применению вакцины) требуют многократного проведения широкомасштабных исследований, на которые уходят годы, а то и десятилетия. Поэтому для испытаний методов профилактики ВИЧ-инфекции крайне важна постоянная поддержка на местах. В работе, посвященной камбоджийскому исследованию предэкспозиционной профилактики ВИЧ-инфекции тенофовиrom у женщин, занимающихся проституцией, Page-Shafer et al. так описывают набор профилактических услуг, который, по их мнению, отвечает минимальным стандартам.

Оптимальный стандарт профилактики ВИЧ-инфекции, имеющийся в настоящее время, включает предоставление информации о путях передачи ВИЧ и способах избежать заражения, выдачу презервативов лицам, у которых повышен риск заражения половым путем, и выдачу стерильных игл и шприцев лицам, у которых повышен риск заражения инъекционным путем (Page-Shafer et al., 2005).

В 2004 г. правительство Камбоджи приостановило испытание тенофовира в связи с протестами общественности. Поводом для беспокойства послужили недостаточные меры профилактики и возможность намеренного ограничения таких мер исследователями с целью увеличения частоты заражения ВИЧ. Исследователи категорически отрицали такую возможность, утверждая, что испытуемым, у которых повышен риск заражения половым путем, будут предоставляться консультирование, информация о способах профилактики и презервативы (Page-Shafer et al., 2004). Какие бы уроки мы ни извлекли из печального опыта камбоджийского испытания тенофовира, ясно одно: для того чтобы избежать подобных случаев в будущем, исследователи и общественность должны решать вопросы профилактики заблаговременно, открыто и коллегиально. Мировому сообществу нужны исследования методов профилактики и вакцина против ВИЧ, но получить их мы сможем лишь в том случае, если будут решены вопросы, касающиеся стандартов профилактики в клинических испытаниях.

Каков же минимальный набор профилактических услуг, который следует предоставлять ПИН, участвующим в испытании нового метода профилактики? Двадцатилетний опыт исследований в этой области дает четкий ответ: испытуемым следует предоставить индивидуальное консультирование по снижению риска заражения (включая оценку риска заражения ВИЧ инъекционным и половым путями),

презервативы для защиты от заражения половым путем, стерильные иглы и шприцы для защиты от заражения инъекционным путем. Некоторые считают, что этот набор должен включать еще один компонент: направление к наркологу (по желанию), а также, если испытуемый того пожелает, и назначение лечения, положительно влияющего на профилактику ВИЧ-инфекции, например поддерживающей терапии метадонем. Последний компонент вызывает больше всего споров. Если научное обоснование профилактики ВИЧ-инфекции у ПИН более или менее понятно, политика в отношении подобных профилактических мер неоднозначна. Так, в США запрещено финансировать программы обмена игл и шприцев на федеральном уровне; этот запрет распространяется и на международные программы, получающие средства из федерального бюджета США. Многие страны последовали примеру США, в результате чего этот метод профилактики во всем мире используется далеко не в полной мере. Однако в США не запрещены медикаментозное лечение наркотической зависимости и заместительная терапия опиоидами: в настоящее время финансируется новое испытание комбинированного препарата бупренорфин/налоксон для профилактики ВИЧ-инфекции у ПИН. Проводит это исследование Группа по клиническим испытаниям средств профилактики ВИЧ-инфекции Национального института здоровья США. Россия, многие другие бывшие советские республики и, до недавнего времени, Китай, напротив, разрешили программы обмена игл и шприцев, но по-прежнему запрещают применять заместительную терапию метадонем и другими опиоидами (Beuger, 2003). США проявили в отношении программ обмена игл и шприцев такую же идеологическую негибкость, как Россия — в отношении метадона. В таком контексте обязательный минимум профилактических услуг перестает быть исключительно вопросом здравоохранения и этики, стремительно превращаясь в проблему политики и прав человека.

Почему бы в таком случае не проводить испытания новых средств профилактики ВИЧ-инфекции у ПИН в тех районах, где обязательный минимум профилактических услуг доступен, где налицо все основные компоненты, включая программы обмена игл и шприцев, благоприятный политический климат, для желающих доступно медикаментозное лечение наркотической зависимости и при этом активных потребителей наркотиков достаточно для того, чтобы набрать необходимое количество испытуемых? Этим требованиям соответствуют Австралия, Великобритания, Бразилия и даже некоторые американские штаты, где программы обмена игл и шприцев финансируются из местного бюджета. Трудность состоит в том, что *заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди потребителей инъекционных наркотиков в этих районах слишком мала*. Дело в том, что ВИЧ стремительно распространяется среди ПИН там, где профилактические услуги на сегодняшний день недоступны, недостаточно развиты или попросту запрещены (Beuger, 2003). Отсюда ясно, что распространение вспыхнувшей в 2005 г. эпидемии ВИЧ-инфекции среди ПИН вполне можно предотвратить. Применение полного комплекса профилактических мер позволило бы резко уменьшить частоту заражения, сведя ее к очень низким показателям, которые наблюдаются там, где развернута широкомасштабная профилактика. Лучшим примером, пожалуй, служит Австралия, где правительство в 2002 г. под-

вело итоги работы государственных профилактических программ за 10 лет. По оценкам, было предотвращено 25 000 случаев ВИЧ-инфекции и 21 000 случаев гепатита С; вложение около 150 млн австралийских долларов в расширение программ снижения вреда позволило сэкономить от 2,4 до 7,7 млрд долларов (Australian National Council on Drugs, 2002). Взятый на вооружение другими странами, такой подход мог бы привести к кардинальному сокращению масштабов эпидемии без всякой вакцины или любой другой новой методики. Тем не менее в 2004 г. в регионах, где эпидемия растет самыми быстрыми в мире темпами, — бывших советских республиках, Центральной Азии и Восточной Европе — среди вновь заразившихся преобладали ПИН, а эффективные методы профилактики ВИЧ-инфекции не были внедрены.

Приходится признать, что научного обоснования эффективности того или иного метода в общественном здравоохранении недостаточно для изменения политики. В США некоторые сотрудники аппарата Конгресса, действуя из лучших побуждений, предупреждали сторонников лечения ПИН и внедрения профилактических мер, что для некоторых законодателей сохранение запрета на обмен игл и шприцев стало делом чести, сродни «непримиримости к наркопотреблению и преступности». И посягательства на эту «священную корову» — пустая трата времени и сил. Тема метадона в некоторых странах, особенно в России и других бывших советских республиках, тоже приобрела такой политический оттенок, что разумнее, быть может, разработать и испытать иные, политически приемлемые средства профилактики, например вакцины, нежели тратить годы и десятилетия, добиваясь разрешения на применение метадона.

С практической точки зрения очевидно, что *при существующих ограничениях* профилактики и сложившихся политических реалиях, с которыми вынуждены считаться не только потребители наркотиков, но и политики, необходимо исследовать новые методы противодействия мировой эпидемии ВИЧ-инфекции, которые не встретят политических препятствий, как это произошло, например, с метадоном. В этом смысле применение вакцины против ВИЧ не вызовет таких нареканий, как заместительная терапия опиоидами и обмен игл и шприцев. Одно из преимуществ комбинированного препарата бупренорфин/налоксон состоит в том, что его способность доставлять «кайф» весьма ограничена, поэтому он не должен вызвать возражений у противников монотерапии метадоном и бупренорфином, опасаящихся злоупотребления этими препаратами. Если мы примем такую точку зрения, останется решить вопросы о том, где проводить подобные испытания и что должно входить в набор профилактических услуг для испытуемых.

Исследования в области профилактики и права человека

Всеобщая декларация прав человека от 1948 г. касается потребителей наркотиков в той же мере, что и всех остальных людей. Употребление наркотиков, алкоголя или любого другого психоактивного вещества, вызывающего зависимость, не лишает человека его фундаментальных прав. Тем не менее нарушения прав человека в от-

ношении потребителей наркотиков, в том числе дискриминация, насильственные меры со стороны государства, пытки, незаконное задержание и казнь без суда, - часто встречаются во всем мире. Подобные нарушения крайне негативно отражаются на профилактике ВИЧ-инфекции (Wodak, 2004).

Очевидно, что испытания новых средств профилактики ВИЧ-инфекции нужно проводить там, где распространенность заболевания достаточно высока для того, чтобы получить ответы на интересующие исследователей вопросы. Однако при этом следует соотнести необходимость проведения исследований в районах стремительно нарастающей эпидемии с риском нарушения прав человека. Там, где речь идет о крайностях, сделать это относительно легко: никто не возьмется утверждать, что испытуемым удастся гарантировать соблюдение прав человека при испытании вакцины против ВИЧ на потребителях наркотиков в Белоруссии с ее авторитарным режимом или в Бирме, где у власти стоит военная хунта. Гораздо сложнее дело обстоит в странах, которые соблюдают правовые нормы, подписали документы и конвенции о правах человека, но в которых возможна дискриминация потребителей наркотиков. Например, Таиланд добился заметных успехов в борьбе с дискриминацией ВИЧ-инфицированных в школе и на работе, обеспечил населению широкий доступ к антиретровирусной терапии. Принимаемые страной меры по борьбе с распространением ВИЧ-инфекции в целом признаны гуманными и эффективными (Ainsworth et al., 2003). Однако в войне с наркотиками, объявленной премьер-министром Таксином Шинаватрой в 2003 г., были без суда казнены 2200 человек, а потребители наркотиков и их семьи оказались буквально ввергнуты в царство террора (Human Rights Watch, 2004).

Дело еще и в том, что на уровне министерств здравоохранения, с которыми исследователи и их партнеры (представители общественности, испытуемые, медицинский персонал) договариваются о проведении испытаний, вопросы, связанные с нарушением прав человека, возникают редко. Преследование потребителей наркотиков почти всегда исходит от правоохранительных органов, в чьей власти помещать регулярным визитам испытуемых в клинику в ходе исследования. Как и в случае с полицейскими облавами в пунктах обмена игл и шприцев, подобный произвол создает для участников испытаний наибольшие проблемы. К сожалению, во многих странах органы здравоохранения имеют гораздо меньше возможностей влиять на политику в сфере безопасности и правосудия, чем министерства внутренних дел и юстиции.

Сотрудничество исследователей и правозащитников. Тактика «искусных средств»

Очевидно, что и защитникам прав ВИЧ-инфицированных, и исследователям необходимы более эффективные средства профилактики ВИЧ-инфекции и гепатита С у потребителей наркотиков. А миру нужна вакцина, предохраняющая от заражения как при половых контактах, так и при инъекциях. Этих целей можно достичь только путем исследований, опирающихся на строгие научные и этические прин-

ципы. Однако потенциальные конфликты между исследователями и потребителями наркотиков могут помешать осуществлению таких планов. ПИН и защитники их интересов абсолютно правы, ратуя за предоставление участникам испытаний максимально возможного объема профилактических услуг. Однако отстаивание этой позиции, по крайней мере в том виде, как это делалось до сих пор, может помешать разработке и проверке новых, более совершенных средств профилактики.

Правозащитникам редко удается воспрепятствовать государству в проведении ошибочной политики — так, они не смогли добиться отмены запрета на финансирование программ обмена игл и шприцев от администраций Клинтона и Буша или сломить жесткую позицию российского правительства в отношении заместительной терапии опиоидами. Но помешать испытаниям они могут. Это обусловлено тем, что науке не обойтись без участия добровольцев, а общественность имеет реальную возможность влиять на проведение исследований через общественные консультативные советы и другие механизмы. Хотя по сравнению с потребителями наркотиков исследователи могут казаться всемогущими, испытания средств профилактики в целом имеют под собой весьма шаткую основу: финансирование ненадежно, вопросы этики и защиты прав человека вызывают споры, а поддержка в научных кругах, когда речь идет о потребителях наркотиков, в лучшем случае носит спорадический характер. Исследователям приходится прилагать невероятные усилия, чтобы убедить своих коллег и организаторов в научной важности и технической осуществимости испытаний с участием потребителей наркотиков, и ученые практически беззащитны перед обвинением, что их не поддерживает то самое население, в интересах которого они работают. При ограниченных средствах, выделяемых на исследование методов профилактики, и наличии гораздо более привлекательных с политической точки зрения задач (таких, как профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку или использование антимикробных средств для интравагинального применения) исследования с участием потребителей инъекционных наркотиков легко оказываются на обочине.

Так где же выход? Примерам сотрудничества между исследователями и правозащитниками уже несть числа, многие искренне поддерживают и тех, и других. Людей с добрыми намерениями хватает по обе стороны баррикады. В этой ситуации может оказаться полезной тактика «искусных средств», пришедшая к нам из буддистского учения. Понятие «искусные средства» означает, что все знания, навыки и все милосердие направляются на достижение общей цели (в данном случае — покончить со СПИДом) таким образом, чтобы избежать открытой конфронтации и острых политических конфликтов, которые могут помешать двигаться вперед. «Искусные средства» подразумевают стратегическое мышление, создание сплоченного союза и умение вникнуть в интересы противника. Предположим, например, что богатая страна выделяет средства для испытания нового метода профилактики ВИЧ-инфекции у ПИН в бедной стране. Финансирующая организация категорически возражает против обмена игл и шприцев и отказывается не только оплачивать подобные мероприятия, но и мириться с консультированием испытуемых по способам предохранения от заражения при инъекциях. Сообщество потребителей наркотиков и их союзники (в бедной стране) настаивают на том, что участников необходи-

мо снабжать иглами и шприцами, так как это входит в международные стандарты профилактики. Согласно тактике искусных средств, исследователям нужно объединиться, пусть неформально, с общественностью и найти способ организовать дело так, чтобы финансирующая организация была уверена, что ни один выделенный доллар не пойдет на обмен игл и шприцев, но при этом каждый участник испытания на любом его этапе при каждом визите получал консультацию и стерильные инструменты для инъекций. Как это сделать? Можно общими усилиями найти отдельный источник финансирования для программы обмена игл и шприцев, которая будет работать на базе того же учреждения, где проводится исследование. Можно назначить общественного представителя или правозащитника, который будет информировать участников испытания, куда обращаться за такой услугой. В программу обучения персонала можно ввести вопросы взаимодействия с общественностью, чтобы исключить дискриминацию потребителей наркотиков, которая может препятствовать участию в исследовании или лишать доступа к средствам профилактики. Все это можно организовать параллельно, так чтобы проект отвечал и политическим требованиям финансирующей стороны (отсутствие открытой поддержки программам снижения вреда), и целям исследователей и потребителей наркотиков (провести исследование с максимальным соблюдением этических норм и прав человека). Без такого тесного и активного сотрудничества успешные исследования с участием ПИН вряд ли возможны. Примеров успеха подобного сотрудничества уже много. Нам нужно их приумножить, проявив при этом больше стратегического мышления и сострадания.

Исследования с участием ПИН сопряжены с многими трудностями. Это и этические проблемы, возникающие в том случае, когда речь идет о предоставлении научно обоснованных профилактических услуг, которые вызывают возражения политиков. Кроме того, в странах, где часто нарушаются права ПИН, исследователи сталкиваются с проблемой защиты прав человека. Преодолеть эти трудности можно, вступив в стратегический союз с теми, кто искренне стремится покончить со СПИДом и уменьшить пагубные последствия употребления наркотиков. Прогресс возможен в том случае, если исследователи и правозащитники станут действовать разумнее и сплоченнее, сообща регулируя свои сложные взаимоотношения с финансирующими организациями и органами власти. Более тесное сотрудничество между исследователями и ПИН открывает новые перспективы для совместной борьбы с дискриминацией, неравенством и страданиями, на которые обрекает людей ВИЧ-инфекция.

Сокращения

AACTG — Группа по клиническим исследованиям СПИДа у взрослых (Adult AIDS Clinical Trials Group)

CPCRA — Общественные программы по клиническим исследованиям СПИДа (Community Programs for Clinical Research on AIDS)

EuroSIDA — исследование ЕвроСПИД

АлАТ — Аланинаминотрансфераза

АРТ — антиретровирусная терапия

ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ВОЗ — всемирная организация здравоохранения

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗППП — заболевания, передающиеся половым путем

ИП — ингибиторы протеазы ВИЧ

НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ННИОТ — нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

КААРТ — контролируемая амбулаторная антиретровирусная терапия

ЛСД — диэтиламид лизергиновой кислоты

МДМА — метилендиоксиметамфетамин

ПИН — потребители инъекционных наркотиков

ПФК — площадь под фармакокинетической кривой

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РНК — рибонуклеиновая кислота

СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита человека

ТГК — тетрагидроканнабинол

ТСПН — Тайская сеть потребителей наркотиков

ФДА — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США

ЮНЕЙДС (UNAIDS) — Объединенная Программа ООН по ВИЧ/СПИДу (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS)

Литература

Предисловие

1. WHO. "Cause of antiretroviral treatment status in South-East Asia as of June 2005." Сетевая версия: http://w3.whosea.org/EN/Section10/Section18/Section2009_9934.htm.
2. Karyn Kaplan, Thai AIDS Treatment Action Group. Персональное сообщение, 26 мая 2006 г.

Введение

1. Aceijas C, Stimson G, Hickman M, and T Rhodes. Global overview of injecting drug use and HIV infection among injecting drug users. *AIDS*. 2004; 18: 2295-2303.
2. Altice FL, and GH Friedland. The era of adherence to HIV therapy. *Annals of Internal Medicine*. 1998; 129(6): 503-505.
3. Wood E, Montaner J, et al. Expanding access to HIV antiretroviral therapy to marginalized populations in the developed world. *AIDS*. 2003; 17: 2419-2427.
4. Porter K, Babiker A, Bhaskaran K, Darbyshire J, Pezzotti P, and AS Walker. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet*. 2003; 362(9392): 1267-1274.
5. Ferrando SJ, Wall TL, Batki SL, and JL Sorensen. Psychiatric morbidity, illicit drug use and adherence to zidovudine (AZT) among injection drug users with HIV disease. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 1996; 22(4): 475-487.
6. Muma RD, Ross MW, Parcel GS, and RB Pollard. Zidovudine adherence among individuals with HIV infection. *AIDS Care*. 1995; 7(4): 439-447.
7. Singh N, Squier C, Sivek C, Wagener M, Nguyen MH, and VL Yu. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: Prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS Care*. 1996; 8(3): 261-269.
8. Strathdee SA, Palepu A, Cornelisse PG, Yip B, O'Shaughnessy MV, Montaner JS, et al. Barriers to use of free antiretroviral therapy in injection drug users. *Journal of the American Medical Association*. 1998; 280(6): 547-549.
9. Porter et al. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART.
10. См. статью Гейл Мэтьюз и Грегори Дора «Течение гепатита С у ВИЧ-инфицированных».
11. См. статью Филиппа Дюкроса и Адибы Камарулзаман «ВИЧ-инфекция и туберкулез».
12. Один из обзоров, посвященных последним исследованиям в этой области: Grabowski J, Shearer J, Merrill J, Negus, and S Stevens. Agonist-like, replacement pharmacotherapy for stimulant abuse and dependence. *Addictive Behaviors*. 2004; 29: 1439-1464.
13. Mesquita F. Brazil: Giving injecting drug users access to highly active antiretroviral therapy as a response to the HIV/AIDS epidemic. In: *Breaking Down Barriers: Lessons on Providing HIV Treatment to Injection Drug Users*. New York: Open Society Institute, 2004.

14. World Health Organization. *Initiative for Vaccine Research*. Сетевая версия: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hepatitis_c/en.
15. European Monitoring Centre on Drugs and Drug Addiction. Hepatitis C: A hidden epidemic. *Drugs in Focus*. No. 11 (Lisbon, 2003).
16. Kerr T, Marshall A, Walsh J, Palepu A, Tyndall M, Montaner J, Hogg R, and E Wood. Determinants of HAART discontinuation among injection drug users. *AIDS Care*. 2005; 17(5): 539-549.
17. Broadhead RS, Heckathorn DD, et al. Harnessing peer networks as an instrument for AIDS prevention: results from a peer-driven intervention. *Public Health Reports*. 1998; 113 Suppl 1: 42-57.
18. Kerr T, Small W, Peasegood W, Douglas D, Pierre A, and E Wood. Harm reduction by a 'user-run' organization: A case study of the Vancouver Area Network of Drug Users (VANDU). *International Journal of Drug Policy*. 2006; 17: 61-69.
19. Grund JP, Blanken P, et al. Reaching the unreachable: targeting hidden IDU populations with clean needles via known user groups. *Journal of Psychoactive Drugs*. 1992; 24(1): 41-7.

Приверженность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков: роль психологических факторов и заместительной терапии

1. Aceijas C, et al. Global overview of injecting drug use and HIV infection among injecting drug users. *AIDS*. 2004; 18(17): 2295-303.
2. Shakarishvili A, et al. Sex work, drug use, HIV infection, and spread of sexually transmitted infections in Moscow, Russian Federation. *Lancet*. 2005; 366(9479): 57-60.
3. Katzenstein DA. Adherence as a particular issue with protease inhibitors. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 1997; 8 (Suppl): 10-7.
4. Chesney MA, Morin M, and L Sherr. Adherence to HIV combination therapy. *Soc Sci Med*. 2000; 50(11): 1599-605.
5. Bangsberg DR, et al. High levels of adherence do not prevent accumulation of HIV drug resistance mutations. *AIDS*. 2003; 17(13): 1925-32.
6. Walsh JC, et al. Virologic rebound on HAART in the context of low treatment adherence is associated with a low prevalence of antiretroviral drug resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 30(3): 278-87.
7. Harrigan PR, Hogg RS, et al. "Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy." *Journal of Clinical Infectious Diseases*. 2005; 191(3): 339-47.
8. Cingolani A, et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS*. 2002; 16(3): 369-79.
9. Sethi AK, et al. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(8): 1112-1118.
10. Carrieri P, et al. Health-related quality of life after one year of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 32(1): 38-47.

11. Rompalo AM, et al. Evaluation of possible effects of continued drug use on HIV progression among women. *Int J STD AIDS*. 2004; 15(5): 322-7.
12. Moore RD, Keruly JC, and RE Chaisson. Differences in HIV disease progression by injecting drug use in HIV-infected persons in care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 35(1): 46-51.
13. Carrieri MP, et al. Access to antiretroviral treatment among French HIV infected injection drug users: the influence of continued drug use. MANIF 2000 Study Group. *J Epidemiol Community Health*. 1999; 53(1): 4-8.
14. Carpenter C, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. 1998; 280(1): 78-86.
15. Wood E, et al. Adherence and plasma HIV RNA responses to highly active antiretroviral therapy among HIV-1 infected injection drug users. *Cmaj*. 2003; 169(7): 656-61.
16. Bangsberg DR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*. 2001; 15(9): 1181-3.
17. Bouhnik AD, et al. Depression and clinical progression in HIV-infected drug users treated with highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2005; 10(1): 53-61.
18. Wood E, et al. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 35(3): 261-268.
19. Hogg R, et al. Non-adherence to triple combination therapy is predictive of AIDS progression and death in HIV-positive men and women. XIII International AIDS conference. Durban, South Africa, 2000. Abst TuOrB419.
20. Carrieri MP, et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response: a 3-year follow-up study. *Antivir Ther*. 2003; 8(6): 585-94.
21. Ickovics JR and CS Meade. Adherence to antiretroviral therapy among patients with HIV: a critical link between behavioral and biomedical sciences. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 31 Suppl 3: S98-102.
22. Kalichman SC, Ramachandran B, and S Catz. Adherence to combination antiretroviral therapies in HIV patients of low health literacy. *Journal of General Internal Medicine*. 1999; 14(5): 267-73.
23. Kleeberger CA, et al. Determinants of heterogeneous adherence to HIV-antiretroviral therapies in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 26(1): 82-92.
24. Singh N, et al. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS Care*. 1996; 8(3): 261-9.
25. Bouhnik AD, et al. Nonadherence among HIV-infected injecting drug users: the impact of social instability. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 31 Suppl 3: S149-53.
26. Berg KM, et al. Gender differences in factors associated with adherence to antiretroviral therapy. *J Gen Intern Med*. 2004; 19(11): 1111-7.
27. Stone V, et al. HIV/AIDS patients' perspectives on adhering to regimens containing protease inhibitors. *Journal of General Internal Medicine*. 1998; 13(9): 586-593.
28. Russell J, Krantz S, and S Neville. The patient-provider relationship and adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2004; 15(5): 40-7.
29. Carrieri P, et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: results from the French national APROCO Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 28(3): 232-9.

30. Kleeberger CA, et al. Changes in adherence to highly active antiretroviral therapy medications in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*. 2004; 18(4): 683-8.
31. Spire B, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach. *Soc Sci Med*. 2002; 54(10): 1481-96.
32. Ammassari A, et al. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 28(5): 445-449.
33. Duran S, et al. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials*. 2001; 2(1): 38-45.
34. Duran S, et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *AIDS*. 2001. 15(18): 2441-2444.
35. Pinheiro CA, et al. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy in HIV/AIDS patients: a cross-sectional study in Southern Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2002; 35(10): 1173-81.
36. Kerr T, et al. Psychosocial determinants of adherence to highly active antiretroviral therapy among injection drug users in Vancouver. *Antivir Ther* 2004; 9(3): 407-14.
37. Ammassari A, et al. Depressive symptoms, neurocognitive impairment, and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected persons. *Psychosomatics*. 2004; 45(5): 394-402.
38. Ickovics JR, et al. Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV Epidemiology Research Study. *JAMA*, 2001; 285(11): 1466-74.
39. Cruess DG, et al. Prevalence, diagnosis, and pharmacological treatment of mood disorders in HIV disease. *Biol Psychiatry*. 2003; 54(3): 307-16.
40. Carrieri MP, et al. Factors associated with nonadherence to highly active antiretroviral therapy: a 5-year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data in the treatment maintenance phase. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 41 (4): 477-485.
41. Gonzalez JS, et al. Social support, positive states of mind, and HIV treatment adherence in men and women living with HIV/AIDS. *Health Psychol*. 2004; 23(4): 413-8.
42. Gifford AL, et al. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000; 23(5): 386-95.
43. Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(S2): S171-S176.
44. Brook MG, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy in the real world: experience of twelve English HIV units. *AIDS Patient Care STDS*. 2001; 15(9): 491-4.
45. Andreo C, et al. Non-compliance in HIV-infected patients, supported by a community association. *Sante Publique*. 2001; 13(3): 249-62.
46. Stein MD, et al. Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected methadone patients: effect of ongoing illicit drug use. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse*. 2000; 26(2): 195-205.
47. Palepu A, et al. Uptake and adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected people with alcohol and other substance use problems: the impact of substance abuse treatment. *Addiction*. 2004. 99(3): 361-8.
48. Carrieri MP, et al. Failure to maintain adherence to HAART in a cohort of French HIV-positive injecting drug users. *Int J Behav Med*. 2003; 10(1): 1-14.

49. Lucas GM, et al. Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse on HIV-1 treatment outcomes in an urban clinic. *AIDS*. 2002; 16(5): 767-74.
50. Arnsten JH, et al. Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med*. 2002; 17(5): 377-81.
51. Wagner GJ, and GW Ryan. Relationship between routinization of daily behaviors and medication adherence in HIV-positive drug users. *AIDS Patient Care STDS*. 2004; 18(7): 385-93.
52. Gifford AL, et al. Propensity of HIV patients to seek urgent and emergent care. HIV Cost and Services Utilization Study Consortium. *J Gen Intern Med*. 2000; 15(12): 833-40.
53. Moatti JP, et al. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. The Manif 2000 study group. *AIDS*. 2000; 14(2): 151-5.
54. Chan AC, et al. HIV-positive injection drug users who leave the hospital against medical advice: the mitigating role of methadone and social support. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 35(1): 56-9.
55. Lucas GM, et al. Directly administered antiretroviral therapy in an urban methadone maintenance clinic: a nonrandomized comparative study. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 Suppl 5: S409-13.
56. Stein MD, et al. Use of antiretroviral therapies by HIV-infected persons receiving methadone maintenance. *J Addict Dis*. 2000; 19(1): 85-94.
57. McCance-Katz EF, et al. Drug interactions between opioids and antiretroviral medications: interaction between methadone, LAAM, and nelfinavir. *Am J Addict*. 2004; 13(2): 163-80.
58. Turner BJ, et al. Relationship of gender, depression, and health care delivery with antiretroviral adherence in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med*. 2003; 18(4): 248-57.
59. Marimoutou C, et al. Hospitalization for depressive syndrome in a cohort of HIV-infected patients contaminated through injecting drug use: MANIF 2000 cohort, France, 1995-1999. *AIDS Care*. 2003; 15(5): 729-34.
60. Angelino AF and GJ Treisman. Management of psychiatric disorders in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(6): 847-56.
61. Yun LW, et al. Antidepressant treatment improves adherence to antiretroviral therapy among depressed HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 38(4): 432-8.
62. Woolridge E, et al. Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *J Pain Symptom Manage*. 2005; 29(4): 358-67.
63. Wood E, et al. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10(9) cells/L. *Ann Intern Med*. 2003; 139(10): 810-6.
64. Carrieri MP, et al. Evaluation of buprenorphine maintenance treatment in a French cohort of HIV-infected injecting drug users. *Drug Alcohol Depend*. 2003; 72(1): 13-21.
65. Wu AW, Ammassari A, and A Antinori. Adherence to antiretroviral therapy: where are we, and where do we go from here? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 31 Suppl 3: S95-7.
66. Simoni JM, et al. Antiretroviral adherence interventions: a review of current literature and ongoing studies. *Top HIV Med*. 2003; 11(6): 185-98.
67. Pradier C, et al. Efficacy of an educational and counseling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy: French prospective controlled study. *HIV Clin Trials*. 2003; 4(2): 121-131.

68. Conway B, et al. Directly observed therapy for the management of HIV-infected patients in a methadone program. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 Suppl 5: S402-8.
69. Macalino GE, et al. Modified directly observed therapy for the treatment of HIV-seropositive substance users: lessons learned from a pilot study. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 Suppl 5: S393-7.
70. Richter A and B Loomis. Health and economic impacts of an HIV intervention in out-of-treatment substance abusers: evidence from a dynamic model. *Health Care Manag Sci*. 2005; 8(1): 67-79.

Стоп-кадр: Заместительная терапия диацетилморфином

1. WHO/UNODC/UNAIDS. Substitution Maintenance Therapy in the Management of Opioid Dependence and HIV/AIDS Prevention. Geneva, 2004.
2. Bammer G, Dobler-Mikola A, Fleming PM, Strang J, and A Uchtenhagen. The heroin prescribing debate: integrating science and politics. *Science*. 1999; 284(5418): 1277-8.
3. Dijkgraaf MG, et al. Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials. *BMJ*. 2005; (330): 1297.
4. Satel SL, and E Aeschbach. The Swiss heroin trials. Scientifically sound? *Journal of Substance Abuse Treatment*. 1999; 17(4): 331-5.
5. Uchtenhagen A, Dobler-Mikola A, Steffen T, Gutzwiller F, Blättler R, and S Pfeifer. *Prescription of Narcotics for Heroin Addicts. Main Results of the Swiss National Cohort Study*. Karger, Basel: 1999.
6. Rehm J, Gschwend P, Steffen T, Gutzwiller F, Dobler-Mikola A, and A Uchtenhagen. Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *Lancet*. 2001; 358(9291): 1417-23.
7. Steffen T, Blättler R, Gutzwiller F, and M Zwahlen. HIV and hepatitis virus infections among injecting drug users in a medically controlled heroin prescription programme. *European Journal of Public Health*. 2001; 11: 425-430.
8. Uchtenhagen A, Dobler-Mikola A, and F Gutzwiller. Medical prescription of narcotics: background and intermediate results of a Swiss national project. *European Addiction Research*. 1996; 2: 201-7.
9. van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, Koeter MW, van Zwieten BJ, and JM van Ree. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *British Medical Journal*. 2003; 327(7410): 310.
10. Schechter MT. NAOMI: The trials and tribulations of heroin maintenance therapy. 17th International Conference on the Reduction of Drug Related Harm. Vancouver, Canada, April 30, 2006.
11. Kashuba ADM. Interactions between heroin and antiretrovirals? *Medscape*. Сетевая версия: <http://www.medscape.com/viewarticle/431745>.

Контролируемая амбулаторная антиретровирусная терапия у потребителей инъекционных наркотиков

1. Lucas GM, Chaisson RE, and RD Moore. Survival in an urban HIV-1 clinic in the era of highly active antiretroviral therapy: a 5-year cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 33(3): 321-8.

2. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*. 2001; 15(9): 1181-3.
3. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA*. 2001; 286(20): 2568-77.
4. Press N, Tyndall MW, Wood E, Hogg RS, and JS Montaner. Virologic and immunologic response, clinical progression, and highly active antiretroviral therapy adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 31 Suppl 3: S112-7.
5. Stenzel MS, McKenzie M, Mitty JA, and TP Flanigan. Enhancing adherence to HAART: a pilot program of modified directly observed therapy. *AIDS Read*. 2001; 11(6): 317-9, 24-8.
6. Stein MD, Solomon DA, Herman DS, Anderson BJ, and I Miller. Depression severity and drug injection HIV risk behaviors. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(9): 1659-62.
7. Avants SK, Margolin A, Warburton LA, Hawkins KA, and J Shi. Predictors of nonadherence to HIV-related medication regimens during methadone stabilization. *Am J Addict*. 2001; 10(1): 69-78.
8. Arnsten JH, Demas PA, Grant RW, et al. Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med*. 2002; 17(5): 377-81.
9. Lucas GM, Cheever LW, Chaisson RE, and RD Moore. Detrimental effects of continued illicit drug use on the treatment of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 27(3): 251-9.
10. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002; 360(9327): 119-29.
11. Moore RD, Keruly JC, and RE Chaisson. Differences in HIV disease progression by injecting drug use in HIV-infected persons in care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 35(1): 46-51.
12. Poundstone KE, Chaisson RE, and RD Moore. Differences in HIV disease progression by injection drug use and by sex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001; 15(9): 1115-23.
13. Chaulk CP, and VA Kazandjian. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: Consensus Statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. *JAMA*. 1998; 279(12): 943-8.
14. Chaulk CP, Moore-Rice K, Rizzo R, and RE Chaisson. Eleven years of community-based directly observed therapy for tuberculosis. *JAMA*. 1995; 274(12): 945-51.
15. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med*. 1994; 330(17): 1179-84.
16. Mitty JA, Stone VE, Sands M, Macalino G, and T Flanigan. Directly observed therapy for the treatment of people with human immunodeficiency virus infection: a work in progress. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(7): 984-90.
17. Bangsberg DR, Mundy LM, and JP Tulsy. Expanding directly observed therapy: tuberculosis to human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 2001; 110(8): 664-6.
18. Calsyn RJ, Morse GA, Klinkenberg WD, and MR Lemming. Client outcomes and the working alliance in assertive community treatment programs. *Care Manag J*. 2004; 5(4): 199-202.
19. Udechuku A, Olver J, Hallam K, et al. Assertive community treatment of the mentally ill: service model and effectiveness. *Australas Psychiatry*. 2005; 13(2): 129-34.
20. Isett KR, and JP Morrissey. Assessing delayed effects of a multi-site system intervention for homeless persons with serious mental illness. *Adm Policy Ment Health*. 2006; 1-7.

21. Rothbard AB, Min SY, Kuno E, and YL Wong. Long-term effectiveness of the ACCESS program in linking community mental health services to homeless persons with serious mental illness. *J Behav Health Serv Res*. 2004; 31(4): 441-9.
22. Mares AS, and RA Rosenheck. One-year housing arrangements among homeless adults with serious mental illness in the ACCESS program. *Psychiatr Serv*. 2004; 55(5): 566-74.
23. Goldman HH, Morrissey JP, Rosenheck RA, Cocozza J, Blasinsky M, and F Randolph. Lessons from the evaluation of the ACCESS program (Access to Community Care and Effective Services and Supports). *Psychiatr Serv*. 2002; 53(8): 967-9.
24. Flanigan TP, Taylor LE, and JA Mitty. Use of community-based, directly observed therapy for HIV infection: lessons learned for treatment of hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 Suppl 5: S346-8.
25. Altice FL, Mezger JA, Hodges J, et al. Developing a directly administered antiretroviral therapy intervention for HIV-infected drug users: implications for program replication. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 Suppl 5: S376-87.
26. Altice FL, Springer S, Buitrago M, Hunt DP, and GH Friedland. Pilot study to enhance HIV care using needle exchange-based health services for out-of-treatment injecting drug users. *J Urban Health*. 2003; 80(3): 416-27.
27. Behforouz HL, Farmer PE, and JS Mukherjee. From directly observed therapy to accompagna-teurs: enhancing AIDS treatment outcomes in Haiti and in Boston. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 Suppl 5: S429-36.
28. Conway B, Prasad J, Reynolds R, et al. Directly observed therapy for the management of HIV-in-fected patients in a methadone program. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 Suppl 5: S402-8.
29. Clarke S, Keenan E, Ryan M, Barry M, and F Mulcahy. Directly observed antiretroviral therapy for injection drug users with HIV infection. *AIDS Read*. 2002; 12(7): 305-7, 12-6.
30. Lucas GM, Weidle PJ, Hader S, and RD Moore. Directly administered antiretroviral therapy in an urban methadone maintenance clinic: a nonrandomized comparative study. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 Suppl 5: S409-13.
31. Basu S, Smith-Rohrberg D, Bruce RD, and FL Altice. Models for integrating buprenorphine therapy into the primary HIV care setting. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(5): 716-21.
32. Wohl DA, Stephenson BL, Golin CE, et al. Adherence to directly observed antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected prison inmates. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(12): 1572-6.
33. Springer SA, Pesanti E, Hodges J, Macura T, Doros G, and FL Altice. Effectiveness of antiretro-viral therapy among HIV-infected prisoners: reincarceration and the lack of sustained benefit after release to the community. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(12): 1754-60.
34. Tinoco I, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Gonzalez MT, et al. Efficacy of directly observed treat-ment of HIV infection: experience in AIDS welfare homes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23(4): 331-5.
35. Altice FL, Friedland GH, and EL Cooney. Nevirapine induced opiate withdrawal among injecti-on drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS*. 1999; 13(8): 957-62.
36. Bruce RD, Altice FL, Gourevitch M, and GH Friedland. A review of pharmacokinetic drug inte-ractions between opioid agonist therapy and antiretroviral medications: implications and manage-ment for clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006.

37. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, et al. The pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 51(3): 213-7.
38. McCance-Katz EPP, Friedland G, Morse G, Moody D, and P Rainey. Efavirenz decreases buprenorphine exposure, but is not associated with opiate withdrawal in opioid dependent individuals. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2005, Boston, Massachusetts; 2005. Abstract no. 653.
39. Merrill JO, Rhodes LA, Deyo RA, Marlatt GA, and KA Bradley. Mutual mistrust in the medical care of drug users: the keys to the 'narc' cabinet. *J Gen Intern Med*. 2002; 17(5): 327-33.
40. Selwyn PA, Budner NS, Wasserman WC, and PS Arno. Utilization of on-site primary care services by HIV-seropositive and seronegative drug users in a methadone maintenance program. *Public Health Rep*. 1993; 108(4): 492-500.
41. O'Connor PG, Molde S, Henry S, Shockcor WT, and RS Schottenfeld. Human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users: a model for primary care. *Am J Med*. 1992; 93(4): 382-6.
42. Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, et al. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(8): 1417-23.
43. Stein MD, Urdaneta ME, Clarke J, et al. Use of antiretroviral therapies by HIV-infected persons receiving methadone maintenance. *J Addict Dis*. 2000;19(1): 85-94.
44. Farmer PE. Introducing ARVs in resource-poor settings: expected and unexpected challenges and consequences. 2002 International AIDS Conference. Barcelona, Spain, 2002.
45. Mitty JA, Macalino GE, Bazerman LB, et al. The use of community-based modified directly observed therapy for the treatment of HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 39(5): 545-50.
46. Herek GM, Mitnick L, Burris S, et al. Workshop report: AIDS and stigma: a conceptual framework and research agenda. *AIDS Public Policy J*. 1998; 13(1): 36-47.
47. Back DJ, Burger DM, Flexner CW, and JG Gerber. The pharmacology of antiretroviral nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors: implications for once-daily dosing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 39 Suppl 1: S1-23, quiz S4-5.
48. Anderson PL. Pharmacologic perspectives for once-daily antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother*. 2004; 38(11): 1924-34.
49. Hawkins T. Impact of once-and twice-daily dosing regimens on adherence and overall safety. *AIDS Read*. 2004; 14(6): 320-2, 4, 9-31, 34-6.
50. Cooperman NA, and JH Arnsten. Motivational interviewing for improving adherence to antiretroviral medications. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2005; 2(4): 159-64.
51. Parsons JT, Rosof E, Punzalan JC, and L Di Maria. Integration of motivational interviewing and cognitive behavioral therapy to improve HIV medication adherence and reduce substance use among HIV-positive men and women: results of a pilot project. *AIDS Patient Care STDS*. 2005; 19(1): 31-9.
52. Broadhead RS, Heckathorn DD, Altice FL, et al. Increasing drug users' adherence to HIV treatment: results of a peer-driven intervention feasibility study. *Soc Sci Med*. 2002; 55(2): 235-46.
53. Mostashari F, Riley E, Selwyn PA, and FL Altice. Acceptance and adherence with antiretroviral therapy among HIV-infected women in a correctional facility. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998; 18(4): 341-8.

54. Dodds S, Nuehring EM, Blaney NT, et al. Integrating mental health services into primary HIV care for women: the Whole Life project. *Public Health Rep.* 2004; 119(1): 48-59.
55. Friedmann PD, Alexander JA, Jin L, and TA D'Aunno. On-site primary care and mental health services in outpatient drug abuse treatment units. *J Behav Health Serv Res.* 1999; 26(1): 80-94.
56. Herman M, and MN Gourevitch. Integrating primary care and methadone maintenance treatment: implementation issues. *J Addict Dis.* 1997; 16(1):91-102.
57. Gunn RA, Lee MA, Callahan DB, Gonzales P, Murray PJ, and HS Margolis. Integrating hepatitis, STD, and HIV services into a drug rehabilitation program. *Am J Prev Med.* 2005; 29(1): 27-33.
58. Rosenheck RA, Lam J, Morrissey JP, Calloway MO, Stolar M, and F Randolph. Service systems integration and outcomes for mentally ill homeless persons in the ACCESS program (Access to Community Care and Effective Services and Supports). *Psychiatr Serv.* 2002; 53(8): 958-66.
59. Rosenheck RA, and D Dennis. Time-limited assertive community treatment for homeless persons with severe mental illness. *Arch Gen Psychiatry.* 2001; 58(11): 1073-80.
60. Yang J, Law S, Chow W, Andermann L, Steinberg R, and J Sadavoy. Best practices: assertive community treatment for persons with severe and persistent mental illness in ethnic minority groups. *Psychiatr Serv.* 2005; 56(9): 1053-5.
61. Altice FL, Mezger J, Bruce RD, Springer SA, and GH Friedland. Implications for implementing directly administered antiretroviral therapy (DAART) for HIV+ injection drug users (IDUs). The XV International AIDS Conference. July 11-16, 2004, Bangkok, Thailand; Abstract no. WePeB5839.
62. Behforouz HL, Kalmus A, Scherz CS, Kahn JS, Kadakia MB, and PE Farmer. Directly observed therapy for HIV antiretroviral therapy in an urban U.S. setting. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 36(1): 642-5.

Тюрьмы и лечение ВИЧ-инфекции

1. United Nations Commission on Human Rights, 1996. Fifty-second session, item 8 of the agenda. HIV/AIDS in Prisons—statement by the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), Geneva, Switzerland.
2. Spanish Focal Point. 2001. *National Report 2001 for the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.* Madrid: Government Delegation for the National Plan on Drugs; 84, со списком литературы.
3. Maruschak, L. *HIV in Prisons*, 2003. Washington, DC: U.S. Dept of Justice, Bureau of Justice Statistics Bulletin, 2005.
4. Lines R. Action on HIV/AIDS in Prisons: Too Little, Too Late—A Report Card. Montréal: Canadian HIV/AIDS Legal Network, 2002.
5. Dolan, K, et al. 2004. Review of injection drug users and HIV infection in prisons in developing and transitional countries. UN Reference Group on HIV/AIDS Prevention and Care among IDUs in Developing and Transitional Countries. Сетевая версия: <http://ndarc.med.unsw.edu.au/ndarc.nsf/website/Research.current.cp47publications>.
6. Bobrik A, et al. Prison health in Russia: the larger picture. *Journal of Public Health Policy.* 2005; 26: 30-59.

7. Dolan. Review of injection drug users and HIV infection in prisons in developing and transitional countries.
8. Nagaraj SG, Sarvade M, Muthanna L, Raju R, Aju S, and NM Sarvade. HIV seroprevalence and prevalent attitudes amongst the prisoners: A case study in Mysore, Karnataka state India. XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, July 2000.
9. Simooya OO, Sanjobo N, Kaetano L, Sijumbila G, Munkonze, Tailoka F, et al. Behind walls: a study of HIV risk behaviours and seroprevalence in prisons in Zambia. *AIDS*. 2001; 15: 1741-1744.
10. Goyer KC. 2003. *HIV/AIDS in Prison: Problems, Policies and Potential*. Pretoria: Institute for Security Studies, Monograph no. 79, February 2003, chapter 1.
11. Darke S, Kaye S, and R Finlay-Jones. Drug use and injection risk-taking among prison methadone maintenance patients. *Addiction*. 1998; 93/8: 1169-75; Malliori M, Sypsa V, and M Psychogiou, et al. A survey of bloodborne viruses and associated risk behaviors in Greek prisons. *Addiction*. 1998; 93/2: 243-51; Long J. Prevalence of and risk factors for blood-borne viruses among prison inmates and entrants in Ireland: an overview. Conference on HIV, Hepatitis C, and Harm Reduction in Prisons: Evidence, Best Practice and Human Rights. Dublin, Ireland, December 11, 2003.
12. Correctional Service Canada. *HIV/AIDS in Prisons: Final Report of the Expert Committee on AIDS and Prisons*. Ottawa: Minister of Supply and Services: Canada, 1994.
13. Dolan K, et al. Prison-based syringe exchange programs: a review of international research and development. *Addiction*. 2003; 98: 153-158, со списком литературы.
14. Richardson C, Ancelle-Park R, and G Papaevangelou. Factors associated with HIV seropositivity in European injecting drug users. *AIDS*. 1993; 7: 1485-1491; Granados A, Miranda MJ, and L Martin. HIV seropositivity in Spanish prisons. VIth International AIDS Conference, San Francisco. Abstract no. Th.D.116, 1990.
15. Taylor, et al.
16. Dolan K, Hall W, Wodak A, and M Gaughwin. Evidence of HIV transmission in an Australian prison. *Medical Journal of Australia*. 1994; 160(11): 734.
17. Bobrik, et al. Prison health in Russia: the larger picture.
18. Jürgens R. HIV/AIDS in prisons: recent developments. *Canadian HIV/AIDS Policy & Law Review*. 2002; 7(2/3): 13-20, and 19, со ссылками на Dapkus L, "Prison's rate of HIV frightens a nation," *Associated Press*, September 29, 2002; and MacDonald M. *A Study of Health Care Provision, Existing Drug Services and Strategies Operating in Prisons in Ten Countries from Central and Eastern Europe*. Finland: Heuni, 2005.
19. Walmsley R. *World prison population list* (fourth edition). London: Home Office Research, Development and Statistics Directorate, 2003.
20. Belenko S. *Behind Bars: Substance Abuse and America's Prison Population*. New York: National Center on Addiction and Substance Abuse at Columbia University, 1998.
21. Boutwell A, and J Rich. HIV infection behind bars. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 38: 1761-1763.
22. Dolan K, et al. Prison-based syringe exchange programs: a review of international research and development. *Addiction*. 2003; 98: 153-158, со списком литературы.
23. Ball A, et al. Multi-centre Study on Drug Injecting and Risk of HIV Infection: A Report Prepared on Behalf of the International Collaborative Group for the World Health Organization Programme on Substance Abuse. Geneva: World Health Organization, 1995.

24. US National Commission on AIDS. *Report: HIV Disease in Correctional Facilities*. Washington, DC, 1991: 10.
25. Hammett TM, Harmon MP, and W Rhodes. The burden of infectious disease among inmates of and releasees from US correctional facilities. *American Journal of Public Health*. 2002; 92: 1789-1794.
26. Disease control in North West Russia. *Prison Healthcare News*, 4, весна 2003.
27. UNAIDS. Prisons and AIDS: UNAIDS Point of View. Geneva: UNAIDS, 1997.
28. Glaser JB, and RB Greifinger. Correctional health care: A public health opportunity. *Ann Int Med*. 1993; 118: 139-145.
29. Pontali E. Antiretroviral treatment in correctional facilities. *HIV Clinical Trials*. 2005; 6(1): 25-37.
30. Bobrik A, et al. Prison health in Russia: the larger picture. *Journal of Public Health Policy*. 2005; 26: 30-59.
31. Editorial. Prison health services should be as good as those for the general community. *British Medical Journal*. 1997; 315: 1394-1395.
32. MacDonald M. A Study of Health Care Provision, Existing Drug Services and Strategies Operating in Prisons in Ten Countries from Central and Eastern Europe.
33. Human Rights Watch. Сетевая версия: <http://hrw.org/prisons/abuses.html>.
34. Jürgens R, and B Betteridge. Prisoners who inject drugs: public health and human rights imperatives. *Health & Human Rights*. 2005; 8:2: 47-74.
35. Brewer TF. HIV in prisons: the pragmatic approach. *AIDS*. 1991; 5: 897.
36. Harding T. Do prisons need special health policies and programs? *International Journal of Drug Policy*. 1997; 8(1): 22-30.
37. Betteridge.
38. Basic Principles for the Treatment of Prisoners, UN GA Res. 45/111, annex, 45 UN GAOR Supp (No. 49A) at 200, UN Doc A/45/49 (1990).
39. WHO. *WHO Guidelines on HIV Infection and AIDS in Prisons*. Geneva, Switzerland: 1993. (В дальнейшем — WHO Guidelines).
40. International Guidelines on HIV/AIDS and Human Rights. UNCHR Res. 1997/33, UN Doc. E/CN.4/1997/150 (1997), para. 29(e).
41. Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights and the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *HIV/AIDS and Human Rights: International Guidelines*. New York and Geneva: United Nations, 1998 (HR/PUB/98/1), para. 29(e).
42. Coetzee D, et al. Outcomes after two years of providing antiretroviral treatment in Khayelitsha, South Africa. *AIDS*. 2004; 18(6): 887-895; Palombi L, et al. One year of HAART in Mozambique: survival, virological, and immunological results of DREAM project in adults and children. 2004. XI Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8-11, San Francisco, California. Abstract 148.
43. Open Society Institute. *Breaking Down Barriers. Lessons on Providing HIV Treatment to Injection Drug Users*. New York, International Harm Reduction Program. 2004; World Health Organization. *Evidence for Action on HIV/AIDS and Injecting Drug Use. Policy Brief: Antiretroviral Therapy and Injecting Drug Users*. Geneva, Switzerland; 2005.

44. Pontali E. Antiretroviral treatment in correctional facilities. *HIV Clinical Trials*. 2005; 6(1): 25-37 со ссылками на Hogg RS, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA*. 1998; 279: 450-454; Hogg RS, et al. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. *Canadian Medical Association Journal*. 1999; 160: 659-665; Palella FJ, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *New England Journal of Medicine*. 1998; 338: 853-860; Lavalley C, et al. Reduction in hospitalization costs, morbidity, disability, and mortality in patients with AIDS treated with protease inhibitors. *Arch Med Res*. 2000; 31: 515-519; Florida M, et al. Hospitalizations and costs of treatment for protease inhibitor-based regimens in patients with very advanced HIV-infection (CD4<50/mm3). *HIV Clin Trials*. 2000; 1: 9-16.
45. Altice FL, Mostashari F, and GH Friedland. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2001; 28: 47-58.
46. Maruschak L. *HIV in Prisons, 1999*. Washington, DC (2001): U.S. Dept of Justice, Bureau of Justice Statistics Bulletin.
47. Griffin MM, et al. Effects of incarceration on HIV-infected individuals. *Journal of the National Medical Association*. 1996; 88: 639-644.
48. Maruschak. *HIV in Prisons, 1999*.
49. Decrease in AIDS-related mortality in a state correctional system-New York, 1995-1998. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1999; 47: 1115-1117.
50. Springer, et al. Effectiveness of antiretroviral therapy among HIV-infected prisoners: reincarceration and the lack of sustained benefit after release to the community. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 38: 1754-1760.
51. Pontali E. Antiretroviral treatment in correctional facilities. *HIV Clinical Trials*. 2005; 6(1): 25-37.
52. Pontali E. Antiretroviral treatment in correctional facilities. *HIV Clinical Trials*. 2005; 6(1): 25-37, со списком литературы.
53. Soto Blanco JM, Perez JR, and JC March. Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected prison inmates (Spain). *Int J STD AIDS*. 2005; 16(2): 133-138.
54. Baillargeon J, et al. Antiretroviral prescribing patterns in the Texas prison system. *Clin Infect Dis*. 2003; 31: 1476-1481.
55. Altice FL, Mostashari F, and GH Friedland. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2001; 28: 47-58.
56. Springer, et al. Effectiveness of antiretroviral therapy among HIV-infected prisoners: reincarceration and the lack of sustained benefit after release to the community. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 38: 1754-1760.
57. Mostashari F, et al. Acceptance and adherence with antiretroviral therapy among HIV-infected women in a correctional facility. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirology*. 1998; 18: 341-348.
58. Paterson DL, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine*. 2000; 133: 21-30.
59. Spauling, et al. 2002; Pontali E. Antiretroviral treatment in correctional facilities. *HIV Clinical Trials*. 2005; 6(1): 25-37.

60. Pontali E. Antiretroviral treatment in correctional facilities. *HIV Clinical Trials*. 2005; 6(1): 25-37.
61. Babudieri, et al. Directly observed therapy to treat HIV infection in prisoners. *JAMA*. 2000; 284(2): 179-180.
62. Fischl M, et al. Impact of directly observed therapy on long-term outcomes in HIV clinical trials [abstract 528]. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2001. Alexandria, VA: Foundation for Retroviruses and Human Health.
63. Spauling , et al.
64. Wohl D, et al. Adherence to directly observed therapy of antiretrovirals in a state prison system [abstract 357]. Proceedings of the 38th annual meeting of the Infectious Diseases Society of America (Philadelphia), 2000. Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America; Wohl, et al. Adherence to directly observed antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected prison inmates. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 1572-1576.
65. Altice FL, Mostashari F, and GH Friedland. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2001; 28: 47-58.
66. Spauling, et al. 2002.
67. Altice FL, Mostashari F, and GH Friedland. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. 2001; 28: 47-58.
68. Wohl, et al. Adherence to directly observed antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected prison inmates. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 1572-1576.
69. Wood E, et al. Expanding access to HIV antiretroviral therapy among marginalized populations in the developed world. *AIDS*. 2003; 17(17): 2419-2427.
70. Palepu A, et al. Alcohol use and incarceration adversely affect HIV-1 RNA suppression among injection drug users starting antiretroviral therapy. *Journal of Urban Health*. 2003; 80(4): 667-675; Palepu A, et al. Initiating highly active antiretroviral therapy and continuity of HIV care: the impact of incarceration and prison release on adherence and HIV treatment outcomes. *Antivir Ther*. 2004; 9(5): 713-719.
71. Stephenson BL, et al. Effect of release from prison and re-incarceration on the viral loads of HIV-infected individuals. *Public Health Rep*. 2005; 120(1): 84-88.
72. Там же.
73. Spauling, et al.
74. Там же.
75. Kim JY, et al. Successful community follow-up and reduced recidivism of HIV positive women prisoners. *Journal of Correctional Health Care*. 1997; 4: 1-9.
76. Flanigan TP, et al. A prison release program for HIV-positive women: linking them to health services and community follow-up. *American Journal of Public Health*. 1996; 86: 886-887.
77. Skolnick AA. Correctional and community health care collaborations. *Journal of the American Medical Association*. 1998; 279: 98-99.
78. Pontali E. Antiretroviral treatment in correctional facilities. *HIV Clinical Trials*. 2005; 6(1): 25-37.
79. Howard TR and WA Campbell. Positive tools for HIV+ prisoners. XV International AIDS Conference. July 11-16, 2004. Bangkok, Thailand. Abstract no. WePeE6856; Kennedy SS, et al. Impro-

ving access to and utilization of health and social services for HIV-infected jail and prison releasees: evaluation results from the Corrections Demonstration Project funded by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and Health Resources and Services Administration (HRSA). 2004 XV International AIDS Conference (Poster Exhibition Abstract no. ThPeE7996); Wohl D, et al. Access to HIV care and antiretroviral therapy following release from prison. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 8-11, 2004. Abstract 859.

80. Vigilante KC, et al. Reduction in recidivism of incarcerated women through primary care peer counseling and discharge planning. *J Womens Health*. 1999; 8: 409-415.

81. Pontali E. Antiretroviral treatment in correctional facilities. *HIV Clinical Trials*. 2005; 6(1): 25-37.

82. Farley J, et al. Hepatitis C treatment in a Canadian federal correctional population: Preliminary feasibility and outcomes. *International Journal of Prisoner Health*. 2005; 1 (1): 13-18; Farley J, et al. Feasibility and Outcome of HCV Treatment in a Canadian Federal Prison Population. *Am J Public Health*. 2005; 95:1737-1739; Allen S, et al. Treatment of chronic hepatitis C in a state correctional facility. *Annals of Internal Medicine*. 2003; 138: 187-191.

83. Betteridge, 2004, со ссылками на Tansuphasiri U, et al. Drug-resistant tuberculosis among prisoners of three prisons in Bangkok and the vicinity. *J Med Assoc Thai*. 2003; 86(10): 953-963; Yerokhin VV, Punga VV, and LN Rybka. Tuberculosis in Russia and the problem of multiple drug resistance. *Ann NY Acad Sci*. 2001; 953:133-137; Valway SE, et al. Outbreak of multiple-drug-resistant tuberculosis in a New York State prison, 1991. *Am J Epidemiol*. 1994; 140(2): 113-122.

84. Sidley P. Prisoner with AIDS is released to die at home. *British Medical Journal*. 2005; 331 (7530): 1426.

85. Munkingh L. Access to antiretroviral treatment. Cspri newsletter 13, September 2005.

86. Там же.

87. AIDS prisoners suspend hunger strike in South Africa. *Agence France Presse*, March 29, 2006.

88. Simooya O, and N Sanjobo. The double sentence of HIV/AIDS in prisons and other correctional establishments [rapid response]. *British Medical Journal*. 2005; 22 (December).

89. World Health Organization. 2005. *Zambia Summary Country Profile for HIV/AIDS Treatment Scale-Up*. Geneva: WHO.

90. Bobrik A, et al. Prison health in Russia: the larger picture. *Journal of Public Health Policy*. 2005; 26: 30-59.

91. Mattick RP, et al. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence (Cochrane review). *The Cochrane Library*. 2002; issue 4.

92. Clarke S, Keenan E, and M Ryan. Directly observed antiretroviral therapy for injecting drug users with HIV. *The AIDS Reader*. 2002; 12(305-7): 412-416; Moscatello G, Campello P, and JA Benetucci. Bloodborne and sexually transmitted infections in a hospital in Buenos Aires, Argentina. *Clinical Infectious Diseases*. 2003; 37 (Supplement 5): S343-347; Lucas GM, et al. Directly administered antiretroviral therapy in an urban methadone maintenance clinic: a nonrandomized comparative study. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 38: S409-413; Farrell M, et al. Effectiveness of drug dependence treatment in HIV prevention. *International Journal of Drug Policy*. 2005.

93. Ramratnam B, et al. Former prisoners' views on mandatory HIV testing during incarceration. *Journal of Correctional Health Care*. 1997; 4: 155-164.

94. Boutwell A, Rich JD. HIV infection behind bars. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;38:1761-1763.

95. Hoxie N, et al. HIV seroprevalence and the acceptance of voluntary HIV testing among newly incarcerated male prison inmates in Wisconsin. *American Journal of Public Health*. 1990; 80(9): 1129-1131; Jacobs S. AIDS in correctional facilities: Current status of legal issues critical to policy development. *Journal of Criminal Justice*. 1995; 23(3): 209-221.
96. Patterson S, et al. Drug-susceptible Tb outbreak in a state correctional facility housing HIV-infected inmates—South Carolina, 1999-2000. *Morbidity and Mortality Weekly Review*. 2000; 49(46): 1041-1044.
97. American College of Physicians, National Commission on Correctional Health Care, and American Correctional Health Services Association. The crisis in correctional health care: the impact of the national drug control strategy on correctional health services. *Annals of Internal Medicine*. 1992; 117(1): 72-77.
98. Correctional Service Canada. A health care needs assessment of federal inmates in Canada. *Canadian Journal of Public Health*. 2004; 95(suppl 1): S1-S63.
99. Jürgens R, and B Betteridge. Prisoners who inject drugs: public health and human rights imperatives. *Health & Human Rights*. 2005; 8:2: 47-74.
100. Editorial. Health care for prisoners: implications of 'Kalk's refusal.' *Lancet*. 1991; 337: 647-648; Pontali E. Antiretroviral treatment in correctional facilities; UNAIDS. 1997. *Prisons and AIDS: UNAIDS Point of View*. Geneva: UNAIDS.
101. UNAIDS, там же.
102. Bewley-Taylor D, Trace M, and A Stevens. 2005. *Incarceration of Drug Offenders: Costs and Impacts*. Oxford: UK: The Beckley Foundation.
103. World Health Organization. 1987. Statement from the Consultation on Prevention and Control of AIDS in Prisons, Global Programme on AIDS. Geneva: WHO.

Проект ГЛОБУС: первые шаги к антиретровирусной терапии потребителей инъекционных наркотиков в России

1. ТППС. На пороге эпидемии: необходимость неотложных мер в борьбе против СПИДа в России. (Доклад Рабочей группы «США-Россия в борьбе против ВИЧ/СПИДа».) 2003; 38.
2. Отдел организации надзора за ВИЧ/СПИД Федеральной службы РФ по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.
3. Сельцовский АП, Поляков СВ, Мазус АИ, Кожокин ЕМ, Гузенкова ТС, Ольшанский АЯ, Брюн ЕА, Кандауров СП. ВИЧ/СПИД в России: тенденции, проблемы, меры противодействия. Москва, 2004; 47.
4. Покровский ВВ. ВИЧ-инфекция в России: прогноз. Вопросы вирусологии. 2004; №3: 31-34.
5. Данные Российского федерального центра по профилактике и борьбе со СПИДом.
6. UNDP. HIV/AIDS in Eastern Europe and the Commonwealth of Independent States. Reversing the Epidemic. Facts and Policy Options. Bratislava, 2004.
7. UNAIDS. Global AIDS Epidemic Report. 2004
8. В настоящее время проект ГЛОБУС реализуется в 10 регионах, в которых проживает около 20% населения страны: в Красноярском крае, Татарстане, Санкт-Петербурге, Бурятии,

Тверской, Нижегородской, Оренбургской, Псковской, Вологодской и Томской областях. Рассматривается возможность включения в проект еще двух регионов.

9. World Health Organization. *HIV/AIDS Treatment and Care: WHO Protocols for CIS Countries*, Version 1. 2004. Сетевая версия: <http://www.euro.who.int/document/e83863.pdf>.

10. В рамках проекта ГЛОБУС используются две основные схемы антиретровирусной терапии: Комбивир плюс Стокрин (Сустива) и Комбивир плюс неврирапин. Когда лечение этими препаратами продолжать невозможно, применяют Эпивир, Видекс, Зерит и Калетру.

Течение гепатита С у ВИЧ-инфицированных

1. National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research. *HIV/AIDS, Hepatitis C and Sexually Transmissible Infections in Australia Annual Surveillance Report*. Sydney, NSW, National Centre. In: *HIV Epidemiology and Clinical Research*. The University of New South Wales. 2005.

2. Hahn JA, Page-Shafer K, Lum PJ, Ochoa K, and AR Moss. Hepatitis C virus infection and needle exchange use among young injection drug users in San Francisco. *Hepatology*. 2001; 34(1): 180-7.

3. Amin J, Kaye M, Skidmore S, Pillay D, Cooper DA, and GJ Dore. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. *HIV Med*. 2004; 5(3): 174-9.

4. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*. 2000; 14(18): 2895-2902.

5. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. 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(9244): 1800-1805.

6. Soriano V, Kirk O, and F Antunes. The influence of hepatitis C on the prognosis of HIV: the EuroSIDA study. World AIDS Conference, 2000; Durban, South Africa. Abstract ThOrB655.

7. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, and N Rajicic. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(6): 831-837.

8. Wright TL, Hollander H, Pu X, Held MJ, Lipson P, Quan S, et al. Hepatitis C in HIV-infected patients with and without AIDS: prevalence and relationship to patient survival. *Hepatology*. 1994; 20(5): 1152-1155.

9. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of Hepatitis C Virus Infection on HIV-1 Disease Progression and Response to Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis*. 2005; 192(6): 992-1002.

10. Sulkowski MS, Mast EE, Seeff LB, and DL Thomas. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2000; 30 Suppl 1: S77-S84.

11. Saha MK, Chakrabarti S, Panda S, Naik TN, Manna B, Chatterjee A, et al. Prevalence of HCV & HBV infection amongst HIV seropositive intravenous drug users & their non-injecting wives in Manipur, India. *Indian J Med Res*. 2000; 111: 37-39.

12. Hadi DHMH, Shujaat PDMGSH, Waheed PDWuZ, and PDMGMA Masood. Incidence of Hepatitis C virus and HIV among injecting drug users in Northern Pakistan: A prospective cohort study.

- 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 24–27, Rio de Janeiro, Brazil, 2005. MoOa0104.
13. Zhang C, Yang R, Xia X, Qin S, Dai J, Zhang Z, et al. High prevalence of HIV-1 and hepatitis C virus coinfection among injection drug users in the southeastern region of Yunnan, China. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 29(2): 191-6.
14. Garten R, Zhang J, Liu W, Chen J, Yu X-F. Coinfection with HIV and hepatitis C virus among injection drug users in Southern China. *Clinical Infectious Diseases*. 2005; 41 (Suppl 1): S18-S24.
15. Grigoryan S, Hakobyan A, Papoyan A, and E Hovhannisyan. Initiation of ARV treatment in the Republic of Armenia. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 24–27, Rio de Janeiro, Brazil, 2005. MoPe11.4C01.
16. Lioznov D, Nikolaenko S, Antonova T, and T Belayeva. Prevalence of HIV, hepatitis B and C viruses in high risk population in St Petersburg, Russia. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 24–27, Rio de Janeiro, Brazil, 2005. TuPe1.1c12.
17. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000; 284 (4): 450-456.
18. Mehta SH, Cox A, Hoover DR, Wang XH, Mao Q, Ray S, et al. Protection against persistence of hepatitis C. *Lancet*. 2002; 359(9316): 1478-1483.
19. Grebely G, Conway B, Raffa J, Lai C, Krajden M, Kerr T, et al. Effect of HIV co-infection on spontaneous clearance of hepatitis C virus (HCV) in the Downtown Eastside of Vancouver. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 24–27, Rio de Janeiro, Brazil, 2005. TuPe1.1C18.
20. Cribier B, Rey D, Schmitt C, Lang JM, Kirn A, and F Stoll-Keller. High hepatitis C viraemia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. *AIDS*. 1995; 9 (10): 1131-1136.
21. Thomas DL, Shih JW, Alter HJ, Vlahov D, Cohn S, Hoover DR, et al. Effect of human immunodeficiency virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *J Infect Dis*. 1996; 174(4): 690-695.
22. Sherman KE, O'Brien J, Gutierrez AG, Harrison S, Urdea M, Neuwald P, et al. Quantitative evaluation of hepatitis C virus RNA in patients with concurrent human immunodeficiency virus infections. *J Clin Microbiol*. 1993; 31(10): 2679-2682.
23. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengoechea M, Hernandez-Queiro J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol*. 1997; 26(1): 1-5.
24. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, and J Albrecht. Is an 'a la carte' combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group. *Hepatology*. 2000; 31(1): 211-218.
25. Fanning L, Kenny E, Sheehan M, Cannon B, Whelton M, O'Connell J, et al. Viral load and clinicopathological features of chronic hepatitis C (1b) in a homogeneous patient population. *Hepatology*. 1999; 29(3): 904-907.
26. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(4): 562-569.
27. Makris M, Preston FE, Rosendaal FR, Underwood JC, Rice KM, and DR Triger. The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. *Br J Haematol*. 1996; 94(4): 746-752.

28. Telfer P, Sabin C, Devereux H, Scott F, Dusheiko G, and C Lee. The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of haemophilic patients. *Br J Haematol.* 1994; 87(3): 555-561.
29. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, and JJ Goedert. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993; 6(6): 602-610.
30. Lesens O, Deschenes M, Steben M, Belanger G, and CM Tsoukas. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in human immunodeficiency virus-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis.* 1999; 179(5): 1254-1258.
31. Benhamou Y, Bochet M, Di M, V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology.* 1999; 30(4): 1054-1058.
32. Pol S, Lamorthe B, Thi NT, Thiers V, Carnot F, Zylberberg H, et al. Retrospective analysis of the impact of HIV infection and alcohol use on chronic hepatitis C in a large cohort of drug users. *J Hepatol.* 1998; 28(6): 945-950.
33. Bierhoff E, Fischer HP, Willsch E, Rockstroh J, Spengler U, Brackmann HH, et al. Liver histopathology in patients with concurrent chronic hepatitis C and HIV infection. *Virchows Arch.* 1997; 430(4): 271-277.
34. Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R, Murad S, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut.* 2003; 52(7): 1035-40.
35. Eyster ME, Sherman KE, Goedert JJ, Katsoulidou A, and A Hatzakis. Prevalence and changes in hepatitis C virus genotypes among multitransfused persons with hemophilia. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Infect Dis.* 1999; 179(5): 1062-1069.
36. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, and G Raimondo. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med.* 1999; 341(1): 22-26.
37. Sanchez-Conde M, Alvarez F, Berenguer J, Miralles P, Alvarez E, Cosin J, et al. Liver biopsy (LB) findings in HIV-infected patients (HIV+P) with chronic hepatitis C (CHC) and persistently normal transaminases (PNALT). 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 24-27, Rio de Janeiro, Brazil, 2005. TuPe1.1C42.
38. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus- and hepatitis C virus-coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology.* 2001; 34(2): 283-287.
39. Quirishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet.* 2003; 362: 1708-1713.
40. Marine-Barjoan E, Saint-Paul MC, Pradier C, Chaillou S, Anty R, Michiels JF, et al. Impact of antiretroviral treatment on progression of hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS.* 2004; 18(16): 2163-70.
41. Stuver S, Fleming C, Nunes D, Reed C, Tumilty S, Murray J, et al. Predictors of liver disease progression in a cohort of HIV/HCV co-infected drug users. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 22-25, Boston, Massachusetts, 2005. Abstract 947.
42. Rodriguez-Torres M, Rios-Bedoya C, Rodriguez-Orengo J, Fernandez A, and V Perez-Ramos. Factors that affect fibrosis progression rate in hispanic HIV+ patients who are coinfecting with HCV.

11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, California, 2004. Abstract 813.

43. Martin-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(1): 128-33.

44. Rockstroh JK, Theisen A, Kaiser R, Sauerbruch T, and U Spengler. Antiretroviral triple therapy decreases HIV viral load but does not alter hepatitis C virus (HCV) serum levels in HIV-HCV-co-infected haemophiliacs. *AIDS*. 1998; 12(7): 829-830.

45. Garcia-Samaniego J, Bravo R, Castilla J, Gomez-Cano M, Laguna F, Munoz F, et al. Lack of benefit of protease inhibitors on HCV viremia in HIV-infected patients. *J Hepatol*. 1998; 28(3): 526-527.

46. Zylberberg H, Chaix ML, Rabian C, Rouzioux C, Aulong B, Brechot C, et al. Tritherapy for human immunodeficiency virus infection does not modify replication of hepatitis C virus in coinfecting subjects. *Clin Infect Dis*. 1998; 26(5): 1104-1106.

47. Vento S, Garofano T, Renzini C, Casali F, Ferraro T, and E Concia. Enhancement of hepatitis C virus replication and liver damage in HIV-coinfected patients on antiretroviral combination therapy. *AIDS*. 1998; 12(1): 116-117.

48. Chung RT, Evans SR, Yang Y, Theodore D, Valdez H, Clark R, et al. Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by hepatitis C virus in coinfecting subjects. *AIDS*. 2002; 16(14): 1915-23.

49. Fialaire P, Payan C, Vitour D, Chennebault JM, Loison J, Pichard E, et al. Sustained disappearance of hepatitis C viremia in patients receiving protease inhibitor treatment for human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1999; 180(2): 574-575.

50. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(3): 492-497.

51. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Valencia E, Rodriguez-Rosado R, Munoz F, and J Gonzalez-Lahoz. Impact of chronic liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. *Eur J Epidemiol*. 1999; 15(1): 1-4.

52. Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, Perronne C, Salmon-Ceron D, Geffray L, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS*. 2003; 17(12): 1803-9.

53. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*. 2005; 42(6): 799-805.

54. Cicconi P, Puoti M, Cozzi Lepri A, Cosco L, Morsica G, Sabntantonio T, et al. Risk factors for decompensated cirrhosis and associated morbidity and mortality in I.Co.N.A. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 24-27, Rio de Janeiro, Brazil, 2005. Abstract TuPe1.1C24.

55. Euba G, Shaw E, Xiol X, Podzaczner D, and M Santin. Clinical characteristics and outcome of decompensated liver cirrhosis in HIV-infected patients. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 24-27, Rio de Janeiro, Brazil, 2005. Abstract TuPe1.1C08.

56. Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, Rodriguez-Rosado R, Carbo J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(1): 179-183.

57. Brau N, Xiao P, Naqvi Z, Taylor L, Sulkowski MS, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma in 40 HIV/HCV coinfecting versus 50 HCV-monoinfected patients. North American HCC in HIV Study Group. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 24-27, Rio de Janeiro, Brazil, 2005. Abstract TuPe1.1C17.
58. Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, Ragni M, Jayaweera D, Schiff ER, et al. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2003; 9(3): 239-47.
59. Ragni MV, Belle SH, Im K, Neff G, Roland M, Stock P, et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis*. 2003; 188(10): 1412-20.
60. Ruffi G, Barcena R, Vargas V, and the Spanish OLT-HIV Working Group. Orthotopic Liver Transplantation in 15 HIV-1-infected Recipients: Evaluation of Spanish Experience in the HAART Era (2002-2003). 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, California, 2004. Abstract 827.
61. Prins M, Hernandez AI, Brettle RP, Robertson JR, Broers B, Carre N, et al. Pre-AIDS mortality from natural causes associated with HIV disease progression: evidence from the European Seroconverter Study among injecting drug users. *AIDS*. 1997; 11(14): 1747-1756.
62. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Alzola CF, Furrer J, McCabe RE, et al. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(3): 363-367.
63. Dorrucchi M, Pezzotti P, Phillips AN, Alliegro MB, and G Rezza. Antiretroviral treatment and progression to AIDS in HIVseroconverters from different risk groups. HIV Italian Seroconversion Study. *AIDS*. 1997; 11(4): 461-467.
64. Dorrucchi M, Pezzotti P, Phillips AN, Lepri AC, and G Rezza. Coinfection of hepatitis C virus with human immunodeficiency virus and progression to AIDS. Italian Seroconversion Study. *J Infect Dis*. 1995; 172(6): 1503-1508.
65. Quan CM, Krajden M, Grigoriew GA, and IE Salit. Hepatitis C virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1993; 17(1): 117-119.
66. Staples CT, Jr., Rimland D, and D Dudas. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis*. 1999; 29(1): 150-154.
67. Piroth L, Duong M, Quantin C, Abrahamowicz M, Michardiere R, Aho LS, et al. Does hepatitis C virus co-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected patients? *AIDS*. 1998; 12(4): 381-388.
68. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, and DL Thomas. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA*. 2002; 288(2): 199-206.
69. Hershow RC, O'Driscoll PT, Handelsman E, Pitt J, Hillyer G, Serchuck L, et al. Hepatitis C virus coinfection and HIV load, CD4+ cell percentage, and clinical progression to AIDS or death among HIV-infected women: Women and Infants Transmission Study. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(6): 859-67.
70. Law P, Duncombe C, Mahanontharit A, Boyd M, Ruxrungthan K, Lange JM, et al. Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort. *AIDS*. 2004; 18: 1169-1177.
71. Hung CC, Chen MY, Hsieh SM, Hsiao CF, Sheng WH, and SC Chang. Impact of chronic hepatitis C infection on outcomes of patients with an advanced stage of HIV-1 infection in an area of low prevalence of co-infection. *Int J STD AIDS*. 2005; 16(1): 42-8.

72. Anderson KB, Guest JL, and D Rimland. Hepatitis C virus coinfection increases mortality in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era: data from the HIV Atlanta VA Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(10): 1507-13.
73. Stebbing J, Waters L, Mandalia S, Bower M, Nelson M, and B Gazzard. Hepatitis C virus infection in HIV type 1-infected individuals does not accelerate a decrease in the CD4+ cell count but does increase the likelihood of AIDS-defining events. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(6): 906-11.
74. Dorrucchi M, Valdarchi C, Suligo B, Zaccarelli M, Sinicco A, Giuliani M, et al. The effect of hepatitis C on progression to AIDS before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2004; 18(17): 2313-8.
75. Miller MF, Haley C, Koziel MJ, and CF Rowley. Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(5): 713-20.
76. Taya N, Torimoto Y, Shindo M, Hirai K, Hasebe C, and Y Kohgo. Fas-mediated apoptosis of peripheral blood mononuclear cells in patients with hepatitis C. *Br J Haematol.* 2000; 110(1): 89-97.
77. Laskus T, Radkowski M, Piasek A, Nowicki M, Horban A, Cianciara J, et al. Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes. *J Infect Dis.* 2000; 181 (2): 442-8.
78. Hansjee N, Kaufmann GR, Strub C, Weber R, Battegay M, and P Erb. Persistent apoptosis in HIV-1-infected individuals receiving potent antiretroviral therapy is associated with poor recovery of CD4 T lymphocytes. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 36(2): 671-7.

Снижение вреда от гепатита С у ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков

1. Tossing G. Management of chronic hepatitis C in HIV-co-infected patients—results from the First International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection, December 2-4, 2004, Amsterdam, Netherlands. *Eur J Med Res.* 2005; 10(1): 43-5.
2. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol.* 2006; 44(1 Suppl): S6-9.
3. Bica I, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2001; 32(3): 492-7.
4. Monga HK, et al. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(2): 240-7.
5. Cacoub P, et al. Mortality among human immunodeficiency virus-infected patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma due to hepatitis C virus in French Departments of Internal Medicine/Infectious Diseases, in 1995 and 1997. *Clin Infect Dis.* 2001; 32(8): 1207-14.
6. Rosenthal E, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS.* 2003; 17(12): 1803-9.
7. Okongo M, et al. Causes of death in a rural, population-based human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) natural history cohort in Uganda. *Int J Epidemiol.* 1998; 27(4): 698-702.
8. Lindan CP, et al. Predictors of mortality among HIV-infected women in Kigali, Rwanda. *Ann Intern Med.* 1992; 116(4): 320-8.

9. Giri TK, et al. Sociodemographic characteristics of HIV infection in northern India. *J Commun Dis.* 1995; 27(1): 1-9.
10. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. *WHO Report 2005.* World Health Organization: Geneva, 2005.
11. d'Adesky AC. HIV Generics: Ready for a Revolution? *amfAR Treatment Insider.* 2003; 4(7): 1-6.
12. Sherman KE, et al. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(6): 831-7.
13. Sulkowski MS, and DL Thomas. Hepatitis C in the HIV-Infected Person. *Ann Intern Med.* 2003; 138(3): 197-207.
14. Mohsen AH, Murad S, and PJ Easterbrook. Prevalence of hepatitis C in an ethnically diverse HIV-1-infected cohort in south London. *HIV Med.* 2005; 6(3): 206-15.
15. Bowker SL, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis C virus (HCV) in a Northern Alberta population. *Can J Public Health.* 2004; 95(3): 188-92.
16. Agwale SM, et al. Prevalence of HCV coinfection in HIV-infected individuals in Nigeria and characterization of HCV genotypes. *J Clin Virol.* 2004; 31 Suppl 1: S3-6.
17. Segurado AC, et al. Hepatitis C virus coinfection in a cohort of HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and associated factors. *AIDS Patient Care STDS.* 2004; 18(3): 135-43.
18. Perez CM, et al. Seroprevalence of hepatitis C virus and associated risk behaviours: a population-based study in San Juan, Puerto Rico. *Int J Epidemiol.* 2005; 34(3): 593-9.
19. Ruan YH, et al. Community-based survey of HCV and HIV coinfection in injection drug abusers in Sichuan Province of China. *World J Gastroenterol.* 2004; 10(11): 1589-93.
20. Sungkanuparph S, et al. Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infection with human immunodeficiency virus in Thai patients: a tertiary-care-based study. *J Med Assoc Thai.* 2004; 87(11): 1349-54.
21. Chanbancherd P, et al. High frequency of HIV-1 and hepatitis C co-infection among young Thai men: evidence for a changing pattern of HIV transmission in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2003; 34(3): 580-2.
22. Garfein RS, et al. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *Am J Public Health.* 1996; 86(5): 655-61.
23. Miller CL, et al. The Future Face of Coinfection: Prevalence and Incidence of HIV and Hepatitis C Virus Coinfection Among Young Injection Drug Users. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 36(2): 743-749.
24. Garten RJ, et al. Coinfection with HIV and hepatitis C virus among injection drug users in southern China. *Clin Infect Dis.* 2005; 41 Suppl 1: S18-S24.
25. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1998; 47(RR-19): 1-39.
26. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology.* 2002. 36(5 Suppl 1): S93-8.
27. Darke S, Ross J, and W Hall. Overdose among heroin users in Sydney, Australia: II. Responses to overdose. *Addiction.* 1996; 91(3): 413-7.

28. Weiss L, Kluger M, and K McCoy. *Health Care Accessibility among People that Inject Drugs or use Crack Cocaine*. Office of Special Publications, New York Academy of Medicine: New York, 2000.
29. Treloar CJ, Hopwood MN, and SK Loveday. Hepatitis C-related discrimination in healthcare. Report of the Third Australasian Conference on Hepatitis C, Melbourne, March 2002. *Med J Aust*. 2002; 177(5): 233-4.
30. Missed Opportunity: National Survey of Primary Care Physicians and Patients on Substance Abuse. National Center of Addiction and Substance Abuse at Columbia University: New York, 2000.
31. Ding L, et al. Predictors and consequences of negative physician attitudes toward HIV-infected injection drug users. *Arch Intern Med*. 2005; 165(6): 618-23.
32. Bassetti S, et al. Why is highly active antiretroviral therapy (HAART) not prescribed or discontinued? Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999; 21 (2): 114-9.
33. Bogart LM, et al. Impact of medical and nonmedical factors on physician decision making for HIV/AIDS antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000; 23(5): 396-404.
34. Carrieri MP, et al. Access to antiretroviral treatment among French HIV infected injection drug users: the influence of continued drug use. MANIF 2000 Study Group. *J Epidemiol Community Health*. 1999; 53(1): 4-8.
35. Escaffre N, et al. Injecting drug users' adherence to HIV antiretroviral treatments: physicians' beliefs. *AIDS Care*. 2000; 12(6): 723-30.
36. Murri R, et al. 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(5): 461-6.
37. Gastfriend DR. Physician substance abuse [author reply]. *JAMA*. 2005; 294(4): 427.
38. Kresina T, et al. Integrating care for hepatitis C virus (HCV) and primary care for HIV for injection drug users coinfecting with HIV and HCV. *Clin Infect Dis*. 2005; 41 (Suppl 1): S83-S88.
39. Gordon FD. Cost-effectiveness of screening patients for hepatitis C. *Am J Med*. 1999; 107(6B): 36S-40S.
40. Kwiatkowski CF, Fortuin Corsi K, and RE Booth. The association between knowledge of hepatitis C virus status and risk behaviors in injection drug users. *Addiction*. 2002; 97(10): 1289-94.
41. Hagan H, et al. Reduced risk of hepatitis B and hepatitis C among injection drug users in the Tacoma syringe exchange program. *Am J Public Health*. 1995; 85(11): 1531-7.
42. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral. *MMWR Recomm Rep*. 2001; 50(RR-19): 1-57; quiz CE1-19a1-CE6-19a1.
43. Ghosn J, et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med*. 2004; 5(4): 303-6.
44. Marincovich B, et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect*. 2003; 79(2): 160-2.
45. Vandelli C, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(5): 855-9.
46. Brettler DB, et al. The low risk of hepatitis C virus transmission among sexual partners of hepatitis C-infected hemophilic males: an international, multicenter study. *Blood*. 1992; 80(2): 540-3.
47. Tahan V, et al. Sexual transmission of HCV between spouses. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(4): 821-4.

48. Alter MJ, et al. Sporadic non-A, non-B hepatitis: frequency and epidemiology in an urban U.S. population. *J Infect Dis.* 1982; 145(6): 886-93.
49. Alter MJ, et al. Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. *JAMA.* 1989; 262(9): 1201-5.
50. Hammer GP, et al. Low incidence and prevalence of hepatitis C virus infection among sexually active non-intravenous drug-using adults, San Francisco, 1997-2000. *Sex Transm Dis.* 2003. 30(12): 919-24.
51. Rauch A, et al. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2005; 41 (3): 395-402.
52. Gotz HM, et al. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men—results from contact tracing and public health implications. *AIDS.* 2005; 19(9): 969-74.
53. Danta M, Brown D, and M Jacobs. Epidemiology of acute HCV infection in a London cohort of HIV positive homosexual males. 54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2003. Boston, MA.
54. Nelson M, et al. Increasing incidence of acute hepatitis C in HIV positive men secondary to sexual transmission, epidemiology and treatment [F12/3]. 9th European AIDS Conference (EACS). 2003. Warsaw, Poland.
55. Fletcher S. Sexual transmission of hepatitis C and early intervention. *J Assoc Nurses AIDS Care.* 2003; 14(5 Suppl): 87S-94S.
56. Chaix ML, et al. Homosexually transmitted HCV acute infection related to a clustered genotype 4 HCV in HIV-1 infected men and inefficacy of early antiviral therapy. 2005. San Francisco, CA.
57. Alary M, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C virus in a prospective cohort study of men who have sex with men. *Am J Public Health.* 2005; 95(3): 502-5.
58. D'Oliveira A, Jr, et al. Prevalence and sexual risk of hepatitis C virus infection when human immunodeficiency virus was acquired through sexual intercourse among patients of the Lyon University Hospitals, France, 1992-2002. *J Viral Hepat.* 2005; 12(3): 330-2.
59. Hallinan R, et al. Hepatitis C virus incidence among injecting drug users on opioid replacement therapy. *Aust NZ J Public Health.* 2004; 28(6): 576-8.
60. Sorensen JL and AL Copeland. Drug abuse treatment as an HIV prevention strategy: a review. *Drug Alcohol Depend.* 2000; 59(1): 17-31.
61. Marsch LA. The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. *Addiction.* 1998; 93(4): 515-32.
62. Cournot M, et al. Management of hepatitis C in active drugs users: experience of an addiction care hepatology unit. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004; 28(6-7 Pt 1): 533-9.
63. Schaefer M, et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology.* 2003; 37(2): 443-51.
64. Backmund M. Interferon therapy and detoxification treatment. *Suchttherapie.* 2002; 3(Suppl 1): S67-S71.
65. Celentano DD, et al. Self-reported antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA.* 1998; 280(6): 544-6.
66. Fogarty L, et al. Patient adherence to HIV medication regimens: a review of published and abstract reports. *Patient Educ Couns.* 2002; 46(2): 93-108.

67. Golin CE, et al. A prospective study of predictors of adherence to combination antiretroviral medication. *J Gen Intern Med.* 2002; 17(10): 756-65.
68. Knowlton AR, et al. Access to medical care and service utilization among injection drug users with HIV/AIDS. *Drug Alcohol Depend.* 2001; 64(1): 55-62.
69. Lucas GM, et al. Detrimental effects of continued illicit drug use on the treatment of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 27(3): 251-9.
70. Lucas GM, et al. Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse on HIV-1 treatment outcomes in an urban clinic. *AIDS.* 2002; 16(5): 767-74.
71. Stein MD, et al. Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected methadone patients: effect of ongoing illicit drug use. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2000; 26(2): 195-205.
72. *IDU HIV Prevention: Access to Sterile Syringes.* Centers for Disease Control and Prevention, 2002.
73. *IDU HIV Prevention: Policy Efforts to Increase IDU's Access to Sterile Syringes.* Centers for Disease Control and Prevention, 2002.
74. Stancliff S, et al. Syringe access for the prevention of bloodborne infections among injection drug users. *BMC Public Health.* 2003; 3(1): 37.
75. Rich JD, et al. A syringe prescription program to prevent infectious disease and improve health of injection drug users. *J Urban Health.* 2004; 81(1): 122-34.
76. Reich W, et al. Injection drug users report good access to pharmacy sale of syringes. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2002; 42(6 Suppl 2): S68-72.
77. Des Jarlais DC, McKnight C, and P Friedmann. Legal syringe purchases by injection drug users, Brooklyn and Queens, New York City, 2000-2001. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2002; 42(6 Suppl 2): S73-6.
78. Novotny GA, et al. The Minnesota Pharmacy Syringe Access Initiative: a successful statewide program to increase injection drug user access to sterile syringes. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2002; 42(6 Suppl 2): S2-2.
79. Compton WM, et al. A multistate trial of pharmacy syringe purchase. *J Urban Health.* 2004; 81(4): 661-70.
80. Kimber J, et al. Drug consumption facilities: an update since 2000. *Drug Alcohol Rev.* 2003; 22(2): 227-33.
81. Wood E, et al. Changes in public order after the opening of a medically supervised safer injecting facility for illicit injection drug users. *Cmaj.* 2004; 171(7): 731-4.
82. Byrne A. Takeaway shop converts to drug centre. *BMJ.* 2001; 323(7312): 532.
83. Blanken P, et al. Matching of treatment-resistant heroin-dependent patients to medical prescription of heroin or oral methadone treatment: results from two randomized controlled trials. *Addiction.* 2005; 100(1): 89-95.
84. van den Brink W, et al. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ.* 2003; 327(7410): 310.
85. Des Jarlais DC, et al. Variability in the incidence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among young injecting drug users in New York City. *Am J Epidemiol.* 2003; 157(5): 467-71.
86. Stancliff S, et al. Syringe access for the prevention of blood borne infections among injection drug users. *BMC Public Health.* 2003; 3(1): 37.

87. Meili D, et al. Possible transmission routes of viral diseases during communal preparation of drugs for I.V. use. *Suchttherapie*. 2002; 3(Suppl 1): S20-S26.
88. Hagan H, et al. Sharing of drug preparation equipment as a risk factor for hepatitis C. *Am J Public Health*. 2001; 91(1): 42-6.
89. Koester S, Glanz J, and A Baron. Drug sharing among heroin networks: implications for HIV and hepatitis B and C prevention. *AIDS Behav*. 2005; 9(1): 27-39.
90. Hahn JA, et al. Hepatitis C virus seroconversion among young injection drug users: relationships and risks. *J Infect Dis*. 2002; 186(11): 1558-64.
91. Serfaty MA, et al. Risk factors and medical follow-up of drug users tested for hepatitis C—can the risk of transmission be reduced? *Drug and Alcohol Review*. 1997; 16(4): 339-347.
92. Latkin C, et al. People and places: behavioral settings and personal network characteristics as correlates of needle sharing. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996; 13(3): 273-80.
93. Tortu S, et al. Hepatitis C among noninjecting drug users: a report. *Subst Use Misuse*. 2001; 36(4): 523-34.
94. Harsch HH, et al. Hepatitis C virus infection in cocaine users: a silent epidemic. *Community Ment Health J*. 2000; 36(3): 225-33.
95. Porter J, and L Bonilla. Crack users'cracked lips: an additional HIV risk factor. *Am J Public Health*. 1993; 83(10): 1490-1.
96. Litwin AH, Soloway I, and MN Gourevitch. Integrating services for injection drug users infected with hepatitis C virus with methadone maintenance treatment: challenges and opportunities. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 Suppl 5: S339-45.
97. Edlin BR, et al. Overcoming barriers to prevention, care, and treatment of hepatitis C in illicit drug users. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 Suppl 5: S276-85.
98. Gunn RA, et al. Integrating hepatitis, STD, and HIV services into a drug rehabilitation program. *Am J Prev Med*. 2005; 29(1): 27-33.
99. Skolnick AA. Look behind bars for key to control of STDs. *JAMA*. 1998; 279(2): 97-8.
100. Hagan H, et al. Medical examinations at entry to treatment for drug abuse as an opportunity to initiate care for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 Suppl 5: S297-303.
101. Tucker T, et al. Randomized controlled trial of a brief behavioural intervention for reducing hepatitis C virus risk practices among injecting drug users. *Addiction*. 2004; 99(9): 1157-66.
102. Boyd MR, et al. A peer-based substance abuse intervention for HIV+ rural women: a pilot study. *Arch Psychiatr Nurs*. 2005; 19(1): 10-7.
103. Broadhead RS, et al. Harnessing peer networks as an instrument for AIDS prevention: results from a peer-driven intervention. *Public Health Rep*. 1998; 113 Suppl 1: 42-57.
104. Harris RM, et al. An intervention for changing high-risk HIV behaviors of African American drug-dependent women. *Res Nurs Health*. 1998; 21(3): 239-50.
105. Ball AL, Rana S, and KL Dehne. HIV prevention among injecting drug users: responses in developing and transitional countries. *Public Health Rep*. 1998; 113 Suppl 1: 170-81.
106. Rothenberg R, et al. Social network methods for endemic foci of syphilis: a pilot project. *Sex Transm Dis*. 2000; 27(1): 12-8.
107. Hughes JJ. Paying injection drug users to educate and recruit their peers: why participant-driven interventions are an ethical public health model. *Qual Manag Health Care*. 1999; 7(4): 4-12.

108. Keiserman DR, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in patients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(4): 878-83.
109. Mohamed MK, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C in Egypt. *Hepatology*. 2005; 42(3): 683-7.
110. Ohto H, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 330(11): 744-50.
111. Tajiri H, et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20(1): 10-4.
112. Ceci O, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus in a cohort of 2,447 HIV-seronegative pregnant women: a 24-month prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 33(5): 570-5.
113. Dal Molin G, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: rate of infection and assessment of viral load and IgM anti-HCV as risk factors. *J Med Virol*. 2002; 67(2): 137-42.
114. Syriopoulou V, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: rate of infection and risk factors. *Scand J Infect Dis*. 2005; 37(5): 350-3.
115. Zanetti AR, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. *Lancet*. 1995; 345(8945): 289-91.
116. Granovsky MO, et al. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics*. 1998; 102(2 Pt 1): 355-9.
117. Papaevangelou V, et al. Increased transmission of vertical hepatitis C virus (HCV) infection to human immunodeficiency virus (HIV)-infected infants of HIV- and HCV-coinfected women. *J Infect Dis*. 1998; 178(4): 1047-52.
118. Pappalardo BL. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2003; 32(5): 727-34.
119. Sugiyama K, et al. Highly diverse TTV population in infants and their mothers. *Virus Res*. 2001;73(2): 183-8.
120. Spencer JD, et al. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Viral Hepat*. 1997; 4(6): 395-409.
121. Polywka S, et al. Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. *Clin Infect Dis*. 1999; 29(5): 1327-9.
122. Lin HH, et al. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr*. 1995; 126(4): 589-91.
123. Read JS. Human milk, breastfeeding, and transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the United States. American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS. *Pediatrics*. 2003; 112(5): 1196-205.
124. HIV and Infant Feeding: a Guide for Health Care Managers and Supervisors. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1998.
125. Benaglia G, et al. [Vertical transmission of the hepatitis C virus]. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 2000; 71 Suppl 1: 559-62.
126. Greub G, et al. 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(9244): 1800-5.

127. Sulkowski MS, et al. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA*. 2002; 288(2): 199-206.
128. Di Martino V, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology*. 2001; 34(6): 1193-9.
129. Sanchez-Quijano A, et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995; 14(11): 949-53.
130. Soto B, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol*. 1997; 26(1): 1-5.
131. Garcia-Samaniego J, et al. Influence of hepatitis C virus genotypes and HIV infection on histological severity of chronic hepatitis C. The Hepatitis/HIV Spanish Study Group. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92(7): 1130-4.
132. Serfaty L, et al. Impact of early-untreated HIV infection on chronic hepatitis C in intravenous drug users: a case-control study. *AIDS*. 2001; 15(15): 2011-6.
133. Macias J, et al. Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: harmful impact of nevirapine. *AIDS*. 2004; 18(5): 767-74.
134. Benhamou Y, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus- and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology*. 2001; 34(2): 283-7.
135. Bräu N, et al. Control of HIV viral load through highly active antiretroviral therapy (HAART) slows down liver fibrosis progression in HIV/HCV-coinfection and makes it the same as in HCV-monoinfection. The Puerto Rico-New York hepatitis C study group [91]. 39th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. 2004. Berlin, Germany.
136. Qurishi N, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 2003. 362(9397): 1708-13.
137. Bonacini M, et al. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS*. 2004; 18(15): 2039-45.
138. Marine-Barjoan E, et al. Impact of antiretroviral treatment on progression of hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS*. 2004; 18(16): 2163-70.
139. Befrits R, et al. Chronic hepatitis C in alcoholic patients: prevalence, genotypes, and correlation to liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 1995; 30(11): 1113-8.
140. Mendenhall CL, et al. Epidemiology of hepatitis C among veterans with alcoholic liver disease. The VA Cooperative Study Group 275. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88(7): 1022-6.
141. Coelho-Little ME, et al. Hepatitis C virus in alcoholic patients with and without clinically apparent liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995; 19(5): 1173-6.
142. Bhattacharya R and MC Shuhart. Hepatitis C and alcohol: interactions, outcomes, and implications. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 36(3): 242-52.
143. Poynard T, Bedossa P, and P Opolon. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997; 349(9055): 825-32.
144. Ostapowicz G, et al. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 1998; 27(6): 1730-5.

145. Wiley TE, et al. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology*. 1998; 28(3): 805-9.
146. Khan KN and H Yatsuhashi. Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients. *Alcohol and Alcoholism*. 2000; 35(3): 286-95.
147. Loguercio C, et al. Drinking habits of subjects with hepatitis C virus-related chronic liver disease: prevalence and effect on clinical, virological and pathological aspects. *Alcohol and Alcoholism* 2000; 35(3): 296-301.
148. Westin J, et al. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2002; 9(3): 235-41.
149. Rigamonti C, et al. Moderate alcohol consumption increases oxidative stress in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 38(1): 42-9.
150. Schiff ER. Hepatitis C and alcohol. *Hepatology*. 1997; 26(3 Suppl 1): 39S-42S.
151. Pessione F, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1998; 27(6): 1717-22.
152. Piasecki BA, et al. Influence of alcohol use, race, and viral coinfections on spontaneous HCV clearance in a US veteran population. *Hepatology*. 2004; 40(4): 892-9.
153. Vento S, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998; 338(5): 286-90.
154. Zarski JP, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol*. 1998; 28(1): 27-33.
155. Koff RS. Risks associated with hepatitis A and hepatitis B in patients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2001; 33(1): 20-6.
156. USPHS/IDSA. Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Recomm Rep*. 1999; 48(RR-10): 1-59 and 61-6.
157. Weissman S, Feucht C, and BA Moore. Response to hepatitis A vaccine in HIV-positive patients. *J Viral Hepat*. 2006; 13(2): 81-6.
158. Law WP, et al. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996-2001. *AIDS*. 2003; 17(15): 2191-9.
159. Lana R, et al. Rate and risk factors of liver toxicity in patients receiving antiretroviral therapy. *Med Clin (Barc)*. 2001; 117(16): 607-10.
160. Sulkowski MS, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*. 2002; 35(1): 182-9.
161. Melvin DC, et al. The impact of co-infection with hepatitis C virus and HIV on the tolerability of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000; 14(4): 463-5.
162. Torti C, et al. Incidence and risk factors for liver enzyme elevation during highly active antiretroviral therapy in HIV-HCV co-infected patients: results from the Italian EPOKA-MASTER Cohort. *BMC Infect Dis*. 2005; 5: 58.
163. Aranzabal L, et al. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(4): 588-93.

164. Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 Suppl 2: S90-7.
165. Uberti-Foppa C, et al. Pretreatment of chronic active hepatitis C in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus reduces the hepatotoxicity associated with subsequent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 33(2): 146-52.
166. de Araujo MS, et al. Vascular hepatotoxicity related to heroin addiction. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1990; 417(6): 497-503.
167. Balaguer F, et al. Cocaine-induced acute hepatitis and thrombotic microangiopathy. *JAMA*. 2005; 293(7): 797-8.
168. Andreu V, et al. Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *J Hepatol*. 1998; 29(3): 394-7.
169. Colakoglu O, et al. Toxic hepatitis associated with paroxetine. *Int J Clin Pract*. 2005; 59(7): 861-2.
170. Lucena MI, et al. Antidepressant-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2003; 2(3): 249-62.
171. Krebs S, et al. Risperidone-induced cholestatic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13(1): 67-9.
172. Ozick LA, et al. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin in inner-city AIDS patients. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90(11): 1978-80.
173. Ungo JR, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(6 Pt 1): 1871-6.
174. McHutchison JG, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998; 339(21): 1485-92.
175. Poynard T, et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology*. 1996; 24(4): 778-89.
176. Poynard T, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet*. 1998; 352(9138): 1426-32.
177. Manns MP, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 358(9286): 958-65.
178. Hadziyannis SJ, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004; 140(5): 346-55.
179. Carrat F, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292(23): 2839-48.
180. Chung RT, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med*. 2004; 351(5): 451-9.
181. Torriani FJ, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004; 351(5): 438-50.

182. Cooper D, et al. HCV-related factors but not HIV-related factors at baseline predict the response to treatment with peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys) plus ribavirin (Copegus) in patients with HCV/HIV co-infection: Predictor analysis from the APRICOT study [MoPeB3329]. XV International AIDS Conference. 2004. Bangkok, Thailand.
183. Di Martino V, et al. HIV coinfection does not compromise liver histological response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *AIDS*. 2002; 16(3): 441-5.
184. Alberti A, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol*. 2005; 42(5): 615-24.
185. Soriano V, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS*. 2002; 16(6): 813-28.
186. Strader DB, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004; 39(4): 1147-71.
187. Bani-Sadr F, et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected patients during interferon plus ribavirin-based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 40(1): 47-52.
188. Brau N, et al. Treatment of chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfection with interferon alpha-2b+ full-course vs. 16-week delayed ribavirin. *Hepatology*. 2004; 39(4): 989-98.
189. Sherman KE. High frequency of anemia in HIV/HCV coinfecting patients receiving weight-based ribavirin and zidovudine [abstract 1230]. 56th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2005. San Francisco, CA.
190. Clarke B. Hepatitis C as an opportunistic infection in HIV patients. *Lancet Infect Dis*. 2001; 1(1): 3.
191. Salomon JA, et al. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA*. 2003; 290(2): 228-37.
192. Siebert U, et al. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut*. 2003; 52(3): 425-32.
193. Kuehne FC, et al. Treatment for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected patients: clinical benefits and cost-effectiveness. *Arch Intern Med*. 2002; 162(22): 2545-56.
194. Kelleher TB and N Afdhal. Maintenance therapy for chronic hepatitis C. *Curr Gastroenterol Rep*. 2005; 7(1): 50-3.
195. Lee WM, et al. Evolution of the HALT-C Trial: pegylated interferon as maintenance therapy for chronic hepatitis C in previous interferon nonresponders. *Control Clin Trials*. 2004; 25(5): 472-92.
196. McHutchison JG and K Patel. Future therapy of hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36(5 Suppl 1): S245-52.
197. *Hepatitis C and Complementary and Alternative Medicine: 2003 Update*. National Center for Complementary and Alternative Medicine, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, 2003.
198. Seeff LB, et al. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. *Hepatology*. 2001; 34(3): 595-603.
199. Flora K, et al. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93(2): 139-43.
200. O'Hara M, et al. A review of 12 commonly used medicinal herbs. *Arch Fam Med*. 1998; 7(6): 523-36.

201. Muriel P, et al. Silymarin protects against paracetamol-induced lipid peroxidation and liver damage. *J Appl Toxicol.* 1992; 12(6): 439-42.
202. Letteron P, et al. Mechanism for the protective effects of silymarin against carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation and hepatotoxicity in mice. Evidence that silymarin acts both as an inhibitor of metabolic activation and as a chain-breaking antioxidant. *Biochem Pharmacol.* 1990; 39(12): 2027-34.
203. Davila JC, Lenherr A, and D Acosta. Protective effect of flavonoids on drug-induced hepatotoxicity in vitro. *Toxicology.* 1989; 57(3): 267-86.
204. Fuchs EC, Weyhenmeyer R, and OH Weiner. Effects of silibinin and of a synthetic analogue on isolated rat hepatic stellate cells and myofibroblasts. *Arzneimittelforschung.* 1997; 47(12): 1383-7.
205. Boigk G, et al. Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats. *Hepatology.* 1997; 26(3): 643-9.
206. Jia JD, et al. Antifibrotic effect of silymarin in rat secondary biliary fibrosis is mediated by downregulation of procollagen alpha1(I) and TIMP-1. *J Hepatol.* 2001; 35(3): 392-8.
207. Liu J, et al. Medicinal herbs for hepatitis C virus infection: a Cochrane hepatobiliary systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98(3): 538-44.
208. Wellington K and B Jarvis. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs.* 2001; 15(7): 465-89.
209. Jacobs BP, et al. Milk thistle for the treatment of liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2002; 113(6): 506-15.
210. Tanamly MD, et al. Randomised double-blinded trial evaluating silymarin for chronic hepatitis C in an Egyptian village: study description and 12-month results. *Dig Liver Dis.* 2004; 36(11): 752-9.
211. Angell M and JP Kassirer. Alternative medicine—the risks of untested and unregulated remedies. *N Engl J Med.* 1998; 339(12): 839-41.
212. Sampson W. Studying herbal remedies. *N Engl J Med.* 2005; 353(4): 337-9.
213. Hori K, et al. Believe it or not—silver still poisons! *Vet Hum Toxicol.* 2002; 44(5): 291-2.
214. White JM, et al. Severe generalized argyria secondary to ingestion of colloidal silver protein. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28(3): 254-6.
215. Strader DB, et al. Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(9): 2391-7.
216. Olivo E, and M Oz. Your patients are already doing it and you need to know about it: incorporating integrative medicine into traditional medical practice. *Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine.* 2005; 5(7): 342-343.
217. Piscitelli SC, et al. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet.* 2000; 355(9203): 547-8.
218. Piscitelli SC, et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(2): 234-8.
219. Fleming CA, et al. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in an urban population: low eligibility for interferon treatment. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(1): 97-100.
220. Fultz SL, et al. Testing, referral, and treatment patterns for hepatitis C virus coinfection in a cohort of veterans with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(8): 1039-46.
221. Strader DB. Understudied populations with hepatitis C. *Hepatology.* 2002; 36(5 Suppl 1): S226-36.

222. Taylor LE, et al. Psychiatric illness and illicit drugs as barriers to hepatitis C treatment among HIV/hepatitis C virus co-infected individuals. *AIDS*. 2002; 16(12): 1700-1.
223. Rauch A, et al. Chronic hepatitis C in HIV-infected patients: low eligibility and applicability of therapy with pegylated interferon-alpha plus ribavirin. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 38(2): 238-40.
224. Stephenson J. Former addicts face barriers to treatment for HCV. *JAMA*. 2001; 285(8): 1003-5.
225. Davis GL and JR Rodrigue. Treatment of chronic hepatitis C in active drug users. *N Engl J Med*. 2001; 345(3): 215-7.
226. Edlin BR, et al. Is it justifiable to withhold treatment for hepatitis C from illicit-drug users? *N Engl J Med*. 2001; 345(3): 211-5.
227. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology*. 1997; 26(3 Suppl 1): 2S-10S.
228. Schaefer M, Heinz A, and M Backmund. Treatment of chronic hepatitis C in patients with drug dependence: time to change the rules? *Addiction*. 2004; 99(9): 1167-75.
229. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002—June 10-12, 2002. *Hepatology*. 2002; 36(5 Suppl 1): S3-20.
230. Dalgard O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C virus infection among injection drug users. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 Suppl 5: S336-8.
231. Dalgard O, et al. Treatment of chronic hepatitis C in injecting drug users: 5 years' follow-up. *Eur Addict Res*. 2002; 8(1): 45-9.
232. McHutchison JG, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002; 123(4): 1061-9.
233. Gross R, et al. Provider inaccuracy in assessing adherence and outcomes with newly initiated antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002; 16(13): 1835-7.
234. Macintyre CR, Goebel K, and GV Brown. Patient knows best: blinded assessment of nonadherence with antituberculous therapy by physicians, nurses, and patients compared with urine drug levels. *Prev Med*. 2005; 40(1): 41-5.
235. Sylvestre DL. Approaching treatment for hepatitis C virus infection in substance users. *Clin Infect Dis*. 2005; 41 Suppl 5: S79-S82.
236. Zdilar D, et al. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology*. 2000; 31(6): 1207-11.
237. Raison CL, et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(1): 41-8.
238. Horsmans Y. Chronic hepatitis C, depression and interferon. *J Hepatol*. 2005; 42(6): 788-9.
239. Fireman M, et al. Addressing tri-morbidity (hepatitis C, psychiatric disorders, and substance use): the importance of routine mental health screening as a component of a comanagement model of care. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 Suppl 5: S286-91.
240. Clarke SM and FM Mulcahy. Antiretroviral therapy for drug users. *Int J STD AIDS*. 2000; 11(10): 627-31.
241. Mitty JA, et al. Directly observed therapy for the treatment of people with human immunodeficiency virus infection: a work in progress. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(7): 984-90.
242. Sylvestre DL, et al. Co-occurring Hepatitis C, substance use, and psychiatric illness: treatment issues and developing integrated models of care. *J Urban Health*. 2004; 81(4): 719-34.

243. Backmund M, et al. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology*. 2001; 34(1): 188-93.
244. Sylvestre DL. Treating hepatitis C in methadone maintenance patients: an interim analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2002; 67(2): 117-23.
245. Sylvestre DL. Treating hepatitis C virus infection in active substance users. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 Suppl 5: S321-4.
246. Taylor LE. Delivering care to injection drug users coinfectd with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 Suppl 5: S355-61.
247. Taylor LE, et al. Extending treatment for HCV infection to HIV-HCV coinfectd individuals with psychiatric illness and drug dependence. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(11): 1501-2; author reply 1502-3.
248. Fishbein DA, et al. Factors associated with successful referral for clinical care of drugusers with chronic hepatitis C who have or are at risk for HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 37(3): 1367-1375.
249. Taylor LE, Flanigan TP, and JA Mitty. Use of community-based, directly observed therapy for HIV infection: lessons learned for treatment of hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 Suppl 5: S346-S348.

ВИЧ-инфекция и туберкулез

1. Harries AD, Maher D, and S Graham. TB/HIV: a clinical manual. 2nd edition. [Document WHO/HTM/TB/2004.329]. Geneva: World Health Organisation. 2004.
2. Jansa JM, Serrano J, Cayla JA, Vidal R, Ocana I, and T Espanol. Influence of the human immunodeficiency virus in the incidence of tuberculosis in a cohort of intravenous drug users: effectiveness of anti-tuberculosis chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998; 2(2): 140-6.
3. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1989; 320(9): 545-50.
4. Whitman S, Murphy J, Cohen M, and R Sherer. Marked declines in human immunodeficiency virus-related mortality in Chicago in women, African Americans, Hispanics, young adults, and injection drug users, from 1995 through 1997. *Arch Intern Med*. 2000; 160(3): 365-9.
5. Goedert JJ, Fung MW, Felton S, Battjes RJ, and EA Engels. Cause-specific mortality associated with HIV and HTLV-II infections among injecting drug users in the USA. *AIDS*. 2001; 15(10): 1295-302.
6. Strathdee SA, Palepu A, Cornelisse PG, Yip B, O'Shaughnessy MV, Montaner JS, et al. Barriers to use of free antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA*. 1998; 280(6): 547-9.
7. Sherer R. Adherence and antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA*. 1998; 280(6):567-8.
8. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. *WHO Report 2006*. Geneva: World Health Organisation. 2006.
9. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*. 2003; 163(9): 1009-21.

10. Rhodes T, Lowndes C, Judd A, Mikhailova LA, Sarang A, Rylkov A, et al. Explosive spread and high prevalence of HIV infection among injecting drug users in Togliatti City, Russia. *AIDS*. 2002; 16(13): F25-31.
11. Van Rie A, Zhemkov V, Granskaya J, Steklova L, Shpakovskaya L, Wendelboe A, et al. TB and HIV in St Petersburg, Russia: a looming catastrophe? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9(7): 740-5.
12. Drobniewski FA, Atun R, Fedorin I, Bikov A, and R Coker. The 'bear trap': the colliding epidemics of tuberculosis and HIV in Russia. *Int J STD AIDS*. 2004; 15(10): 641-6.
13. Drobniewski F, Nikolayevsky V, Asmolov A, Bazhora Y, and S Servetsky. Increasing trends in HIV and TB rates in Odessa and the Ukraine. *Int J STD AIDS*. 2005; 16(5): 374-8.
14. Monitoring the AIDS Pandemic Network. AIDS in Asia: face the facts. Сетевая версия: http://www.mapnet-work.org/reports/aids_in_asia.html: Monitoring the AIDS Pandemic Network. 2004.
15. Proceedings of the HIV/TB conference for the Mekong subregion. HIV/TB conference for the Mekong subregion, October 10-14, 2004, Ho Chi Minh City, Vietnam. Ministry of Health (MOH) of Vietnam, World Health Organisation (WHO), and Embassy of the Netherlands in Vietnam. Сетевая версия: www.un.org.vn/who/docs/mekonghivtb/index.htm.
16. ChadhaVK. Tuberculosis epidemiology in India: a review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9(10): 1072-82.
17. Schneider E, and KG Castro. Tuberculosis trends in the United States, 1992-2001. *Tuberculosis (Edinb)*. 2003; 83(1-3): 21-9.
18. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. Controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(9): 1169-227.
19. Cantwell MF, McKenna MT, McCray E, and IM Onorato. Tuberculosis and race/ethnicity in the United States: impact of socioeconomic status. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(4 Pt 1): 1016-20.
20. Kaye K, and TR Frieden. Tuberculosis control: the relevance of classic principles in an era of acquired immunodeficiency syndrome and multidrug resistance. *Epidemiol Rev*. 1996; 18(1): 52-63.
21. Paolo WF, Jr., and JD Nosanchuk. Tuberculosis in New York city: recent lessons and a look ahead. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4(5) :287-93.
22. Handwerker S, Mildvan D, Senie R, and FW McKinley. Tuberculosis and the acquired immunodeficiency syndrome at a New York City hospital: 1978-1985. *Chest*. 1987; 91(2): 176-80.
23. Vall Mayans M, Maguire A, Miret M, Alcaide J, Parron I, and J Casabona. The spread of AIDS and the re-emergence of tuberculosis in Catalonia, Spain. *AIDS*. 1997; 11(4): 499-505.
24. Cayla JA, Garcia de Olalla P, Galdos-Tanguis H, Vidal R, Lopez-Colomes JL, Gatell JM, et al. The influence of intravenous drug use and HIV infection in the transmission of tuberculosis. *AIDS*. 1996; 10(1): 95-100.
25. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, and J Ellner. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151(1): 129-35.
26. Garrait V, Cadranel J, EsvantH, Herry I, Morinet P, Mayaud C, et al. Tuberculosis generates a microenvironment enhancing the productive infection of local lymphocytes by HIV. *J Immunol*. 1997; 159(6): 2824-30.

27. Burman WJ, and BE Jones. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(1): 7-12.
28. Frothingham R, Stout JE, and CD Hamilton. Current issues in global tuberculosis control. *Int J Infect Dis.* 2005; 9(6): 297-311.
29. Keizer ST, Langendam MM, van Deutekom H, Coutinho RA, and EJ van Ameijden. How does tuberculosis relate to HIV positive and HIV negative drug users? *J Epidemiol Community Health.* 2000; 54(1): 64-8.
30. van Asten L, Langendam M, Zangerle R, Hernandez Aguado I, Boufassa F, Schiffer V, et al. Tuberculosis risk varies with the duration of HIV infection: a prospective study of European drug users with known date of HIV seroconversion. *AIDS.* 2003; 17(8): 1201-8.
31. Stern V. Problems in prisons worldwide, with a particular focus on Russia. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 953: 113-9.
32. Sretrirutchai S, Silapapojakul K, Palittapongarnpim P, Phongdara A, and V Vuddhakul. Tuberculosis in Thai prisons: magnitude, transmission and drug susceptibility. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002; 6(3): 208-14.
33. Rutta E, Mutasingwa D, Ngallaba S, and A Mwansasu. Tuberculosis in a prison population in Mwanza, Tanzania (1994-1997). *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5(8): 703-6.
34. Martin V, Cayla JA, Bolea A, and J Castilla. Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection in intravenous drug users on admission to prison. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000; 4(1): 41-6.
35. Venugopalan B. An evaluation of the tuberculosis control programme of Selangor State, Malaysia for the year 2001. *Med J Malaysia.* 2004; 59(1): 20-5.
36. Drobniewski FA, Balabanova YM, Ruddy MC, Graham C, Kuznetsov SI, Gusarova GI, et al. Tuberculosis, HIV seroprevalence and intravenous drug abuse in prisoners. *Eur Respir J.* 2005; 26(2): 298-304.
37. Ball A, et al. Multi-Centre Study on Drug Injecting and Risk of HIV Infection: A Report Prepared on Behalf of the International Collaborative Group for the World Health Organization Programme on Substance Abuse. Geneva: World Health Organization, 1995.
38. Mohle-Boetani JC, Miguelino V, Dewsnup DH, Desmond E, Horowitz E, Waterman SH, et al. Tuberculosis outbreak in a housing unit for human immunodeficiency virus-infected patients in a correctional facility: transmission risk factors and effective outbreak control. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(5): 668-76.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Drug-susceptible tuberculosis outbreak in a state correctional facility housing HIV-infected inmates—South Carolina, 1999-2000. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2000; 49(46): 1041-4.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis outbreaks in prison housing units for HIV-infected inmates—California, 1995-1996. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1999; 48(4): 79-82.
41. Chaves F, Dronza F, Cave MD, Alonso-Sanz M, Gonzalez-Lopez A, Eisenach KD, et al. A longitudinal study of transmission of tuberculosis in a large prison population. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155(2): 719-25.
42. Fernandez de la Hoz K, Inigo J, Fernandez-Martin JI, Arce A, Alonso-Sanz M, Gomez-Pintado P, et al. The influence of HIV infection and imprisonment on dissemination of Mycobacterium tuberculosis in a large Spanish city. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5(8): 696-702.

43. Ruddy M, Balabanova Y, Graham C, Fedorin I, Malomanova N, Elisarova E, et al. Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia. *Thorax*. 2005; 60(2): 130-5.
44. Drobniewski F, Balabanova Y, Nikolayevsky V, Ruddy M, Kuznetsov S, Zakharova S, et al. Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia. *JAMA*. 2005; 293(22): 2726-31.
45. Tansuphasiri U, Pleumpanupat W, Pandii W, and S Rienthong. Drug-resistant tuberculosis among prisoners of three prisons in Bangkok and the vicinity. *J Med Assoc Thai*. 2003; 86(10): 953-63.
46. Valway SE, Richards SB, Kovacovich J, Greifinger RB, Crawford JT, and SW Dooley. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in a New York State prison, 1991. *Am J Epidemiol*. 1994; 140(2): 113-22.
47. Valway SE, Greifinger RB, Papania M, Kilburn JO, Woodley C, DiFerdinando GT, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in the New York State prison system, 1990-1991. *J Infect Dis*. 1994; 170(1): 151-6.
48. Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, Rutherford GW, Echenberg DF, and PC Hopewell. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136(3): 570-4.
49. Perronne C, Zahraoui M, Lepout C, Salmon D, Pangon B, Bricaire F, et al. Tuberculosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. 30 cases. *Presse Med*. 1988; 17(29): 1479-83.
50. Putong NM, Pitisuttithum P, Supanaranond W, Phonrat B, Tansuphasawadikul S, Silachamroon U, et al. Mycobacterium tuberculosis infection among HIV/AIDS patients in Thailand: clinical manifestations and outcomes. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2002; 33(2): 346-51.
51. Klautau GB, and TM Kuschnaroff. Clinical forms and outcome of tuberculosis in HIV-infected patients in a tertiary hospital in Sao Paulo-Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2005; 9(6): 464-78.
52. Batungwanayo J, Taelman H, Dhote R, Bogaerts J, Allen S, and P Van de Perre. Pulmonary tuberculosis in Kigali, Rwanda. Impact of human immunodeficiency virus infection on clinical and radiographic presentation. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146(1): 53-6.
53. Post FA, Wood R, and GP Pillay. Pulmonary tuberculosis in HIV infection: radiographic appearance is related to CD4+ T-lymphocyte count. *Tuber Lung Dis*. 1995; 76(6): 518-21.
54. Perlman DC, el-Sadr WM, Nelson ET, Matts JP, Telzak EE, Salomon N, et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human immunodeficiency virus-related immunosuppression. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). The AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis*. 1997; 25(2): 242-6.
55. de Albuquerque MF, Albuquerque SC, Campelo AR, Cruz M, de Souza WV, Ximenes RA, et al. Radiographic features of pulmonary tuberculosis in patients infected by HIV: is there an objective indicator of co-infection? *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001; 34(4): 369-72.
56. Mukadi Y, Perriens JH, St Louis ME, Brown C, Prignot J, Willame JC, et al. Spectrum of immunodeficiency in HIV-1-infected patients with pulmonary tuberculosis in Zaire. *Lancet*. 1993; 342(8864): 143-6.
57. Tshibwabwa-Tumba E, Mwinga A, Pobe JO, and A Zumla. Radiological features of pulmonary tuberculosis in 963 HIV-infected adults at three Central African Hospitals. *Clin Radiol*. 1997; 52(11): 837-41.

58. Lawn SD, Evans AJ, Sedgwick PM, and JW Acheampong. Pulmonary tuberculosis: radiological features in west Africans coinfecting with HIV. *Br J Radiol.* 1999; 72(856): 339-44.
59. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, and JM Quale. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine* (Baltimore). 1991; 70(6): 384-97.
60. Samb B, Sow PS, Kony S, Maynart-Badiane M, Diouf G, Cissokho S, et al. Risk factors for negative sputum acid-fast bacilli smears in pulmonary tuberculosis: results from Dakar, Senegal, a city with low HIV seroprevalence. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999; 3(4): 330-6.
61. Valadas E, Hanscheid T, Fernandes ML, and F Antunes. Smear microscopy to diagnose tuberculosis early and prevent further transmission in a population with a high prevalence of HIV infection. *Clin Microbiol Infect.* 2003; 9(10): 1045-7.
62. Elliott AM, Halwiindi B, Hayes RJ, Luo N, Tembo G, Machiels L, et al. The impact of human immunodeficiency virus on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia. *J Trop Med Hyg.* 1993; 96(1): 1-11.
63. Alpert PL, Munsiff SS, Gourevitch MN, Greenberg B, and RS Klein. A prospective study of tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: clinical manifestations and factors associated with survival. *Clin Infect Dis.* 1997; 24(4): 661-8.
64. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, and PF Barnes. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148(5): 1292-7.
65. Hsieh SM, Hung CC, Chen MY, Chang SC, Hsueh PR, Luh KT, et al. Clinical features of tuberculosis associated with HIV infection in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 1996; 95(12): 923-8.
66. Lado Lado FL, Barrio Gomez E, Carballo Arceo E, and A Cabarcos Ortiz de Barron. Clinical presentation of tuberculosis and the degree of immunodeficiency in patients with HIV infection. *Scand J Infect Dis.* 1999; 31(4): 387-91.
67. Soriano E, Mallolas J, Gatell JM, Latorre X, Miro JM, Pecchiar M, et al. Characteristics of tuberculosis in HIV-infected patients: a case-control study. *AIDS.* 1988; 2(6): 429-32.
68. Fee MJ, Oo MM, Gabayan AE, Radin DR, and PF Barnes. Abdominal tuberculosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1995; 20(4): 938-44.
69. Bissuel F, Leport C, Perronne C, Longuet P, and JL Vilde. Fever of unknown origin in HIV-infected patients: a critical analysis of a retrospective series of 57 cases. *J Intern Med.* 1994; 236(5): 529-35.
70. Orlovic D, Kularatne R, Ferraz V, and RA Smego, Jr. Dual pulmonary infection with *Mycobacterium tuberculosis* and *Pneumocystis carinii* in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2001; 32(2): 289-94.
71. Murray JF. Pulmonary complications of HIV-1 infection among adults living in Sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9(8): 826-35.
72. Schleicher GK, and C Feldman. Dual infection with *Streptococcus pneumoniae* and *Mycobacterium tuberculosis* in HIV-seropositive patients with community acquired pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7(12): 1207-8.
73. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)*. The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006.
74. STOP TB Department of WHO. Recommendations of an Expert Group to Revise and Develop Algorithm for Diagnosis of Smear Negative Pulmonary and Extrapulmonary TB. (Предваритель-

ный вариант, 15 марта 2006 г.). Сетевая версия: http://www.who.int/tb/smear_neg_tb_callforcomments/en/index.html.

75. Woods GL. Molecular techniques in mycobacterial detection. *Arch Pathol Lab Med.* 2001; 125(1): 122-6.

76. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2003; 52(RR-11): 1-78.

77. DeFrance C, Dewit S, Scheen R, Dediste A, Poll B, and N Clumeck. Use of direct amplification techniques in HIV-infected patients with smear-negative culture proven pulmonary tuberculosis. Thirteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 793. Denver, Colorado, 2006.

78. Pozniak AL, Miller RF, Lipman MC, Freedman AR, Ormerod LP, Johnson MA, et al. BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection. *BHIVA*. (Последнее обновление — февраль 2005 г.) Сетевая версия: <http://www.bhiva.org>.

79. Conde MB, Soares SL, Mello FC, Rezende VM, Almeida LL, Reingold AL, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162(6): 2238-40.

80. Al Zahrani K, Al Jahdali H, Poirier L, Rene P, and D Menzies. Yield of smear, culture and amplification tests from repeated sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5(9): 855-60.

81. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL, et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(5): 723-5.

82. Archibald LK, den Dulk MO, Pallangyo KJ, and LB Reller. Fatal Mycobacterium tuberculosis bloodstream infections in febrile hospitalized adults in Dar es Salaam, Tanzania. *Clin Infect Dis.* 1998; 26(2): 290-6.

83. Siddiqi K, Lambert ML, and J Walley. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3(5): 288-96.

84. Blumberg HM, Leonard MK, Jr., and RM Jasmer. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA.* 2005; 293(22): 2776-84.

85. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2000; 49(RR06): 1-54.

86. Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA, Cantave M, Johnson MP, Atkinson J, et al. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154(4 Pt 1): 1034-8.

87. el-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, Nelson ET, Cohn DL, Salomon N, et al. Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis.* 1998; 26(5): 1148-58.

88. Kassim S, Sassan-Morokro M, Ackah A, Abouya LY, Digbeu H, Yesso G, et al. Two-year follow-up of persons with HIV-1 and HIV-2-associated pulmonary tuberculosis treated with short-course chemotherapy in West Africa. *AIDS.* 1995; 9(10): 1185-91.

89. Murray J, Sonnenberg P, Shearer SC, and P Godfrey-Faussett. Human immunodeficiency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis in African patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159(3): 733-40.
90. Muhlberger F, Nturanye F, and J Ladner. Clinical findings and follow-up of 100 each HIV-negative and HIV-positive cases of bacillary pulmonary tuberculosis in Rwanda. *Pneumologie.* 1995; 49(1): 27-31.
91. Ackah AN, Coulibaly D, Digbeu H, Diallo K, Vetter KM, Coulibaly IM, et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Lancet.* 1995; 345(8950): 607-10.
92. Brindle RJ, Nunn PP, Githui W, Allen BW, Gathua S, and P Waiyaki. Quantitative bacillary response to treatment in HIV-associated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147(4): 958-61.
93. Garcia Ordonez MA, Martinez Gonzalez J, Orihuela Canadas F, Jimenez Onate F, and JD Colmenero Castillo. Recurrent tuberculosis in patients with coinfection by HIV. *Rev Clin Esp.* 2003; 203(6): 279-83.
94. Perriens JH, St Louis ME, Mukadi YB, Brown C, Prignot J, Pouthier F, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med.* 1995; 332(12): 779-84.
95. Pulido F, Pena JM, Rubio R, Moreno S, Gonzalez J, Guijarro C, et al. Relapse of tuberculosis after treatment in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med.* 1997; 157(2): 227-32.
96. van Rie A, Warren R, Richardson M, Victor TC, Gie RP, Enarson DA, et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med.* 1999; 341(16): 1174-9.
97. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, and L Bozeman. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Tuberculosis Trials Consortium. *Lancet.* 1999; 353(9167): 1843-7.
98. Coker RJ. Review: multidrug-resistant tuberculosis: public health challenges. *Trop Med Int Health.* 2004; 9(1): 25-40.
99. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, Matthews G, Fox EF, Navaratne L, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2002; 16(1): 75-83.
100. Small PM, Schecter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, and PC Hopewell. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1991; 324(5): 289-94.
101. Jones BE, Oyata M, Antoniskis D, Sian S, Wang F, Mercado A, et al. A prospective evaluation of antituberculosis therapy in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150(6 Pt 1): 1499-502.
102. Gort A, Falguera M, and JA Schoenenberger. Rifampicin toxicity in HIV-infected patients: a study of its incidence and the risk factors. *An Med Interna.* 1997; 14(11): 559-64.
103. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, and D Menzies. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(11): 1472-7.

104. Devoto FM, Gonzalez C, Iannantuono R, Serra HA, Gonzalez CD, and C Saenz. Risk factors for hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam.* 1997; 47(4): 197-202.
105. Pan L, Jia ZS, Chen L, Fu EQ, and GY Li. Effect of anti-tuberculosis therapy on liver function of pulmonary tuberculosis patients infected with hepatitis B virus. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(16): 2518-21.
106. Ungo JR, Jones D, Ashkin D, Hollender ES, Bernstein D, Albanese AP, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of the hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157(6 Pt 1): 1871-6.
107. Peloquin CA, Nitta AT, Burman WJ, Brudney KF, Miranda-Massari JR, McGuinness ME, et al. Low antituberculosis drug concentrations in patients with AIDS. *Ann Pharmacother.* 1996; 30(9): 919-25.
108. Perlman DC, Segal Y, Rosenkranz S, Rainey PM, Rimmel RP, Salomon N, et al. The clinical pharmacokinetics of rifampin and ethambutol in HIV-infected persons with tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(11): 1638-47.
109. Berning SE, Huitt GA, Iseman MD, and CA Peloquin. Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS. *N Engl J Med.* 1992; 327(25): 1817-8.
110. Patel KB, Belmonte R, and HM Crowe. Drug malabsorption and resistant tuberculosis in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 1995; 332(5): 336-7.
111. Taylor B, and PJ Smith. Does AIDS impair the absorption of antituberculosis agents? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2(8): 670-5.
112. Burman WJ, Gallicano K, and C Peloquin. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 1999; 28(3): 419-29; quiz 430.
113. Spradling P, Drociuk D, McLaughlin S, Lee LM, Peloquin CA, Gallicano K, et al. Drug-drug interactions in inmates treated for human immunodeficiency virus and Mycobacterium tuberculosis infection or disease: an institutional tuberculosis outbreak. *Clin Infect Dis.* 2002; 35(9): 1106-12.
114. Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, and TH Self. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. *Arch Intern Med.* 2002; 162(9): 985-92.
115. CDC. Updated Guidelines for the Use of Rifamycins for the Treatment of Tuberculosis among HIV-infected Patients Taking Protease Inhibitors or Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. 2004.
116. Li AP, Reith MK, Rasmussen A, Gorski JC, Hall SD, Xu L, et al. Primary human hepatocytes as a tool for the evaluation of structure-activity relationship in cytochrome P450 induction potential of xenobiotics: evaluation of rifampin, rifapentine and rifabutin. *Chem Biol Interact.* 1997; 107(1-2): 17-30.
117. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, Deschenes J, Phillips P, Turgeon F, et al. Determinants of rifabutin-associated uveitis in patients treated with rifabutin, clarithromycin, and ethambutol for Mycobacterium avium complex bacteremia: a multivariate analysis. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *J Infect Dis.* 1998; 177(1): 252-5.
118. Kelleher P, Helbert M, Sweeney J, Anderson J, Parkin J, and A Pinching. Uveitis associated with rifabutin and macrolide therapy for Mycobacterium avium intracellulare infection in AIDS patients. *Genitourin Med.* 1996; 72(6): 419-21.

119. Kreek MJ, Garfield JW, Gutjahr CL, and LM Giusti. Rifampin-induced methadone withdrawal. *N Engl J Med.* 1976; 294(20): 1104-6.
120. Brown LS, Sawyer RC, Li R, Cobb MN, Colborn DC, and PK Narang. Lack of a pharmacologic interaction between rifabutin and methadone in HIV-infected former injecting drug users. *Drug Alcohol Depend.* 1996; 43(1-2): 71-7.
121. Elkader A, and B Sproule. Buprenorphine: clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(7): 661-80.
122. Desta Z, Soukhova NV, and DA Flockhart. Inhibition of cytochrome P450 (CYP450) isoforms by isoniazid: potent inhibition of CYP2C19 and CYP3A. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45(2): 382-92.
123. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciana P, Alarcon-Gonzalez A, Gomez-Mateos J, Leon-Jimenez E, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41(9):681-90.
124. Brennan-Benson P, Lyus R, Harrison T, Pakianathan M, and D Macallan. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in the treatment of HIV and tuberculosis: one size does not fit all. *AIDS.* 2005; 19(14): 1541-3.
125. Manosuthi W, Kiartiburanakul S, Sungkanuparph S, Ruxrungtham K, Vibhagool A, Rattanasiri S, et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. *AIDS.* 2006; 20(1): 131-2.
126. Autar SR, Wit FW, Sankote J, Mahanontharit A, Anekthananon T, Moosikapun P, et al. Nevirapine plasma concentrations and concomitant use of rifampin in patients coinfecting with HIV-1 and tuberculosis. *Antivir Ther.* 2005; 10(8): 937-43.
127. Dean GL, Back DJ, de Ruiter A. Effect of tuberculosis therapy on nevirapine trough plasma concentrations. *AIDS.* 1999; 13(17): 2489-90.
128. Oliva J, Moreno S, Sanz J, Ribera E, Molina JA, Rubio R, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *AIDS.* 2003; 17(4): 637-8.
129. Ribera E, Pou L, Lopez RM, Crespo M, Falco V, Ocana I, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 28(5): 450-3.
130. Gray A, Karim SS, and TN Gengiah. Ritonavir/saquinavir safety concerns curtail antiretroviral therapy options for tuberculosis-HIV-co-infected patients in resource-constrained settings. *AIDS.* 2006; 20(2): 302-3.
131. Gonzalez-Montaner LJ, Natal S, Yongchaiyud P, and P Olliaro. Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus Rifampicin. Rifabutin Study Group. *Tuber Lung Dis.* 1994; 75(5): 341-7.
132. Burman W, Benator D, Vernon A, Khan A, Jones B, Silva C, et al. Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(3): 350-6.
133. Nunn P, Brindle R, Carpenter L, Odhiambo J, Wasunna K, Newnham R, et al. Cohort study of human immunodeficiency virus infection in patients with tuberculosis in Nairobi, Kenya. Analysis of early (6-month) mortality. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146(4): 849-54.
134. Jindani A, Nunn AJ, DA Enarson. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet.* 2004; 364(9441): 1244-51.

135. Shao H, Crump J, Ramadhani H, Uiso L, Sendui-Nguyaine O, Kiwera R, et al. Randomized trial of early vs delayed fixed dose combination zidovudine/lamivudine/abacavir in patients coinfecting with HIV and tuberculosis: early findings of the Tuberculosis and HIV Immune Reconstitution Syndrome Trial (THIRST). Thirteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, Colorado, 2006. Abstract 796.
136. Perez-Elias MJ, Moreno A, Moreno S, Lopez D, Antela A, Casado JL, et al. Higher virological effectiveness of NNRTI-based antiretroviral regimens containing nevirapine or efavirenz compared to a triple NRTI regimen as initial therapy in HIV-1-infected adults. *HIV Clin Trials*. 2005; 6(6): 312-9.
137. Gulick RM, Ribaud H, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA, 3rd, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2004; 350(18): 1850-61.
138. Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS, Saag MS, Schechter M, Carpenter CC, et al. Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. 2004; 292(2): 251-65.
139. Morris L, Martin DJ, Bredell H, Nyoka SN, Sacks L, Pendle S, et al. Human immunodeficiency virus-1 RNA levels and CD4 lymphocyte counts, during treatment for active tuberculosis, in South African patients. *J Infect Dis*. 2003; 187(12): 1967-71.
140. Lawn SD, Shattock RJ, Acheampong JW, Lal RB, Folks TM, Griffin GE, et al. Sustained plasma TNF-alpha and HIV-1 load despite resolution of other parameters of immune activation during treatment of tuberculosis in Africans. *AIDS*. 1999; 13(16): 2231-7.
141. Dheda K, Lampe FC, Johnson MA, and MC Lipman. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2004; 190(9): 1670-6.
142. Conanan B, London K, Martinez L, Modersbach D, O'Connell J, O'Sullivan M, et al. *Adapting Your Practice: Treatment and Recommendations for Homeless Patients with HIV/AIDS*. Nashville: Health Care for the Homeless Clinicians' Network, National Health Care for the Homeless Council, Inc., 2003.
143. Cuneo WD, and DE Snider. Enhancing patient compliance with tuberculosis therapy. *Clinics in Chest Medicine*. 1989; 10: 375-80.
144. Altarac D, and SF Dansky. Tuberculosis treatment through directly observed therapy in a large multisite methadone maintenance treatment program: addressing the public health needs of a high-risk population. *J Public Health Manag Pract*. 1995; 1 (4): 40-7.
145. Gourevitch MN, Wasserman W, Panero MS, and PA Selwyn. Successful adherence to observed prophylaxis and treatment of tuberculosis among drug users in a methadone program. *J Addict Dis*. 1996; 15(1): 93-104.
146. Klaus BD, and MJ Grodesky. Assessing and enhancing compliance with antiretroviral therapy. *Nurs Pract*. 1997; 22: 211-219.
147. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med*. 1994; 330(17): 1179-84.
148. Chaulk CP, Moore-Rice K, Rizzo R, and RE Chaisson. Eleven years of community-based directly observed therapy for tuberculosis. *JAMA*. 1995; 274(12): 945-51.
149. Chaulk CP, and VA Kazandjian. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: Consensus Statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. *JAMA*. 1998; 279(12): 943-8.

150. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: Principles of therapy and revised recommendations. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1998; 47: 1.
151. Volmink J, and P Garner. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003; 1: Art. No.: CD003343. DOI: 10.1002/14651858.CD003343.
152. Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, and M Tatley. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet.* 1998; 352(9137): 1340-3.
153. Walley JD, Khan MA, Newell JN, and MH Khan. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet.* 2001; 357(9257): 664-9.
154. Kamolratanakul P, Sawert H, Lertmaharit S, Kasetjaroen Y, Akksilp S, Tulaporn C, et al. Randomized controlled trial of directly observed treatment (DOT) for patients with pulmonary tuberculosis in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999; 93(5): 552-7.
155. Volmink J, Matchaba P, and P Garner. Directly observed therapy and treatment adherence. *Lancet.* 2000; 355(9212): 1345-50.
156. Brassard P, Bruneau J, Schwartzman K, Senecal M, and D Menzies. Yield of tuberculin screening among injection drug users. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8(8): 988-93.
157. Perlman DC, Friedmann P, Horn L, Nugent A, Schoeb V, Carey J, et al. Impact of monetary incentives on adherence to referral for screening chest x-rays after syringe exchange-based tuberculin skin testing. *J Urban Health.* 2003; 80(3): 428-37.
158. Lucas GM. Directly observed therapy for the treatment of HIV: promises and pitfalls. *Hopkins HIV Rep.* 2001; 13(4): 12-3, 15.
159. Conway B, Prasad J, Reynolds R, Farley J, Jones M, Jutha S, et al. Directly observed therapy for the management of HIV-infected patients in a methadone program. *Clin Infect Dis.* 2004; 38 Suppl 5: S402-8.
160. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, and AE Pitchenik. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(1): 157-61.
161. Cheng VC, Yam WC, Woo PC, Lau SK, Hung IF, Wong SP, et al. Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003; 22(10): 597-602.
162. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, Dart S, Bannister B, Johnson MA, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax.* 2004; 59(8): 704-7.
163. Lawn SD, Bekker LG, and RF Miller. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5(6): 361-73.
164. Navas E, Martin-Davila P, Moreno L, Pintado V, Casado JL, Fortun J, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med.* 2002; 162(1): 97-9.
165. Breton G, Duval X, Estellat C, Poaletti X, Bonnet D, Mvondo Mvondo D, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(11): 1709-12.

166. Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, Basnayake S, Nelson MR, and BG Gazzard. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther.* 2005; 10(3): 417-22.
167. Woldehanna S, and J Volmink. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004; Issue 1 Art. No.: CD000171.pub2. DOI: 10.1002/14651858. CD000171.pub2.
168. Scholten JN, Driver CR, Munsiff SS, Kaye K, Rubino MA, Gourevitch MN, et al. Effectiveness of isoniazid treatment for latent tuberculosis infection among human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected injection drug users in methadone programs. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(12): 1686-92.
169. Fernandez-Villar A, Sopena B, Vazquez R, Ulloa F, Fluiters E, Mosteiro M, et al. Isoniazid hepatotoxicity among drug users: the role of hepatitis C. *CID.* 2003; 36(3): 293-8.
170. Sadaphal P, Astemborski J, Graham NM, Sheely L, Bonds M, Madison A, et al. Isoniazid preventive therapy, hepatitis C virus infection, and hepatotoxicity among injection drug users infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(10): 1687-91.
171. Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, Joseph P, Johnson WD, Jr., and JW Pape. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet.* 2000; 356(9240): 1470-4.
172. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, and A Vernon. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep.* 2005; 54(RR-15):49-55.
173. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2005; 54(RR-17): 1-147.
174. Harries AD, Hargreaves NJ, Kemp J, Jindani A, Enarson DA, Maher D, et al. Deaths from tuberculosis in sub-Saharan African countries with a high prevalence of HIV-1. *Lancet.* 2001; 357(9267): 1519-23.
175. Mayor AM, Gomez MA, Otero JF, Vila S, and RF Hunter. Pulmonary tuberculosis mortality risks in a cohort of HIV/AIDS patients in Puerto Rico. *Cell Mol Biol.* 2001; 47(7): 1143-8.
176. Mukadi YD, Maher D, and A Harries. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS.* 2001; 15(2): 143-52.
177. Lawn SD, Badri M, and R Wood. Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART: long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS.* 2005; 19(18): 2109-16.
178. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, and KM DeCock. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. The Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Group. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000; 4(11): 1026-31.
179. Ledergerber B, Egger M, Erard V, Weber R, Hirschel B, Furrer H, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA.* 1999; 282(23): 2220-6.
180. Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, Pedersen C, Proenca R, Brettle RP, et al. Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. EuroSIDA Study Group JD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162(3 Pt 1): 865-72.

181. Santoro-Lopes G, de Pinho AM, Harrison LH, and M Schechter. Reduced risk of tuberculosis among Brazilian patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(4): 543-6.
182. Badri M, Wilson D, and R Wood. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet.* 2002; 359(9323): 2059-64.
183. Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, Libanore M, Errante I, Matteelli A, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. *AIDS.* 2000; 14(13): 1985-91.
184. Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, Palmieri F, Matteelli A, Lemoli E, et al. Tuberculosis in HIV-infected persons in the context of wide availability of highly active antiretroviral therapy. *Eur Respir J.* 2004; 24(1): 11-7.
185. Girardi E, Sabin CA, d'Arminio Monforte A, Hogg B, Phillips AN, Gill MJ, et al. Incidence of Tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(12): 1772-82.
186. Lawn SD, and R Wood. Incidence of tuberculosis during highly active antiretroviral therapy in high-income and low-income countries. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(12): 1783-6.
187. Lawn SD, Bekker LG, and R Wood. How effectively does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control. *AIDS.* 2005; 19(11): 1113-24.

Наркотики, алкоголь и антиретровирусные средства

1. Palella FJJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 338: 853-60.
2. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advance HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet.* 1998; 351: 543-9.
3. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med.* 1997; 337: 725-33.
4. Van Cleef G, Fisher EJ, and RE Polk. Drug interaction potential with inhibitors of HIV protease. *Pharmacother.* 1997; 17: 774-8.
5. Preston SL, Postelnick M, Purdy BD, Petrolati J, Aasi H, and DS Stein. Drug interactions in HIV-positive patients initiated on protease inhibitor therapy [letter]. *AIDS.* 1998; 12: 228-30.
6. von Moltke LL, Greenblatt DY, Grassi JM, Granda BW, Duan SX, Fogelman SM, et al. Protease inhibitors as inhibitors of human cytochromes P450: high risk associated with ritonavir. *J Clin Pharmacol.* 1998; 38: 106-11.
7. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Granda BW, Giancarlo GM, Duan SX, Daily JP, et al. Inhibition of cytochrome P450 isoforms by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Clin Pharmacol.* 2001; 41: 85-91.
8. Deeks SG, Smith M, Holodniy M, and JO Kahn. HIV-1 protease inhibitors: a review for clinicians. *JAMA.* 1997; 277: 145-53.

9. Barry M, Gibbons S, Back D, and F Mulcahy. Protease inhibitors in patients with HIV disease. Clinically important pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 1997; 32: 194-209.
10. Piscitelli SC, Flexner C, Minor JR, Polis MA, and H Masur. Drug interactions in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis.* 1996; 23: 685-93.
11. Barry M, Mulcahy F, Merry C, Gibbons S, and D Back. Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. *Clin Pharmacokinet.* 1999; 36: 289-304.
12. Tseng AL, and MM Foisy. Management of drug interactions in patients with HIV. *Ann Pharmacother.* 1997; 31: 1040-58.
13. Bristol Myers Squibb Pharma. *Efavirenz (Sustiva) Product Monograph.* Princeton, NJ: February 2002.
14. Patrick DM, Strathdee SA, Currie S, Pitchford W, Rekart ML, Fitzgerald M, et al. Incidence of HIV in the Vancouver IDU Study Cohort. 6th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research, Ottawa, Canada. May 22-26, 1997.
15. Clarke S, Quah S, Courtney G, Lyons F, Bergin C, and F Mulcahy. A rapidly increasing incidence of HIV infection in injecting drug users (IDU) in Ireland [abstract]. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago IL. February 4-8, 2001.
16. Department of Health and Human Services. *HIV/AIDS Surveillance Report.* 2004; 16: 1-46.
17. Geduld J, and M Gatali. Estimates of HIV prevalence and incidence in Canada. *Canada Comm Dis Rep.* 2003; 29: 197-206.
18. World Health Organization. *AIDS Epidemic Update.* 2005; 1-98.
19. Qian HZ, Schumacher JE, Chen HT, and Y Ruan. Injection drug use and HIV/AIDS in China: review of current situation, prevention and policy implications. *Harm Reduct J.* 2006; 3: 4.
20. Henry JA, and IR Hill. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet.* 1998; 352: 1751-2.
21. Bertz RJ, and GR Granneman. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet.* 1997; 32: 210-58.
22. Jacobs MR, and K O'Brien Fehr. *Drugs and Drug Abuse: A Reference Text.* Toronto: Alcoholism and Drug Addition Research Foundation, 1987.
23. Tucker GT, Lennard MS, Ellis SW, Woods HF, Cho AK, Lin LY, et al. The demethylenation of methylene-dioxymethamphetamine ('ecstasy') by debrisoquine hydroxylase (CYP2D6). *Biochem Pharmacol.* 1994; 47: 1151-6.
24. Colado MI, Williams JL, and AR Green. The hyperthermic and neurotoxic effects of 'Ecstasy' (MDMA) and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) in the Dark Agouti (DA) rat, a model of the CYP2D6 poor metabolizer phenotype. *Br J Pharmacol.* 1995; 115: 1281-9.
25. Kreth K, Kovar K, Schwab M, and UM Zangar. Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of 'Ecstasy'-related drugs. *Biochem Pharmacol.* 2000; 15: 1563-71.
26. Segura M, Farre M, Pichini S, Peiro AM, Roset PN, Ramirez A, et al. Contribution of cytochrome P450 2D6 to 3,4-methylenedioxyamphetamine disposition in humans: use of paroxetine as a metabolic inhibitor probe. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44: 649-60.

27. Sherlock K, Wolff K, Hay AW, and M Conner. Analysis of illicit ecstasy tablets: implications for clinical management in the accident and emergency department. *J Accid Emerg Med.* 1999; 16: 194-7.
28. Hesse LM, von Moltke LL, Shader RI, and DJ Greenblatt. Ritonavir, efavirenz, and nelfinavir inhibit CYP2B6 activity in vitro: potential drug interactions with bupropion. *Drug Metab Dispos.* 2001; 29: 100-102.
29. Lin LY, Kumagai Y, Hiratsuka A, Narimatsu S, Suzuki T, Funae Y, et al. Cytochrome P4502D isozymes catalyze the 4-hydroxylation of methamphetamine enantiomers. *Drug Metab Dispos.* 1995; 23: 610-14.
30. Geertsens S, Foster BC, Wilson DL, Cyr TD, and W Casley. Metabolism of methoxyphenamine and 2-methoxyamphetamine in P4502D6-transfected cells and cell preparations. *Xenobiotica.* 1995; 25: 895-906.
31. Lin LY, Di Stefano EW, Schmitz DA, Hsu L, Ellis SW, Lennard MS, et al. Oxidation of methamphetamine and methylenedioxymethamphetamine by CYP2D6. *Drug Metab Dispos.* 1997; 25: 1059-64.
32. Hales G, Roth N, and D Smith. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. *Antiviral Ther.* 2000; 5: 19.
33. Logan BK, Fligner CL, and T Haddix. Cause and manner of death in fatalities involving methamphetamine. *J Forensic Sci.* 1998; 43: 28-34.
34. Gonzalez A, and DJ Nutt. Gamma hydroxy butyrate abuse and dependency. *J Psychopharmacol.* 2005; 19: 195-204.
35. Maremmani I, Lamanna F, and A Tagliamonte. Long-term therapy using GHB (sodium gamma hydroxybutyrate) for treatment-resistant chronic alcoholics. *J Psychoactive Drugs.* 2001; 33: 135-42.
36. Lettieri JT, and HL Fung. Dose-dependent pharmacokinetics and hypnotic effects of sodium gamma-hydroxybutyrate in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1979; 208: 7-11.
37. Lettieri JT, and HL Fung. Absorption and first pass metabolism of 14C-gamma-hydroxybutyric acid. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1976; 13: 425-37.
38. Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, and JR Horn. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 2221-4.
39. White PF, Way WL, and AJ Trevor. Ketamine—its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology.* 1982; 56: 119-36.
40. Yanagihara Y, Kariya S, Ohtani M, Uchino K, Aoyama T, Yamamura Y, et al. Involvement of CYP2B6 in n-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2001; 29: 887-890.
41. Loch JM, Potter J, and KA Bachman. The influence of anesthetic agents on rat hepatic cytochromes P450 in vivo. *Pharmacology.* 1995; 50: 146-53.
42. Menuguz A, Fortuna S, Lorenzini P, and MT Volpe. Influence of urethane and ketamine on rat hepatic cytochrome P450 in vivo. *Exp Toxicol Pathol.* 1999; 51: 392-96.
43. Laurenzana EM, and SM Owens. Metabolism of phencyclidine by human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 1997; 25: 557-63.
44. Shelnut SR, Badger TM, and SM Owens. Phencyclidine metabolite irreversible binding in the rat: gonadal steroid regulation and CYP2C11. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 277: 292-8.

45. Crowley JR, and PF Hollenberg. Mechanism-based inactivation of rat liver cytochrome P4502B1 by phencyclidine and its oxidative product, the iminium ion. *Drug Metab Dispos.* 1995; 23: 786-93.
46. Inoue T, Niwaguchi T, and T Murata. Effects of inducers and/or inhibitors on metabolism of lysergic acid diethylamide in rat liver microsomes. *Xenobiotica.* 1980; 10: 913-20.
47. Cai J, and J Henion. Elucidation of LSD in vitro metabolism by liquid chromatography and capillary electrophoresis coupled with tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* 1996; 20: 27-37.
48. Iribarne C, Berthou F, Baird S, Dreano Y, Picart D, Bail JP, et al. Involvement of cytochrome P450 3A4 enzyme in the N-demethylation of methadone in human liver microsomes. *Chem Res Toxicol.* 1996; 9: 365-73.
49. Foster DJ, Somogyi AA, and F Bochner. Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 47: 403-12.
50. Eap CB, Broly F, Mino A, Hammig R, Deglon JJ, Uehlinger C, et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and methadone steady-state concentrations. *J Clin Psychopharmacol.* 2001; 21: 229-34.
51. Gerber JG, and RJ Rhodes. Cytochrome P450 2B6 metabolizes methadone preferentially and stereospecifically. An explanation of drug interaction with antiretroviral drugs [abstract 2.2]. First International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Noordwijk, the Netherlands. March 30-31, 2000: 14.
- 52]. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, et al. The pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 51: 213-7.
- 53]. Heelon MW, and LB Meade. Methadone withdrawal when starting an antiretroviral regimen including nevirapine. *Pharmacother.* 1999; 19: 471-2.
54. Marzolini C, Troillet N, Telenti A, Baumann P, Decosterd LA, and CB Eap. Efavirenz decreases methadone blood concentrations. *AIDS.* 2000; 14: 1291-2.
55. Pinzani V, Faucherre V, and H Peyriere. Methadone withdrawal symptoms with nevirapine and efavirenz. *Ann Pharmacother.* 2000; 34: 405-7.
56. Staszewski S, Haberl A, Gute P, Nisius G, Miller V, and A Carlebach. Nevirapine/didanosine/lamivudine once daily in HIV-1 infected intravenous drug users. *Antiviral Ther.* 1998; 3: 55-6.
57. Altice FL, Friedland GH, and E Cooney. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS.* 1999; 13: 957-962.
58. Otero MJ, Fuertes A, Sanchez R, and G Luna. Nevirapine-induced withdrawal symptoms in HIV patients on methadone maintenance programme: an alert. *AIDS.* 1999; 13: 1004-5.
59. Geletko SM, and AD Erickson. Decreased methadone effect after ritonavir initiation. *Pharmacother.* 2000; 20: 93-94.
60. Hsyu PH, Lillibridge JH, Maroldo L, Weiss WR, and BM Kerr. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between nelfinavir and methadone [abstract 87]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA. January 30-February 2, 2000.
61. Gerber JG, Rosenkranz S, Segal Y, Aberg J, D'Amico R, Mildvan D, et al. The effect of ritonavir/saquinavir on the stereoselective pharmacokinetics of methadone: results of AIDS clinical trials group (ACTG) 401. *J Acq Immune Def Synd.* 2001; 27: 153-60.
62. Hendrix C, Wakeford J, Wire MB, Bigelow G, Cornell E, Christopher J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of methadone enantiomers following co-administration with am-

prenavir in opioid-dependent subjects [abstract 1649]. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada. September 17-20, 2000: 335.

63. Maroldo L, Manocchio S, Artenstein A, and W Weiss. Lack of effect of nelfinavir mesylate on maintenance methadone dose requirement (abstract WePeB4120). XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa. July 9-14, 2000: 60.

64. McCance-Katz EF, Farber S, Selwyn PA, and A O'Connor. Decrease in methadone levels with nelfinavir mesylate [letter]. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 481.

65. Beauverie P, Taburet AM, Dessalles MC, Furlan V, and D Touzeau. Therapeutic drug monitoring of methadone in HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *AIDS*. 1998; 12: 2510-1.

66. Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF, Andrews L, Mitchell SM, Charles C, et al. Interaction of methadone with didanosine and stavudine. *J Acq Immune Def Synd*. 2000; 24: 241-8.

67. Schwartz EL, Brechbuhl AB, Kahl P, Miller MA, Selwyn PA, and GH Friedland. Pharmacokinetic interactions of zidovudine and methadone in intravenous drug-using patients with HIV infection. *J Acq Immune Def Synd*. 1992; 5: 619-26.

68. McCance-Katz EF, Rainey PM, Jatlow P, and G Friedland. Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS clinical trials group 262). *J Acq Immune Def Synd*. 1998; 18: 435-43.

69. Sellers E, Lam R, McDowell J, Corrigan B, Hedayetullah N, Somer G, et al. The pharmacokinetics of abacavir and methadone following coadministration: CNA1012 [abstract 663]. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA. September 26-28, 1999: 25.

70. Booker B, Smith P, Forrest A, Difrancesco R, Morese G, Cottone P, et al. Lack of effect of methadone (MET) on the pharmacokinetics (PK) of delavirdine (DLV) & N-delavirdine [abstract A 490]. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL. December 16-19, 2001: 14.

71. Boffito M, Rossati A, Dal Conte I, Reynolds H, Gibbons S, Back D, et al. Opiate withdrawal syndrome in new efavirenz recipients under methadone maintenance regimen (abstract). 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, Argentina. July 8-11, 2001.

72. Smith PF, Booker BM, Difrancesco R, Morse GD, Cottone PF, Murphy MK, et al. Effect of methadone or LAAM on the pharmacokinetics of nelfinavir & M8 [abstract A-491]. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL. December 16-19, 2001: 14.

73. Brown LS, Chu M, Aug C, and S Dabo. The use of nelfinavir and two nucleosides concomitantly with methadone is effective and well-tolerated in HepC co-infected patients [abstract I-206]. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL. December 16-19, 2001: 311.

74. Shelton MJ, Cloen D, Berenson C, Esch A, Brewer J, and R Hewitt. Pharmacokinetics (PK) of once daily (QD) saquinavir/ritonavir (SQV/RTV): effects on unbound methadone and alpha1-acid glycoprotein (AAG) [abstract A-492]. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL. December 16-19, 2001: 14.

75. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, et al. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users. *Clin Infec Dis*. 2001; 33: 1595-7.

76. Cantilena L, McCrea J, Blazes D, Winchell G, Carides A, Royce C, et al. Lack of a pharmacokinetic interaction between indinavir and methadone [abstract PI-74]. *Clin Pharmacol Ther*. 1999; 65: 135.

77. Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, Reynolds H, Boyle N, Barry MG, et al. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 1143-5.
78. Munsiff AV, and J Patel. Regimens with once daily ritonavir + Fortovase are highly effective in PI-experienced HIV-HCV co-infected patients on methadone [abstract 684]. 39th Annual meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Francisco, CA. October 25-28, 2001.
79. Guibert A, Furlan V, Martino J, and AM Taburet. In vitro effect of HIV protease inhibitors on methadone metabolism [abstract]. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada. September 28-October 1, 1997.
80. Hsu A, Granneman GR, Carothers L, Dennis S, Chiu Y-L, Valdes J, et al. Ritonavir does not increase methadone exposure in healthy volunteers [abstract 342]. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL. February 1-5, 1998.
81. Friedland G, Rainey P, Jatlow P, Andrews L, Damle B, and E McCance-Katz. Pharmacokinetics (pK) of didanosine (ddI) from encapsulated enteric coated bead formulation (EC) vs. chewable tablet formulation in patients (pts) on chronic methadone therapy (abstract TuPeB4548). XIV International AIDS Conference, Barcelona, Spain. July 7-12, 2002: 402-3.
82. Boulton DW, Arnaud P, and CL DeVane. A single dose of methadone inhibits cytochrome P-4503A activity in healthy volunteers as assessed by the urinary cortisol ratio. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 51: 350-4.
83. Iribarne C, Dreano Y, Bardou LG, Menez JF, and F Berthou. Interaction of methadone with substrates of human hepatic cytochrome P450 3A4. *Toxicology*. 1997; 117: 13-23.
84. Wu D, Otton SV, Sproule BA, Busto U, InabaT, KalowW, et al. Inhibition of human cytochrome P4502D6 (CYP2D6) by methadone. *Br J Clin Pharmacol*. 1993; 35: 30-4.
85. Zhang KE, Wu E, Patick AK, Kerr B, Zorbas M, Lankford A, et al. Circulating metabolites of the human immunodeficiency virus protease inhibitor nelfinavir in humans: structural identification, levels in plasma, and antiviral activities. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45: 1086-93.
86. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, and GE Bigelow. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1290-7.
87. Barnett PG, Rodgers JH, and DA Bloch. A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction*. 2001; 96: 683-90.
88. Ohtani M, Kotaki H, Sawada Y, and T Iga. Comparative analysis of buprenorphine- and norbuprenorphine-induced analgesic effects based on pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995; 272: 505-10.
89. Picard N, Cresteil T, Djebli N, and P Marquet. In vitro metabolism study of buprenorphine: evidence for new metabolic pathways. *Drug Metab Dispos*. 2005; 33: 689-95.
90. Iribarne C, Berthou F, Carlhant D, Dreano Y, Picart D, Lohezic F, et al. Inhibition of methadone and buprenorphine N-dealkylations by three HIV-1 protease inhibitors. *Drug Metab Dispos*. 1998; 26: 257-60.
91. Bruce RD, Altice FL. Three case reports of a clinical pharmacokinetic interaction with buprenorphine and atazanavir plus ritonavir. *AIDS*. 2006; 20: 783-4.
92. McCance-Katz EF, Pade P, Friedland G, Morse G, Moody D, and P Rainey. Efavirenz decreases buprenorphine exposure, but is not associated with opiate withdrawal in opioid dependent indivi-

duals [abstract 653]. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, February 22-25, 2005.

93. Zhang W, Ramamoorthy Y, Tyndale RF, and EM Sellers. Interaction of buprenorphine and its metabolite norbuprenorphine with cytochromes p450 in vitro. *Drug Metab Dispos.* 2003; 31: 768-72.

94. McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, Kosten TR, and P Jatlow. Effect of opioid dependence pharmacotherapies on zidovudine disposition. *Am J Addict.* 2001; 10: 296-307.

95. Ramirez J, Innocenti F, Schuetz EG, Flockhart DA, Relling MV, Santucci R, et al. CYP2B6, CYP3A4, and CYP2C19 are responsible for the in vitro N-demethylation of meperidine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2004; 32: 930-6.

96. Piscitelli S, Rock-Kress D, Bertz R, Pau A, and R Davey. The effect of ritonavir on the pharmacokinetics of meperidine and normeperidine. *Pharmacother.* 2000; 20: 549-53.

97. Stone AN, Mackenzie PI, Galetin A, Houston JB, and JO Miners. Isoform selectivity and kinetics of morphine 3- and 6-glucuronidation by human udp-glucuronosyltransferases: evidence for atypical glucuronidation kinetics by UGT2B7. *Drug Metab Dispos.* 2003; 31: 1086-9.

98. Fromm MF, Eckhardt K, Li S, Schanzle G, Hofmann U, Mikus G, et al. Loss of analgesic effect of morphine due to coadministration of rifampin. *Pain.* 1997; 72: 261-7.

99. Chaisson MA, Stoneburner RL, Hildebrandt DS, Ewing WE, Telzak EE, and HW Jaffe. Heterosexual transmission of HIV-1 associated with the use of smokable freebase cocaine (crack). *AIDS.* 1991; 5: 1121-6.

100. Chrstrup LL. Morphine metabolites. *Acta Med Scand.* 1997; 41: 116-22.

101. Pfizer Canada Inc. Viracept (nelfinavir) Prescribing Information. Kirkland, QC: 2003

102. Abbott Laboratories Limited Canada. *Norvir (ritonavir) Prescribing Information.* Saint-Laurent, QC: 2001

103. Rosko PJ, Curry K, Brazina B, Cohen A, Turkie EL, Sabo J, et al. Standard doses of efavirenz, zidovudine, tenofovir, and didanosine may be given with tipranavir/ritonavir [abstract 865]. 2nd IAS Conference on HIV and Pathogenesis, Paris, France. July 14-17, 2003.

104. Rajaonarison JF, Lacarelle B, De Sousa G, Catalin J, and R Rahmani. In vitro glucuronidation of 3'-azido-3'-deoxythymidine by human liver. Role of UDP-glucuronosyltransferase 2 form. *Drug Metab Dispos.* 1991; 19: 809-15.

105. Resetar A, Minick D, and T Spetor. Glucuronidation of 3'-azido-3'-deoxythymidine catalyzed by human liver UDP-glucuronosyltransferase. Significance of nucleoside hydrophobicity and inhibition by xenobiotics. *Biochem Pharmacol.* 1991; 42: 559-68.

106. Coffman BL, King CD, Rios GR, and TR Tephly. The glucuronidation of opioids, other xenobiotics, and androgens by human UGT2B7Y(268) and UGT2B7H(268). *Drug Metab Dispos.* 1998; 26: 73-7.

107. Court MH, Krishnaswamy S, Hao Q, Duan SX, Patten CJ, von Moltke LL, et al. Evaluation of 3'-azido-3'-deoxythymidine, morphine, and codeine as probe substrates for UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) in human liver microsomes: specificity and influence of the UGT2B7*2 polymorphism. *Drug Metab Dispos.* 2003; 31: 1125-33.

108. Yue QY, and J Sawe. Different effects of inhibitors on the O- and N-demethylation of codeine in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997; 1997: 41-7.

109. Caraco Y, Sheller J, and AJ Wood. Pharmacogenetic determinants of codeine induction by rifampin: the impact on codeine's respiratory, psychomotor and miotic effects. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 281: 330-6.
110. Poulsen L, Brosen K, Arendt-Neilsen L, Gram LF, Elbaek K, and SH Sindrup. Codeine and morphine in extensive and poor metabolizers of sparteine: pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996; 51: 289-95.
111. Caraco Y, Tateishi T, Guengerich FP, and AJ Wood. Microsomal codeine N-demethylation: cosegregation with cytochrome P4503A4 activity. *Drug Metab Dispos.* 1996; 24: 761-4.
112. Caraco Y, Sheller J, and AJ Wood. Pharmacogenetic determination of the effects of codeine and prediction of drug interactions. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 278: 1165-74.
113. Heiskanen T, Olkkola KT, and E Kalso. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther.* 1998; 64: 603-11.
114. Hutchinson MR, Menelaou A, Foster DJ, Collier JK, and AA Somogyi. CYP2D6 and CYP3A4 involvement in the primary oxidative metabolism of hydrocodone by human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 57: 287-97.
115. Chen ZR, Irvine RJ, Somogyi AA, and F Bochner. Mu receptor binding of some commonly used opioids and their metabolites. *Life Sci.* 1991; 48: 2165-71.
116. Busto UE, Baylon GJ, Cheung SW, Otton SV, Somer G, and EM Sellers. Inhibition of cytochrome P450 2D6 metabolism of hydrocodone to hydromorphone does not importantly affect abuse liability. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 281: 103-8.
117. Lalovic B, Phillips B, Risler LL, Howald W, and DD Shen. Quantitative contribution of CYP2D6 and CYP3A to oxycodone metabolism in human liver and intestinal microsomes. *Drug Metab Dispos.* 2004; 32: 447-54.
118. Coffman BL, Rios GR, King CD, and TR Tephly. Human UGT2B7 catalyzes morphine glucuronidation. *Drug Metab Dispos.* 1997; 25: 1-4.
119. Edlin BR, Irwin KL, Faruque S, McCoy CB, Word C, Serrano Y, et al. Intersecting epidemics—crack cocaine use and HIV infection among inner-city young adults. Multicenter Crack Cocaine and HIV Infection Study Team. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1422-7.
120. Nuttbrock L, Rosenblum A, Magura S, McQuiston HL, and H Joseph. The association between cocaine use and HIV/STDs among soup kitchen attendees in New York City. *J Acq Immune Def Synd.* 2000; 25: 86-91.
121. Inaba T, Stewart DJ, and W Kalow. Metabolism of cocaine in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1978; 23: 547-52.
122. Cone EJ, Tsadik A, Oyler J, and WD Darwin. Cocaine metabolism and urinary excretion after different routes of administration. *Ther Drug Monit.* 1998; 20: 556-60.
123. Stewart DJ, Inaba T, Lucassen M, and W Kalow. Cocaine metabolism: cocaine and norcocaine hydrolysis by liver and serum esterases. *Clin Pharmacol Ther.* 1979; 25: 464-8.
124. Leduc BW, Sinclair PR, Shuster L, Sinclair JF, Evans JE, and DJ Greenblatt. Norcocaine and N-hydroxynorcocaine formation in human liver microsomes: role of cytochrome P-450 3A4. *Pharmacology.* 1993; 46: 294-300.
125. Ladona MG, Gonzalez ML, Rane A, Peter RM, and R de la Torre. Cocaine metabolism in human fetal and adult liver microsomes is related to cytochrome P450 3A expression. *Life Sci.* 2000; 68: 431-43.

126. Hoffman RS, Henry GC, Howland MA, Weisman RS, Weil L, and LR Goldfrank. Association between life threatening cocaine toxicity and plasma cholinesterase activity. *Ann Emerg Med.* 1992; 21: 247-53.
127. Ndikum-Moffor FM, SchoebTR, and SM Roberts. Liver toxicity from norcocaine nitroxide, an N-oxidative metabolite of cocaine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 284: 413-9.
128. Roberts SM, Harbison RD, and RC James. Human microsomal N-oxidative metabolism of cocaine. *Drug Metab Dispos.* 1991; 19: 1046-51.
129. Pellinen P, Honkakoski P, Stenback F, Niemitz M, Alhava E, Pelkonen O, et al. Cocaine N-demethylation and the metabolism-related hepatotoxicity can be prevented by cytochrome P450 3A inhibitors. *Eur J Pharmacol.* 1994; 270: 35-43.
130. Lockridge O, Mottershaw-Jackson N, Eckerson HW, and BN La Du. Hydrolysis of diacetylmorphine (heroin) by human serum cholinesterase. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980; 21: 1-8.
131. Inturrisi CE, Max MB, Foley KM, Schultz M, Shin SU, and RW Houde. The pharmacokinetics of heroin in patients with chronic pain. *N Engl J Med.* 1984; 310: 1213-7.
132. Kamendulis LM, Brzezinski MR, Pindel EV, Bosron WF, and RA Dean. Metabolism of cocaine and heroin is catalyzed by the same human liver carboxylesterases. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 279: 713-7.
133. Jenkins AJ, Keenan RM, Henningfield JE, and EJ Cone. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of smoked heroin. *J Anal Toxicol.* 1994; 18: 317-30.
134. Busto UE. Benzodiazepines: The science and the myths. *Can J Clin Pharmacol.* 1999; 6: 185-6.
135. Kronback T, Mathys D, Umeno M, Gonzalez FJ, and UA Meyer. Oxidation of midazolam and triazolam by human liver cytochrome P450IIIa4. *Mol Pharmacol.* 1989; 36: 89-96.
136. Venkatakrisnan K, Greenblatt DJ, von Moltke LL, and RI Shader. Alprazolam is another substrate for human cytochrome P450-3A isoforms [letter]. *J Clin Psychopharmacol.* 1998; 18: 256.
137. Frye R, Bertz R, Granneman GR, Qian J, Lamm J, Dennis S, et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam [abstract A59]. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada. September 28-October 1, 1997.
138. Greenblatt D, Motlke L, Harmatz J, Durol AL, Daily JP, Graf JA, et al. Alprazolam-ritonavir interaction: Implications for product labeling. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 67: 335-41.
139. Palkama VJ, Ahonen J, Neuvonen PJ, and KT Olkkola. Effect of saquinavir on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and intravenous midazolam. *Clin Pharmacol Ther.* 1999; 66: 33-9.
140. Merry C, Mulcahy F, Barry M, Gibbons S, and D Back. Saquinavir interaction with midazolam: pharmacokinetic considerations when prescribing protease inhibitors for patients with HIV disease [letter]. *AIDS.* 1997; 11: 268-9.
141. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Durol AL, Daily JP, Graf JA, et al. Differential impairment of triazolam and zolpidem clearance by ritonavir. *J Acq Immune Def Synd.* 2000; 24: 129-36.
142. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Daily JP, Harmatz JS, and RI Shader. Extensive impairment of triazolam and alprazolam clearance by short-term low-dose ritonavir: the clinical dilemma of concurrent inhibition and induction. *J Clin Psychopharmacol.* 1999; 19: 293-6.
143. Seree EJ, Pisano PJ, Placidi M, Rahmani R, and YA Barra. Identification of the human and animal hepatic cytochromes P450 involved in clonazepam metabolism. *Fundam Clin Pharmacol.* 1993; 7: 69-75.

144. Hesse LM, Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Shader RI, and DJ Greenblatt. CYP3A4 is the major CYP isoform mediating the in vitro hydroxylation and demethylation of flunitrazepam. *Drug Metab Dispos.* 2001; 29: 133-40.
145. Ono S, Hatanaka T, Miyazawa S, Tsutsui M, Aoyama T, Gonzalez FJ, et al. Human liver microsomal diazepam metabolism using cDNA expressed cytochrome P450s: role of CYP2B6, 2C19 and the 3A subfamily. *Xenobiotica.* 1996; 26: 1155-66.
146. Jung F, Richardson TH, Raucy JL, and EF Johnson. Diazepam metabolism by cDNA-expressed human 2C P450s: identification of P4502C18 and P4502C19 as low K(M) diazepam N-demethylases. *Drug Metab Dispos.* 1997; 25: 133-9.
147. Patwardhan RV, Yarborough GW, Desmond PV, Johnson RF, Schenker S, and KVJ Speeg. Cimetidine spares the glucuronidation of lorazepam and oxazepam. *Gastroenterol.* 1980; 79: 912-6.
148. Ghabrial H, Desmond PV, Watson KJ, Gijsbers AJ, Harman PJ, Breen KJ, et al. The effects of age and chronic liver disease on the elimination of temazepam. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986; 30: 93-7.
149. *Health Canada.* Canada's alcohol and other drugs survey. 1995; 77: 1-6.
150. Lemberger L. Tetrahydrocannabinol metabolism in man. *Drug Metab Dispos.* 1972; 1: 461-8.
151. Lemberger L, Weiss JL, Watanabe AM, Galanter IM, Wyatt RJ, and PV Cardon. Delta-9-tetrahydrocannabinol. Temporal correlation of the psychologic effects and blood levels after various routes of administration. *N Engl J Med.* 1972; 30: 685-8.
152. Bornheim LM, Lasker JM, and JL Raucy. Human hepatic microsomal metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol. *Drug Metab Dispos.* 1992; 20: 241-6.
153. Watanabe K, Matsunaga T, Yamamoto I, Funae Y, and H Yoshimura. Involvement of CYP2C in the metabolism of cannabinoids by human hepatic microsomes from an old woman. *Biol Pharm Bull.* 1995; 18: 1138-41.
154. Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, Shade SB, Hilton JF, Lizak PS, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS.* 2002; 16: 543-50.
155. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, Shade SB, Elbeik TA, Aweeka FT, et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 258-66.
156. McDowell JA, Chittick GE, Pilati-Stevens C, Edwards KD, and DS Stein. Pharmacokinetic interaction of abacavir (1592U89) and ethanol in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44: 1686-90.
157. Tanaka E, and S Misawa. Pharmacokinetic interactions between acute alcohol ingestion and single doses of benzodiazepines, and tricyclic and tetracyclic antidepressants—an update. *J Clin Pharm Ther.* 1998; 23: 331-6.
158. Klotz U, and E Ammon. Clinical and toxicological consequences of the inductive potential of ethanol. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998; 54: 7-12.
159. Kostrubsky VE, Strom SC, Wood SG, Wrighton SA, Sinclair PR, and JF Sinclair. Ethanol and isopentanol increase CYP3A and CYP2E in primary cultures of human hepatocytes. *Arch Biochem Biophys.* 1995; 322: 516-20.
160. Colfax GN, Mansergh G, Guzman R, Vittinghoff E, Marks G, Rader M, et al. Drug use and sexual risk behavior among gay and bisexual men who attend circuit parties: a venue-based comparison. *J Acq Immune Def Synd.* 2001; 28: 373-9.

161. Chu PL, McFarland W, Gibson S, Weide D, Henne J, Miller P, et al. Viagra use in a community-recruited sample of men who have sex with men, San Francisco. *J Acq Immune Def Synd.* 2003; 33: 191-3.
162. Hyland R, Roe EG, Jones BC, and DA Smith. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-demethylation of sildenafil. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 51: 239-48.
163. Merry C, Barry MG, Ryan M, Tjia JF, Hennessy M, Eagling VA, et al. Interaction of sildenafil and indinavir when co-administered to HIV-positive patients. *AIDS.* 1999; 13: 101-107.
164. Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, Kleinermaans D, and N Buss. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 50: 99-107.
165. Hsu A, Bertz R, and GR Granneman. Assessing ritonavir dose effect on the pharmacokinetic parameters of protease inhibitors [abstract 3.3]. 2nd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Noordwijk, the Netherlands. April 2-4, 2001.
166. Degen O, Kurowski M, Van Lunzen J, Schewe CK, and H Stellbrink. Amprenavir and ritonavir: intraindividual comparison of different doses and influence of concomitant NNRTI on steady-state pharmacokinetics in HIV-infected patients [abstract 739]. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL. February 4-8, 2001: 267.
167. Stocker H, Kruse G, Kreckel P, Herzmann C, Arasteh K, Claus J, et al. Nevirapine significantly reduces the levels of racemic methadone and (R)-methadone in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48: 4148-53.
168. Bart PA, Rizzarda PG, Gallant S, Golay KP, Baumann P, Pantaleo G, et al. Methadone blood concentrations are decreased by the administration of abacavir plus amprenavir. *Ther Drug Monit.* 2001; 23: 553-5.
169. Hendrix CW, Wakeford J, Wire MB, Lou Y, Bigelow GE, Martinez E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers after coadministration with amprenavir in opioid-dependent subjects. *Pharmacother.* 2004; 24: 1110-21.
170. GlaxoSmithKline. Agenerase (amprenavir). Agenerase Capsules & Oral Solution. Product Monograph. Mississauga: June 28 2004.
171. Bertz R, Hsu A, Lam W, Williams L, Renz C, Karol M, et al. Pharmacokinetic interaction between lopinavir/ritonavir (ABT-378/r) and other non-HIV drugs [abstract P291]. 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, Scotland. October 22-26, 2000.
172. McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, and P Jatlow. The protease inhibitor lopinavir-ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone-maintained patients. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 476-82.
173. Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, Reynolds HE, Boyle N, Barry M, et al. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 1143-5.
174. Stevens RC, Rapaport S, Maroldo-Connelly L, Patterson JB, and R Bertz. Lack of methadone dose alterations or withdrawal symptoms during therapy with lopinavir/ritonavir. *J AIDS.* 2003; 33: 650-1.
175. Shelton MJ, Cloen D, DiFrancesco R, Berenson C, Esch A, de Caprariis PJ, et al. The effects of once-daily saquinavir/minidose ritonavir on the pharmacokinetics of methadone. *J Clin Pharmacol.* 2004; 44: 293-304.
176. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. Aptivus (tipranavir) Product Monograph. Ridgefield, CT: June 21 2005.

177. Smith P, Kearney BP, Liaw S, Cloen D, Bullock JM, Haas CE, et al. Effect of tenofovir disoproxil fumarate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of total, R-, and S-methadone. *Pharmacother.* 2004; 24: 970-7.
178. McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, Kosten TR, and P Jatlow. Effect of opioid dependence pharmacotherapies on zidovudine disposition. *Am J Addict.* 2001; 10: 296-307.
179. Dayer P, Desmeules J, and R Striberni. In vitro forecasting of drugs that may interfere with co-deine bioactivation. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1992; 17: 115-20.
180. Osborne R, Joel S, Trew D, and M Slevin. Analgesic activity of morphine-6-glucuronide [letter]. *Lancet.* 1988; 1: 828.
181. Edwards DJ, Svensson CK, Visco JP, and D Lalka. Clinical pharmacokinetics of pethidine. *Clin Pharmacokinet.* 1982; 7: 421-33.
182. Zhang J, Burnell JC, Dumauil N, and WF Bosron. Binding and hydrolysis of meperidine by human liver carboxylesterase hCE-1. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 290: 314-8.

Стоп-кадр: Страусиная политика, или как фармацевтические компании отказывают ВИЧ-инфицированным в жизненно важной информации

1. Aceijas C, Stimson GV, Hickman M, and T Rhodes. United Nations Reference Group on HIV/AIDS Prevention and Care among IDU in Developing and Transitional Countries. Global overview of injecting drug use and HIV infection among injecting drug users. *AIDS.* 2004; 18(17): 2295-303.
2. Lumb, J. Ritonavir (norvir) and ecstasy (MDMA) interaction-inquest verdict. Сетевая версия: <http://www.ecstasy.org/experiences/tripp66.htm>. (По состоянию на сентябрь 2005 г.)
3. Mirken, B. Danger: possibly fatal interactions between ritonavir and 'ecstasy,' some other psychoactive drugs. *AIDS Treatment News* (February 1997). Сетевая версия: <http://www.thebody.com/atn/html#danger>. (По состоянию на сентябрь 2005 г.)
4. Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, and JR Horn. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med.* 1999; 159(18): 2221-4.
5. Hales G, Roth N, and D Smith. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. *Antivir Ther.* 2000; 5(1): 19.
6. Abbott Laboratories. Norvir Product Labeling and Patient Information. April 2005. Сетевая версия: http://www.rxabbott.com/norvir/5_7_4_product_labeling.cfm. (По состоянию на сентябрь 2005 г.)
7. International Narcotics Control Board. Single Convention on Narcotic Drugs, 1961. Сетевая версия: http://www.incb.org/incb/convention_1961.html; 1972 Protocol Amending the Single Convention on Narcotic Drugs. Сетевая версия: www.unodc.org/pdf/convention_1961en.pdf. (Оба источника по состоянию на сентябрь 2005 г.)
8. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. An inventory of on-site pill testing interventions in the EU. *Fact Files.* 2001. Сетевая версия: <http://www.emcdda.eu.int/index.cfm?fuseaction=public.Content&nNodeID=1577&sLanguageISO=en> и www.werowid.org/chemicals/mdma/mdma_emcdda_testing3.pdf.
9. Abrams DL, Hilton JF, Leiser RJ, et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003; 19: 139(4): 258-66.

10. Kosel BW, Aweeka FT, and NL Benowitz. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS*. 2002; 16(4): 543-50.

11. National Institute on Drug Abuse. Interactions between Drugs of Abuse and Pharmacotherapeutic Agents Used in the Treatment of AIDS and Drug Addiction. Recommendations for Future Research. 1999. Сетевая версия: <http://www.nida.nih.gov/MeetSum/Interactions.html#Recommendations>. (По состоянию на сентябрь 2005 г.)

Лечение пьянства и алкоголизма у лиц, инфицированных ВИЧ и гепатитом С

Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, and T Poynard. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*. 1999; 30(4): 1054-8.

Brown GR, Rundell JR, McManis SE, Kendall SN, Zachary R, and L Temoshok. Prevalence of psychiatric disorders in early stages of HIV infection. *Psychosom Med*. 1992; 54: 588-601.

Cantor-Graae E, Nordstrom LG, and TF McNeil. Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophrenia Research*. 2001; 48: 69-82.

Dew MA, Becker JT, Sanchez J, Caldararo R, Lopez OL, Wess J, Dorst SK, and G Banks. Prevalence and predictors of depressive, anxiety and substance use disorders in HIV-infected and uninfected men: a longitudinal evaluation. *Psychol Med*. 1997; 27: 395-409.

Donato F, Tagger A, Chiesa R, Ribero ML, Tomasoni V, Fasola M, Gelatti U, Portera G, Boffetta P, and G Nardi. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. Brescia HCC Study. *Hepatology*. 1997; 26: 579-84.

Gavaler, JS, and AM Arria. Increased susceptibility of women to alcoholic liver disease: Artfactual or real? In: Hall P, ed. *Alcoholic Liver Disease*. London: Edward Arnold Press, 1995.

Kelly JA, Murphy DA, Bahr GR, Koob JJ, Morgan MG, Kalichman SC, Stevenson LY, Brasfield TL, Bernstein BM, and JS Lawrence. Factors associated with severity of depression and high-risk sexual behavior among persons diagnosed with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Health Psychology*. 1993; 2: 215-219.

Leibach WK. Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse. *Ann N Y Acad Sci*. 1975; 252: 85-105.

Mahler J, Yi D, Sacks M, Dermatis H, Stebinger A, Card C, and S Perry. Undetected HIV infection among patients admitted to an alcohol rehabilitation unit. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 439-40.

Miller WR, Yahne CE, and JS Tonigan. Motivational interviewing in drug abuse services: a randomized trial. *J Consult Clin Psychol*. 2003; 71: 754-63.

Monto A, Patel K, Bostrom A, Pianko S, Pockros P, McHutchison JG, and TL Wright. Risks of a range of alcohol intake on hepatitis C-related fibrosis. *Hepatology*. 2004; 39: 826-34.

Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, Greiner K, Nemeroff CB, and AH Miller. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*. 2001; 344: 961-6.

Myrick H, Brady KT, and R Malcolm. New developments in the pharmacotherapy of alcohol dependence. *Am J Addict*. 2001; 10 Suppl: 3-15.

Okazaki T, Yoshihara H, Suzuki K, Yamada Y, Tsujimura T, Kawano K, Yamada Y, and H Abe. Efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: comparison between non-drinkers and drinkers. *Scand J Gastroenterol*. 1994; 29: 1039-43.

Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot-Peignoux M, Degott C, Valla D, Erlinger S, and B Rueff. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1998; 27: 1717-22.

Poynard T, Bedossa P, and P Opolon. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997; 349: 825-32.

Regier DA, Boyd JH, Burke JD Jr, Rae DS, Myers JK, Kramer M, Robins LN, George LK, Karno M, and BZ Locke. One-month prevalence of mental disorders in the United States. Based on five epidemiologic catchment area sites. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45: 977-86.

Schleifer SJ, Keller SE, LaFarge S, DhaibarY, Shiflett SC, and HM Eckholdt. Human immunodeficiency virus-type 1 infection in an inner-city alcohol treatment program. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996; 20: 75-80.

Schuckit MA, Tipp JE, Bucholz KK, Nurnberger JI Jr, Hesselbrock VM, Crowe RR, and J Kramer. The life-time rates of three major mood disorders and four major anxiety disorders in alcoholics and controls. *Addiction*. 1997; 92: 1289-304.

Sullivan JT, Swift RM, and DC Lewis. Benzodiazepine requirements during alcohol withdrawal syndrome: clinical implications of using a standardized withdrawal scale. *J Clin Psychopharmacol*. 1991; 11: 291-5.

Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Nolt K, Nelson KE, Strathdee SA, Johnson L, Laeyendecker O, Boitnott J, Wilson LE, and D Vlahov. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000; 284: 450-6.

Этика, клинические исследования и потребители наркотиков

1. Gandhi M, Ameli N, Bacchetti P, Sharp GB, French AL, Young M, Gange SJ, Anastos K, Holman S, Levine A, and RM Greenblatt. Eligibility criteria for HIV clinical trials and generalizability of results: the gap between published reports and study protocols. *AIDS*. 2005; 19(16): 1885-96.

2. Canadian HIV/AIDS Legal Network. *Injection Drug Use and HIV/AIDS: Legal and Ethical Issues*. 1999. Сетевая версия: <http://www.aidslaw.ca/Maincontent/issues/druglaws/e-idu/tofc.htm>. (По состоянию на 17 ноября 2005 г.)

3. "The HIV-Infected Substance Abuse Patient as a Research Subject." Gerald H. Friedland, M.D., Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut. International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 13, 2002, Washington, D.C. Сетевая версия: <http://www.nida.nih.gov/MeetSum/CPHTWorkshop/Friedland.html>. (По состоянию на 17 ноября 2005 г.)

4. Kapadia F, Vlahov D, Donahoe RM, and G Friedland. The role of substance abuse in HIV disease progression: reconciling differences from laboratory and epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(7): 1027-34.

5. Wang C et al. Mortality in HIV-seropositive versus seronegative persons in the era of highly active antiretroviral therapy: implications for when to initiate therapy. *J Infect Dis*. 2004; 190(6): 1046-54.

6. Braitstein P, Palepu A, Dieterich D, Benhamou Y, and JS Montaner. Special considerations in the initiation and management of antiretroviral therapy in individuals coinfecting with HIV and hepatitis C. *AIDS*. 2004; 18(17): 2221-34.
7. Leadership Statement on Injecting Drug Use and HIV/AIDS. XV International AIDS Conference, Bangkok, July 11-16, 2004. Сетевая версия: http://www.unaids.org/bangkok2004/docs/leadership/LS_IDU.pdf. (По состоянию на 17 ноября 2005 г.)
8. Ware et al. Adherence, stereotypes, and unequal HIV treatment for active drug users of illegal drugs. *Soc Sci Med*. 2005; 61(3): 565-76.
9. Vanichseni S, Kitayaporn D, Mastro TD, Mock PA, Raktham S, Des Jarlais DC, Sujarita S, Srisuwanvilai LO, Young NL, Wasi C, Subbarao S, Heyward WL, Esparza L, and K Choopanya. Continued high HIV-1 incidence in a vaccine trial preparatory cohort of injection drug users in Bangkok, Thailand. *AIDS*. 2001; 15(3): 397-405.
10. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, and N Singh. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine*. 2000; 133(1): 21-30.
11. Gross R, Bilker WB, Friedman HM, Coyne JC, and BL Strom. Provider inaccuracy in assessing adherence and outcomes with newly initiated antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002; 16(13): 1835-7.
12. "The HIV-Infected Substance Abuse Patient as a Research Subject." Gerald H. Friedland, M.D., Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut. International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 13, 2002, Washington, D.C. Сетевая версия: <http://www.nida.nih.gov/MeetSum/CPHTWorkshop/Friedland.html>. (По состоянию на 17 ноября 2005 г.)
13. Madray H, Brodhead RS, Heckathorn DD, and RJ Mills. Targeted versus network sampling for accessing injection drug users [abstract 24174]. 12th World AIDS Conference, June 28-July 3, 1998, Geneva, Switzerland.

Стоп-кадр: Испытания и беды. Тайские потребители наркотиков и исследования в области профилактики ВИЧ-инфекции

1. UNGASS. 2006. *Thailand Country Report: Follow-up to the Declaration of Commitment on HIV/AIDS*. Сетевая версия: www.youandaids.org/UNGASS/Progress%20Reports/thailand2006en.pdf.
2. Human Rights Watch. 2004. *Not Enough Graves: The War on Drugs, HIV/AIDS, and Violations of Human Rights*.
3. Сетевая версия: <http://briandeer.com/vaxgen/aidsvax-bangkok.htm>.
4. WHO. 2004. *WHO Policy Brief: Provision of Sterile Injecting Equipment to Reduce HIV Transmission*.
5. Правительство Таиланда. Национальные рекомендации по лечению ВИЧ/СПИДа.
6. Kaisernetwork.org. 2004. 15th International AIDS Conference, Opening Ceremony. July 11, 2004. Стенограмма. Сетевая версия: http://www.kaisernetwork.org/health_cast/hcast_index.cfm?display=detail&hc=1184.
7. Сообщение члена Тайской сети потребителей наркотиков.

Исследования профилактики ВИЧ-инфекции среди ПИН. Этика, права человека и приоритеты

Protests may slow down trials. *AIDS Patient Care & STDS*. 2005; 19(8): 539-40.

Aceijas C, Stimson GV, Hickman M, and T Rhodes. United Nations Reference Group on HIV/AIDS Prevention and Care among IDU in Developing and Transitional Countries. Global overview of injecting drug use and HIV infection among injecting drug users. *AIDS*. 2004; 18(17): 2295-303.

Ainsworth M, Beyrer C, and A Soucat. AIDS and public policy: The lessons and challenges of success' in Thailand. *Health Policy*. 2003; 64(1): 13-37.

Australian National Council on Drugs, Press Release. "National Council Backs Investment on Needle Programs." October 23, 2002.

Beyrer C. Injecting drug users and HIV vaccine trials: what does the science say? *AIDScience*. 2002; 2(14): 1-6.

Beyrer C. HIV injection rates and heroin trafficking: fearful symmetries. *Bulletin on Narcotics*. 2003; LIV(1,2): 103-116.

Chua A, Ford N, Wilson D, and P Cawthorne. The tenofovir pre-exposure prophylaxis trial in Thailand: researchers should show more openness in their engagement with the community. *PLoS Med*. 2005; (10): e346.

Colfax G, Buchbinder S, Vamshidar G, Celum C, McKirnan D, Neidig J, Koblin B, Gurwith M, and B Bartholow. Motivations for participating in an HIV vaccine efficacy trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 39(3): 359-64.

Family Health International and Cellegy Pharmaceuticals Inc. "Joint Statement on Savvy Phase 3 Trial in Ghana to Test the Effectiveness of Savvy Gel in Preventing HIV." November 8, 2005.

Human Rights Watch. *Not Enough Graves: The War on Drugs, HIV/AIDS, and Violations of Human Rights*. Сетевая версия: hrw.org/reports/2004/thailand0704/

Page-Shafer K, Saphonn V, Sun LP, Vun MC, Cooper DA, and JM Kaldor. HIV prevention research in a resource-limited setting: the experience of planning a trial in Cambodia. *Lancet*. 2005; 366(9495): 1499-503.

Pitisuttithum P. HIV-1 prophylactic vaccine trials in Thailand. *Curr HIV Res*. 2005; 3(1): 17-30.

Taha TE, Biggar RJ, Broadhead RL, Mtimavalye LA, Justesen AB, Liomba GN, Chipangwi JD, and PG Miotti. Effect of cleansing the birth canal with antiseptic solution on maternal and newborn morbidity and mortality in Malawi: clinical trial. *BMJ*. 1997; 315(7102): 216-9.

Van Damme L, Ramjee G, Alary M, Vuylsteke B, Chandeying V, Rees H, Sirivongrangson P, Muenke-Tshibaka L, Ettiegne-Traore V, Uaheowitchai C, Karim SS, Masse B, Perriens J, and M Laga; COL-1492 Study Group. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-1 transmission in female sex workers: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002; 360(9338): 971-7.

В Китае и Малайзии, Восточной Европе и России, Центральной Азии и ряде регионов Латинской Америки заражение ВИЧ чаще всего происходит при инъекциях наркотиков. Однако получить доступ к лечению ВИЧ-инфекции потребителям наркотиков в этих районах до сих пор трудно или вообще невозможно.

Почему же существует такое неравенство в доступе к лечению, хотя повсеместно провозглашается цель сделать лечение ВИЧ-инфекции доступным для всех, а исследования все чаще подтверждают способность потребителей наркотиков соблюдать схемы антиретровирусной терапии? Из-за дискриминации, невнимания политиков и игнорирования требований общественных организаций? Или причина еще и в том, что специалисты по антиретровирусной терапии и так перегружены и склонны считать потребителей наркотиков трудными и «безнадежными» пациентами, которые приносят много проблем и отнимают много времени?

Авторы книги попытались найти ответы на эти вопросы, собрав информацию о помощи потребителям наркотиков при ВИЧ-инфекции и сопутствующих ей инфекциях. Главы с научным подходом к изучению вопроса дополнены анализом и обзором практического опыта, иллюстрирующим политику по предоставлению лечения ВИЧ-инфекции потребителям наркотиков.

В книге рассматриваются следующие ключевые вопросы.

- Меры по поддержке приверженности лечению ВИЧ-инфекции, в том числе заместительная терапия опиоидами и прием антиретровирусных препаратов под непосредственным контролем медицинских работников.
- Лечение ВИЧ-инфекции в тюрьмах.
- Лечение ВИЧ-инфекции и сопутствующих инфекций, включая вирусные гепатиты и туберкулез.
- Взаимодействия антиретровирусных препаратов с наркотиками и препаратами для заместительной терапии опиоидами.
- Этические и практические вопросы включения потребителей наркотиков в исследования лечения и профилактики ВИЧ-инфекции.

Изоляция от общества и дискриминация потребителей наркотиков оборачивается страшными последствиями для здравоохранения. Обращаясь к исследователям, поставщикам медицинских услуг, организаторам здравоохранения, активистам в области ВИЧ/СПИДа и фармацевтическим компаниям, книга громко заявляет, что потребители наркотиков — это заслуживающие внимания пациенты с равными шансами на успех лечения, пациенты, которых не нужно изолировать и нельзя игнорировать.

