

Zapewnienie opieki i leczenia zakażenia HIV



osobom przyjmującym narkotyki:

wnioski płynące z badań i praktyki



OPEN SOCIETY INSTITUTE
Public Health Program

Zapewnienie opieki i leczenia zakażenia HIV osobom przyjmującym narkotyki: wnioski płynące z badań i praktyki

Grudzień 2007r.

Międzynarodowy Program Rozwoju Redukcji Szkód



OPEN SOCIETY INSTITUTE
Program Zdrowia Publicznego

Założony w 1995 roku w ramach Open Society Institute (OSI) Międzynarodowy Program Rozwoju Redukcji Szkód (International Harm Reduction Development Program – IHRD) ma za zadanie zmniejszenie liczby zakażeń HIV i innych szkód związanych z przyjmowaniem narkotyków w iniekcjach oraz wpływanie na tworzenie strategii zmniejszających stygmatyzację osób używających nielegalne środki psychoaktywne oraz ochronę ich praw. IHRD, wspierając ponad 200 programów w Środkowej i Wschodniej Europie, byłym Związku Radzieckim i w Azji, opiera swoje działania na filozofii, według której ludzie niemogący lub niechący powstrzymać się od używania narkotyków mają szansę chronić zdrowie swoje i innych osób. od 2001 IHRD stawiało sobie za cel promocję poprawy dostępności do programów wymiany igieł i strzykawek, terapii zastępczej i leczenia HIV, zmianę dyskryminującego prawa oraz wzrost udziału osób używających narkotyki i żyjących z HIV na arenie politycznej.

Open Society Institute ma na celu wpływanie na różnorodne strategie tak, aby promowały demokratyczne rządy, prawa człowieka oraz reformy gospodarcze, prawne i społeczne. na poziomie lokalnym, OSI wdraża szereg inicjatyw wspierających egzekwowanie prawa, edukację, zdrowie publiczne oraz niezależne media. Jednocześnie OSI pracuje nad budowaniem trwałej współpracy ponad granicami i kontynentami przy takich zagadnieniach, jak walka z korupcją i łamanie praw człowieka.

Fundacja działająca prywatnie i udzielająca stypendiów, z siedzibą w Nowym Jorku, została założona w 1993 r. przez inwestora i filantropa George'a Sorosa, w celu wspierania fundacji partnerskich w Europie Środkowej i Wschodniej oraz byłym Związku Radzieckim. Fundacje te powstawały, poczynając od 1984 r, w celu pomocy krajom dążącym do transformacji. OSI rozszerzyło działalność sieci fundacji Sorosa na inne części świata, gdzie ma miejsce zmiana ustroju na demokratyczny. Sieć fundacji Sorosa obejmuje ponad 60 państw, w tym Stany Zjednoczone.

International Harm Reduction Development Program

Zdjęcie z okładki: Vadim Ghirda/AP Wide World Photo

Projekt okładki: Judit Kovacs

Tytuł oryginału: *Delivering HIV care and treatment for people who use drugs: lessons from research and practice.*

Redakcja: Matt Curtis

Przekład z jęz. angielskiego: Dorota Rogowska-Szadkowska
Katarzyna Gajewska

Copyright © 2006 Open Society Institute. Wszystkie prawa zastrzeżone.

Copyright © 2007 Społeczny Komitet ds. AIDS. Wszystkie prawa zastrzeżone.

ISBN 978-83-926568-0-7

Żadna część tej publikacji nie może być kopiowana, przechowywana w systemie danych odzyskiwalnych, albo przenoszona w jakiegokolwiek innej formie lub przy użyciu jakichkolwiek innych środków bez zgody wydawcy.

Skład: Bartek Matusiak (<http://bartek.matusiak.info>)

Druk: Drukarnia Nr.1, Przedsiębiorstwo Państwowe, ul. Rakowiecka 37, 02-521 Warszawa.

Wydane przez: Społeczny Komitet ds. AIDS, dzięki dotacji Open Society Institute.

Współfinansowanie: Krajowe Centrum ds. AIDS i Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii.



EGZEMPLARZ BEZPŁATNY

Spis treści

Podziękowania	7
Przedmowa	9
<i>Michel Kazatchkine i Joep Lange</i>	
Wprowadzenie do wydania polskiego	13
<i>Kasia Malinowska-Sempruch</i>	
Wstęp	15
<i>Matt Curtis</i>	
Wstęp do wydania polskiego	27
<i>Andrzej Horban</i>	
1. Organizowanie terapii i wspierania w przestrzeganiu zaleceń związanych z leczeniem przez osoby przyjmujące narkotyki	31
Przestrzeganie zaleceń związanych z leczeniem antyretrowirusowym (ang. adherence) przez osoby zakażone HIV, przyjmujące narkotyki: rola czynników psychosocjalnych i terapii substytucyjnej.....	33
<i>Patrizia Carrieri i Bruno Spire</i>	
Migawka: Stosowanie heroiny	44
<i>Matt Curtis</i>	
Bezpośrednio nadzorowana terapia antyretrowirusowa (ang. directly administered antiretroviral therapy – DAART) dla osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach	47
<i>Frederick L. Altice i R. Douglas Bruce</i>	
Leczenie zakażenia HIV w więzieniach	59
<i>Ralf Jürgens</i>	
Projekt GLOBUS: pierwsze kroki w leczeniu antyretrowirusowym osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach w Rosji.....	77
<i>Alexei Bobrik, Valeria Letyagina, Natalia Vasileva</i>	
Migawka: Koktajle leków i terapia	83
<i>Shona Schonning i Alexandra Volgina</i>	
2. Najważniejsze współzakażenia	87
Przebieg zakażenia HIV i współzakażenia HCV	89
<i>Gail V. Matthews i Gregory J Dore</i>	

Zmniejszanie szkód powodowanych przez przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C u osób zakażonych HIV uzależnionych od narkotyków: profilaktyka i leczenie.	101
<i>Lynn E. Taylor, Beth Schwartzapfel i Piere M Cohlan</i>	
HIV i współzakażenie prątkami gruźlicy.	117
<i>Philips du Cros i Adeeba Kamarulzman</i>	
3. Narkotyki, alkohol i leki antyretrowirusowe	137
Narkotyki rekreacyjne i substytucja opiatów: interakcje z lekami antyretrowirusowymi	139
<i>Tony Antoniou, Alice Lin-in Tseng</i>	
Migawka: „Chowanie głów w piasek”, czyli jak praktyki firm farmaceutycznych odmawiają osobom zakażonym HIV, przyjmującym narkotyki, informacji ratujących życie.	178
<i>Mauro Guarnieri i Tracy Swan</i>	
Leczenie nadużywania alkoholu u pacjentów zakażonych HIV i wirusami zapaleń wątroby	183
<i>Jon Levenson i Jay Dobkin</i>	
4. Etyka, badania kliniczne i zaangażowanie w nie osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach	193
Badania kliniczne i aktywni użytkownicy narkotyków: historia niepoznanych potrzeb	195
<i>Konstantin Lezhenzew, Mauro Guarnieri i Daniel Raymond</i>	
Migawka: Badania i problemy: Tajowie przyjmujący narkotyki i badania dotyczące profilaktyki HIV	201
<i>Karyn Kaplan</i>	
Badania nad profilaktyką HIV wśród osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach (IDU) w miejscach o ograniczonych możliwościach prewencji: etyka, prawa człowieka i priorytety badawcze	205
<i>Chris Beyrer</i>	
5. Doświadczenia polskie	215
Krótką historią metadonu	217
<i>Dorota Rogowska-Szadkowska, Grzegorz Wodowski</i>	
Leczenie antyretrowirusowe i substytucyjne w polskim systemie penitencjarnym.	229
<i>Wojciech Rudalski</i>	

Standardy opieki i rzeczywiste możliwości terapii antyretrowirusowej dla osób uzależnionych od środków psychoaktywnych w Polsce.....	233
<i>Grażyna Cholewińska</i>	
Osoba uzależniona od narkotyków zakażona HIV w kontakcie z polską służbą zdrowia	247
<i>Jacek Gąsiorowski</i>	
Leczenie metadonem w aptekach.....	255
<i>Marek Beniowski</i>	
Migawka: Robimy skok	260
<i>Marta Gaszyńska</i>	
Mój osobisty komentarz do opracowania Zapewnienie opieki i leczenia zakażenia HIV osobom przyjmującym narkotyki: wnioski płynące z badań i praktyki.....	263
<i>Jan Chrostek Maj</i>	
Migawka: Opowieść wigilijna	267
<i>Zebrał i opracował: Grzegorz Wodowski</i>	
Piśmiennictwo.....	269

Najczęściej używane skróty:

- AIDS** – *acquired immunodeficiency syndrome* – zespół nabytego niedoboru odporności,
- ARV** – *antiretroviral* – antyretrowirusowa (terapia, leczenie),
- DAART¹** – *directly administered antiretroviral treatment* – bezpośrednio podawana terapia antyretrowirusowa = terapia bezpośrednio nadzorowana,
- DOT¹** – *directly observed therapy* – terapia bezpośrednio obserwowana = terapia bezpośrednio nadzorowana,
- HAART** – *highly active antiretroviral therapy* – wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa,
- HBV** – *hepatitis B virus* – wirus zapalenia wątroby typu B,
- HCV** – *hepatitis C virus* – wirus zapalenia wątroby typu C,
- HIV** – *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności,
- IDU** – *injection drug users* – osoby przyjmujące narkotyki w iniekcjach,
- WHO** – *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia.

¹ DOT i DAART są formami terapii bezpośrednio nadzorowanej. DOT powstała w celu leczenia gruźlicy, zmniejszenia narażenia na zakażenie prątkami gruźlicy populacji ogólnej, zapobiegania powstawania szczepów *Mycobacterium tuberculosis* opornych na leki i przenoszenia takich szczepów na inne osoby; w niektórych okresach, w niektórych krajach stosowana była jako obowiązkowy sposób leczenia chorych na gruźlicę przez 6 – 12 miesięcy. Programy DAART stosowane są od dość niedawna, raczej jako projekty badawcze. Uwzględniając różnice między gruźlicą i HIV dostosowywane są do różnych populacji osób zakażonych HIV. w przykładzie dla obu form terapii używane będzie określenie „terapia bezpośrednio nadzorowana”, z dodaniem skrótu nazwu angielskiej. (Bayer R, Wilkinson D. *Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. Lancet 1995;345:1545-8; Bagnsberg DR i wsp. Expanding directly observed therapy: tuberculosis to human immunodeficiency virus. Am J Med. 1002;110:664-6; Altice FL i wsp. Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: a prospective, randomized, controlled trial. Clin Infect Dis 2007;45:770-8.*), (Przyp. tłum. DRSz).

Podziękowania

Książka ta dedykowana jest osobom napiętnowanym ze względu na używanie narkotyków, szczególnie tym, którzy z powodu braku leczenia HIV i opieki medycznej niepotrzebnie zmarli w następstwie chorób związanych z zakażeniem HIV lub innych konsekwencji przyjmowania narkotyków w iniekcjach. w szczególności sposób wspominamy naszego kolegę i współpracownika Maxa Nazareva, który przed śmiercią w 2005r. przyczynił się do powstania tej książki.

Książka *Zapewnienie opieki i leczenia zakażenia HIV osobom przyjmującym narkotyki: wnioski płynące z badań i praktyki* powstała pod kierunkiem rady wydawniczej, która czuwała także nad recenzowaniem poszczególnych rozdziałów. Dziękujemy za wskazówki, uwagi i wszelką pomoc wszystkim członkom rady, bez których ta publikacja nie mogłaby się ukazać:

Chris Beyrer

Profesor nadzwyczajny, Dyrektor Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Centrum Johnsa Hopkinsa ds. Zdrowia Publicznego i Praw Człowieka

Jay Dobkin

Profesor nadzwyczajny medycyny klinicznej
College Lekarzy Ogólnych i Chirurgów, Columbia University

Gerald Friedland

Profesor medycyny, epidemiologii i zdrowia publicznego, Yale University Szkoła Medyczna
Dyrektor, AIDS Program, Yale-New Haven Hospital

Mauro Guarinieri

Przewodniczący, Światowa Rada Światowej Sieci Osób Żyjących z HIV/AIDS

Adeeba Kamarulzaman

Profesor, Kierownik Zakładu Chorób Zakaźnych
Wydział Medycyny, Uniwersytet Malajski

Michel Kazatchkine

Ambasador HIV/AIDS i Chorób Zakaźnych, Francja

Department Immunologii Klinicznej, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paryż
Profesor, Université René Descartes, Paryż

Thomas Kerr

Naukowiec, British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS
Profesor nadzwyczajny, Departament Medyczny, University of British Columbia

Joep Lange

Profesor medycyny wewnętrznej oraz dyrektor wykonawczy, Centrum Chorób Zakaźnych Związanych z Ubóstwem, Akademickie Centrum Medyczne, Uniwersytet Amsterdamski

Fabio Mesquita

Doradca ds. redukcji szkód, Indonesia HIV/AIDS Prevention and Care Project

Tracy Swan

Dyrektor ds. projektów związanych z koinfekcjami, Treatment Action Group

Alexandra Volgina

Regionalny doradca, GLOBUS Russia

Szczególne podziękowania za pomoc, sugestie i uwagi należą się także takim osobom, jak Alan Berkman, Gregg Gonsalves, Konstantin Lezhentsev, Ari Korpivaara, Will Kramer, Kasia Malinowska-Sempruch, Sophie Pinkham, Fabio Scano oraz Daniel Wolfe.

Przedmowa

Michel Kazatchkine i Joep Lange¹

Wiele kwestii omawianych w tej książce stanowi powrót do obserwacji podstawowych. Po pierwsze, AIDS nauczył nas, że działania profilaktyczne zwiększają korzyści powodowane dostępnością leczenia. Po drugie, w wielu krajach osoby przyjmujące narkotyki w iniekcjach (ang. *injection drug users* – IDU) stanowią znaczny odsetek wśród zakażonych HIV osób. Po trzecie, IDU – jak wszyscy ludzie narażeni lub już zakażeni HIV – odnoszą korzyści z profilaktyki, leczenia i umożliwiających je strategii.

Stwierdzenia te nie wydają się kontrowersyjne, a mimo to w wielu krajach, w których zakażenie HIV dotyczy przede wszystkim IDU – w Południowo-Wschodniej Azji i Chinach, w Europie Wschodniej i Rosji, w Azji Środkowej, w niektórych częściach Ameryki Łacińskiej – ich dostęp do leczenia antyretrowirusowego (ARV) jest nieproporcjonalnie mały, nawet przy uwzględnieniu niewielkiej dostępności leczenia dla ogółu społeczeństwa. Trudno jest dokonać precyzyjnych szacunków, choć mimo to łatwo dostrzec pewne tendencje. w Rosji, gdzie 85% skumulowanych przypadków zakażeń HIV jest konsekwencją przyjmowania narkotyków w iniekcjach, aż 100 000 osób wymaga leczenia antyretrowirusowego [1]. Otrzymuje je 5 000. w Tajlandii, w której liczba zakażeń HIV drogą iniekcji nieustannie rośnie, a plany rządu mające na celu powszechny dostęp do leczenia doprowadziły do trzykrotnego zwiększenia liczby osób otrzymujących leki ARV od końca 2003 roku [2], to jednak wśród leczonych nie ma prawdopodobnie ani jednej osoby przyjmującej narkotyki, jak podają lokalne organizacje pozarządowe [3]. w czasie, kiedy naszym wspólnym celem jest powszechny dostęp do leczenia, musimy sobie zadać pytanie, dlaczego tak się dzieje. czy jest to spowodowane dyskryminacją, brakiem zainteresowania ze strony poli-

¹ Michel Kazatchkine jest ambasadorem HIV/AIDS i chorób zakaźnych we Francji; lekarzem pracującym w Departamencie Immunologii Klinicznej w *Hôpital Européen Georges Pompidou* w Paryżu oraz profesorem na Uniwersytecie René Descartes.

Joep Lange jest profesorem medycyny wewnętrznej oraz dyrektorem wykonawczym Centrum Chorób Zakaźnych Związanych z Ubóstwem (*Center for Poverty-Related Communicable Diseases*) w Akademickim Centrum Medycznym Uniwersytetu Amsterdamskiego.

tyków czy też słabą siłą przebicia lokalnych organizacji pozarządowych? a może dzieje się tak również dlatego, że lekarze prowadzący terapię obawiając się, czy sprostatą oczekiwaniom, które na nich spoczywają, pozostawili rzecznictwo w tej kwestii innym?

Na pewno nie ma powodu, by nie leczyć osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach, które reagują na leczenie równie dobrze jak inni pacjenci, pod warunkiem, że dokładnie stosują się do zaleceń związanych z przyjmowaniem przepisanych leków².

Lekarze mający doświadczenie powiedzą, że osoby przyjmujące w przeszłości narkotyki w iniekcjach są najbardziej zdyscyplinowanymi pacjentami jakich znają. Aktywni IDU często prowadzą bardziej niezorganizowany tryb życia, jednak pacjenci grający w „rosyjską ruletkę” przyjmując nielegalne narkotyki nie muszą zapominać o tabletkach kotrimoksazolu czy leku antyretrowirusowego. w każdym bądź razie rolą lekarza nie jest pozbawianie kogokolwiek terapii ratującej życie, lecz stworzenie jak najlepszych warunków do tego, aby była skuteczna. Nawet, jeśli uda się to w 20% przypadków, nie ma powodu, by zaprzestać starań. Historia terapii, a raczej niemożności jej stosowania, w rozwijającym się świecie jest ostrzeżeniem przeciwko używaniu argumentów o ryzyku nieprzestrzegania zaleceń lekarza i oporności wirusa jako pretekstów dla wytłumaczenia innego rodzaju niepowodzeń.

Lekarzom z całego świata przyjmujący narkotyki w iniekcjach (IDU) mogą wydawać się pacjentami trudnymi – są „beznadziejni”, sprawiają kłopoty, zajmują więcej czasu. Lecz czy istnieje wybór, gdy pracujesz w szpitalu, którego pacjentami są osoby przyjmujące narkotyki w iniekcjach? Jeśli pracujesz w kraju, gdzie większość osób żyjących z HIV to IDU, czy odmówisz leczenia tym, którzy go potrzebują? To niesamowite, że niektórzy *a priori* mówią, że nie powinno się leczyć, że to niewarte zachodu. Odmawianie terapii ratującej życie wszystkim IDU jest nie do zaakceptowania z punktu widzenia etyki medycznej. Co więcej, dla pojedynczego pacjenta zestaw leków ARV, które okażą się wirusologicznie nieskuteczne, są na ogół lepsze niż żadne, ponieważ pojawiające się lekooporne mutacje często osłabiają wirus, co wiąże się z wolniejszym pogarszaniem stanu immunologicznego i klinicznego. Jednak z perspektywy zarówno pacjenta, jak i zdrowia publicznego, nie oznacza to oczywiście, że nie powinniśmy dokładać starań, aby pacjenci przyjmowali leki jak najbardziej dokładnie.

Łatwiej jest podzielić ludzi na zasługujących i nie zasługujących na leczenie i opiekę, niż podjąć wysiłek dla poprawy ich sytuacji. Niektórzy lekarze używają opakowań leków typu MEMS, mających nakrętki z mikroprocesorami, pozwalającymi na monitorowanie sposobu przyjmowania leku przez pacjenta, a w przypadku problemów z zażywaniem ich na czas, oferują pomoc i konsultacje. Nadzieję dla osób przyjmujących narkotyki mogą być zestawy leków przyjmowanych raz dziennie czy też terapia bezpośrednio nadzorowana (DOT – ang. *directly observed therapy*).

² W oryginale używane jest słowo *adherence*, nie mające odpowiednika w języku polskim. Oznacza ono dokładne stosowanie się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków antyretrowirusowych – przyjmowanie leków w zalecanych dawkach i odstępach czasu, wraz z posiłkiem lub na pusty żołądek – za które odpowiedzialni są zarówno lekarz leczący, jak i pacjent; w tekście zamiennie z jego opisowym tłumaczeniem używane będzie słowo *adherencja* (przyp. tłum. DRSz).

Oczywistym jest, że leczenie IDU żyjących z HIV, jak i leczenie pacjentów z HIV w ogóle, daje najlepsze rezultaty, gdy stanowi wspólny wysiłek lekarzy, pracowników socjalnych oraz edukatorów. Leczenie osób przyjmujących narkotyki to również leczenie współzakażeń. w książce znajdują się rozdziały, w których omówiona została ich specyfika, ze szczególnym uwzględnieniem leczenia równoczesnych zakażeń HIV i prątkami gruźlicy oraz wirusem zapalenia wątroby. Długotrwałe badania kohortowe prowadzone wśród IDU, na przykład w Holandii lub Francji, pokazały, że współzakażenia często odpowiedzialne są za większą śmiertelność osób przyjmujących środki psychoaktywne w iniekcjach, zakażonych HIV, pokazały także, iż niezwykle istotne jest zwrócenie uwagi na wzajemne oddziaływanie tych chorób i leków używanych do ich leczenia. Również infekcje bakteryjne są istotnym problemem IDU, tak jak wielu pacjentów żyjących z HIV w Afryce.

Poznanie wszystkich kwestii dotyczących potrzeb leczenia osób przyjmujących narkotyki nie zmieni teoretycznych różnic dotyczących najlepszych sposobów reagowania. Niektórzy autorzy tej książki rozważają interwencje kierowane do IDU w postaci randomizowanych badań technologii profilaktycznych czy leczenia ARV wyłącznie dla osób używających narkotyki, podczas gdy inni preferują własne badania kohortowe dla sprawdzenia tego co już wiadomo, w celu udostępnienia wszystkim profilaktyki i leczenia. w niektórych sytuacjach, takich jak żądania testowania technologii profilaktycznych HIV wśród IDU pojawia się pytanie, czy są potrzebne kolejne badania. na przykład we Francji nie dochodzi już praktycznie do nowych zakażeń poprzez używanie narkotyków w iniekcjach dzięki szerokiemu dostępowi zarówno do czystych strzykawek, jak i do leczenia metadonem i buprenorfiną. w Australii, Wielkiej Brytanii i w innych krajach liczba zakażeń wśród IDU zmniejsza się gwałtownie gwałtownie. czy konieczne jest testowanie profilaktyki przed-ekspozycyjnej poprzez podawanie leków ARV osobom przyjmującym narkotyki? a może bardziej skuteczne byłyby już istniejące metody profilaktyki?

Podkreślanie szczególnych potrzeb IDU oraz konieczności tworzenia dla nich specjalistycznych systemów opieki i szpitali może zaskakiwać, ale może także spowodować inne spojrzenie na ten problem. Długoletnie doświadczenia sugerują, że nie należy wierzyć, iż – poza współzakażeniami – zakażenie HIV u IDU objawia się inaczej, niż u innych pacjentów. Nie oznacza to, że nie mają oni szczególnych potrzeb, ani że chcąc objąć opieką osoby uzależnione od narkotyków nie trzeba sięgać po szczególną wiedzę. w jednym z rozdziałów przedstawiono wyniki badania kohortowego z Francji, w którym wykazano, iż osoby uzależnione od opiatów, stosujące terapię substytucyjną, lepiej przestrzegają zaleceń związanych z przyjmowaniem leków ARV, niż pozbawione takiej terapii. na pewno w sytuacji pojawiania się nowych leków i nowych ich zestawów nie wiemy wszystkiego, o czym powinniśmy wiedzieć. Podawanie interferonu alfa, leku używanego w terapii wirusowego zapalenia wątroby typu C, powodującego poważne i złożone objawy uboczne, może być trudniejsze dla IDU, niż leczenie antyretrowirusowe. Tam, gdzie jest to możliwe, powinniśmy identyfikować medyczne i kliniczne odrębności IDU, tak jak już przecież wiemy, że kobiety w ciąży nie po-

winni przyjmować niektórych leków ARV, a chorzy na cukrzycę lub cierpiący na choroby wątroby nie powinni przyjmować innych.

Istotne kwestie nie dotyczą tylko biologii. Badania kohortowe przekonały nas o wartości analiz jakościowych i znaczeniu zadawania pytań samym osobom uzależnionym – o ich doświadczenia dotyczące terapii i opieki medycznej, a także o to, co można zrobić, by te doświadczenia były lepsze. w kohorcie amsterdamskiej stało się oczywistym, iż najistotniejsze dla zapewnienia udziału IDU było płacenie za uczestnictwo w badaniach. Niektórzy uznaliby takie postępowanie za nieetyczne, lub sądziliby, że nie powinniśmy dawać pieniędzy osobom, które wydadzą je na nielegalne narkotyki. Ale czy alternatywa byłaby etyczna? Pozostawianie ludzi, by włamywali się do samochodów dla zdobycia heroiny, byli aresztowani i przerywali leczenie? Wykazaliśmy skłonności do traktowania leczenia jako głównego celu, a zaniedbaliśmy inwestycje w badania behawioralne i jakościowe nad tym, jak jest ono stosowane i postrzegane przez pacjentów.

Od dawna z epidemią HIV wiąże się polityka “selekcji”. Niektórzy są zwolennikami zapewnienia leków ARV wszystkim wyrażającym chęć leczenia (ang. *intent-to-treat*), inni uważają, że specjalne programy i badania skierowane do IDU mają większe szanse powodzenia. Są to pytania otwarte. Najważniejszy i niekwestionowany konsensus w tej książce, to uznanie, że IDU są pacjentami zasługującymi na taką samą opiekę i leczenie, że nie powinni być izolowani i ignorowani. Marginalizacja i dyskryminacja, z jaką spotykają się IDU, ma straszliwe konsekwencje. na stronach tej książki można się przekonać, że za niepowodzenie odpowiadają nie tylko pacjenci, lecz również – jeśli nie przede wszystkim – systemy i metody działań, które zakładają, że wszyscy pacjenci mają być tacy sami. Zamiast winić pacjentów, którzy są różni, nadszedł już czas, by od lekarzy, od których zależni są pacjenci, żądać większej kreatywności i zaangażowania.

Wprowadzenie do wydania polskiego

Kasia Malinowska-Sempruch³

Do końca 2005 roku rozpoznano w Polsce 10 000 zakażeń HIV. Wśród tych, których droga zakażenia jest znana, ponad 80 % przypadków związanych było z przyjmowaniem środków psychoaktywnych. [1]. w ostatnich latach liczba nowych zakażeń HIV wśród przyjmujących narkotyki uległa zmniejszeniu – częściowo dzięki prowadzonym w Polsce skutecznym programom wymiany strzykawek i innym programom redukcji szkód. Jednakże w tej grupie, wśród osób od wielu lat żyjących z HIV, wzrosła liczba zachorowań wiążących się z AIDS. Jeśli Polska chce zapewnić powszechny dostęp do leczenia antyretrowirusowego, należy zrobić wszystko, aby osoby przyjmujące narkotyki otrzymywały najlepsze i najwłaściwsze leczenie antyretrowirusowe.

Postulat ten jest już realizowany. We wczesnych latach Polska była liderem wśród krajów Europy Środkowej i Wschodniej we wdrażaniu leczenia antyretrowirusowego i programów redukcji szkód. Wiele z tych programów stworzyło świetną, kompletną ofertę świadczeń dla osób przyjmujących środki psychoaktywne. Mimo to, wciąż dostępność wysokich jakościowo usług jest różna w zależności od regionu, a na terenach wiejskich często nie ma ich wcale. Terapia metadonowa, wszechstronnie zbadana i bardzo efektywna metoda leczenia uzależnienia od opiatów, jest niezmiernie istotnym narzędziem wsparcia dla osób przyjmujących narkotyki, przyjmujących leki antyretrowirusowe. Niemniej w Polsce, pomimo wielu już lat obecności tej formy leczenia, tylko około 1 000 pacjentów ma do niej dostęp. Dobre praktyki prozdrowotne przegrywają z powszechnie utrzymującą się, dyskryminującą osoby zażywające narkotyki postawą lekarzy i innego personelu medycznego.

Należy żywić nadzieję, że książka ta przyczyni się do upowszechnienia nowych form opieki i leczenia HIV dla osób przyjmujących narkotyki oraz udoskonalenia polskiego systemu leczenia zakażenia HIV. Będzie także formą wsparcia dla lekarzy i ich pacjentów. „*Zapewnienie opieki i leczenia zakażenia HIV osobom przyjmującym narkotyki: wnioski płynące z badań i praktyki*” powstała pod opieką rady wydawniczej gromadzącej uznanych lekarzy

³ Dyrektor Międzynarodowego Programu Redukcji Szkód, *Open Society Institute*, Nowy Jork (USA).

trudniących się opieką nad osobami zakażonymi. Publikacja, poprzez rozdziały o zróżnicowanej tematyce, zawiera wskazówki dla lekarzy, decydentów, konkretne przykłady. Nie jest to całościowy poradnik leczenia zakażenia HIV, jednak oczekujemy, że książka będzie użytecznym uzupełnieniem dla istniejących procedur leczenia HIV u dorosłych, w tym ważną ramą dla efektywnego leczenia HIV u osób przyjmujących narkotyki.

16 listopada 2007r.

Przyjmowanie narkotyków lub uzależnienie od nich nie wykluczają skutecznego leczenia zakażenia HIV. Jeśli leczenie nastawione jest na pacjenta, otrzymuje on właściwe wsparcie, wtedy może i będzie dawało korzyści ludziom przyjmującym narkotyki.

Wstęp

Matt Curtis⁴

Przyjmowanie środków psychoaktywnych w iniekcjach odgrywało rolę pierwszoplanową w historii epidemii HIV. Wiele przypadków zakażeń zidentyfikowanych w Stanach Zjednoczonych na początku lat osiemdziesiątych dotyczyło osób przyjmujących heroinę czy kokainę w iniekcjach. w miarę rozprzestrzeniania się epidemii setki tysięcy osób w Ameryce Północnej, Europie Zachodniej i w państwach na południu Ameryki Południowej nabyło zakażenie HIV poprzez przyjmowanie narkotyków w iniekcjach. Dziś UNAIDS i inne organizacje szacują, że do 10% wszystkich zakażeń – a poza Afryką do prawie $\frac{1}{3}$ – doszło drogą iniekcji. na przełomie wieków przypadki zakażeń przenoszonych tą drogą wykryto w 114 krajach, z prevalencją HIV wśród osób przyjmujących środki psychoaktywne przewyższającą 20% w 25 krajach i 50% w kolejnych 15 [1]. Wybuch epidemii HIV wśród IDU jest wciąż groźny w krajach byłego Związku Radzieckiego, Chinach i południowo-wschodniej Azji, a także w niektórych regionach Indii. Wzrasta liczba zakażeń drogą iniekcji w wielu miastach Afryki i Środkowego Wschodu.

Pomimo najnowszych osiągnięć w leczeniu infekcji HIV, dzięki którym znacznemu zmniejszeniu uległa zachorowalność i śmiertelność wśród osób żyjących z HIV/AIDS, optymizm wywołany tym postępem został przytłumiony obawami o nierówny dostęp do leczenia [2,3]. Wśród osób, o których wiadomo, że mają gorszy dostęp do terapii ARV, a w konsekwencji gorsze rokowanie związane z HIV/AIDS, są osoby przyjmujące narkotyki

⁴ Matt Curtis jest koordynatorem programowym w *International Harm Reduction Development Program* w *Open Society Institute*.

[4]. Wykazano, iż w wielu miejscach świata uzależnieni od narkotyków żyjący z HIV mają gorszy dostęp do terapii ARV w porównaniu z innymi zakażonymi osobami [5,6,7,8], a w konsekwencji wyższą zachorowalność i śmiertelność powodowaną przez AIDS [9]. w rzeczywistości osoby przyjmujące narkotyki lub uzależnione od nich są często wykluczane z opieki i leczenia, którego potrzebują. Jak wspomnieli w przedmowie do tej książki Michel Kazatchkine i Joep Lange, przyczyny takiej sytuacji są złożone: rodzaj specjalistycznych szkoleń, błędne kliniczne kryteria wykluczania, choroby współistniejące występujące u wielu pacjentów, a także bariery strukturalne takie, jak dyskryminacja, kryminalizacja i ubóstwo. Oczywiście jest, że używanie narkotyków czy uzależnienie od nich nie wykluczają skutecznej terapii HIV, zarówno jeśli chodzi o przestrzeganie jej zasad, jak i osiąganie obniżenia poziomu wirēmii.

Mimo istnienia poważnych luk w badaniach i dyskusjach dotyczących niektórych działań, tragedia powodowana zakażeniami HIV związanymi z iniekcjami skłoniła badaczy do szukania solidnych dowodów możliwości lepszego leczenia osób przyjmujących narkotyki, zakażonych HIV. Medycyna może pomóc w zrozumieniu przebiegu zakażenia HIV, interakcji HIV z innymi często występującymi u IDU chorobami, wpływu warunków socjo-behawioralnych i środowiskowych, interakcji między lekami a narkotykami i wielu innych kwestii. Jeśli leczenie nastawione jest na pacjenta i otrzymuje on właściwe wsparcie, wtedy może i będzie dawało korzyści ludziom przyjmującym narkotyki.

W tej książce próbujemy znaleźć odpowiedź na podstawowe pytanie: jak personel medyczny, pracownicy zdrowia publicznego, decydenci i rzecznicy osób zakażonych mogą w najbardziej skuteczny sposób, na podstawie dostępnych dowodów pochodzących z badań i praktyki klinicznej, dostarczać leczenia ARV i związanej z nim opieki medycznej osobom, które podają w wywiadzie przyjmowanie narkotyków? Podczas gdy społeczność międzynarodowa stawia sobie za cel powszechny dostęp do leczenia ARV i opieki medycznej, to książka ta powstała z myślą o zwiększeniu dostępności leczenia także dla tych, którzy znajdują się wśród najbardziej zaniedbanych osób żyjących z HIV.

Książka *Zapewnienie opieki i leczenia zakażenia HIV osobom przyjmującym narkotyki: wnioski płynące z badań i praktyki* jest kontynuacją publikacji *Przełamywanie barier* (ang. *Breaking down barriers*) wydanej przez Open Society Institute w 2004 r.⁵, która prezentowała skuteczne działania oraz ewolucję strategii dotyczących dostępu do leczenia dla IDU w wielu miastach i państwach świata. Mimo że w *Przełamywaniu barier* przedstawiono przykłady sukcesów terapeutycznych, nie była to książka o charakterze medycznym czy naukowym, a skupiała się raczej na konsekwencjach strategii organizowania leczenia osobom uzależnionych od narkotyków. Raport ograniczał się do leczenia ARV, nie zajmowano się w nim takimi kwestiami, jak leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C, zajmowano

⁵ Książka „Przełamywanie barier” została przetłumaczona na polski i opublikowana w roku 2005. Włączono do niej opinie i doświadczenia polskich lekarzy – Marka Beniowskiego, Magdaleny Leszczyszyn-Pynki, Doroty Rogowskiej-Szadkowskiej (przyp. tłum. DRSz).

się przyjmowaniem narkotyków tylko w iniekcjach, a nie innymi sposobami przyjmowania nielegalnych narkotyków i spożywaniem alkoholu.

W przeciwieństwie do poprzedniej ta książka przedstawia informacje o leczeniu zakażenia HIV i schorzeń mu towarzyszących, jak gruźlica i zakażenie wirusem C zapalenia wątroby u osób przyjmujących narkotyki. Większość rozdziałów ma charakter naukowy, a ich treść została poddana ocenie recenzentów. Kilka krótkich rozdziałów przedstawia przykłady przypadków lub kierunki polityki prowadzonej w poszczególnych kwestiach. Książka została podzielona na trzy sekcje obejmujące niektóre z głównych problemów, na które napotyka się w organizacji leczenia zakażenia HIV ludzi przyjmujących narkotyki. Czwarta dotyczy etyki i badań klinicznych, zwracając uwagę na cechy wspólne profilaktyki zakażeń HIV i ich leczenia, a także na przyszłość badań dotyczących osób przyjmujących narkotyki.

Przegląd

Część pierwsza „*Organizowanie terapii i wspieranie przestrzegania zaleceń związanych z leczeniem osób przyjmujących narkotyki*” przedstawia dowody i przegląd strategii organizacji leczenia, zwraca też szczególną uwagę na wspieranie przestrzegania zaleceń związanych z przyjmowaniem leków antyretrowirusowych (ang. *adherence*) przez pacjentów. Patrizia Carrieri i Bruno Spire rozpoczynają od podsumowania czynników wpływających na adherencję, zarówno w populacji ogólnej, jak i wśród osób przyjmujących narkotyki, przedstawiając oparte na dowodach opcje skutecznego jej promowania wśród IDU. Autorzy zauważają, iż „*adherencja jest procesem dynamicznym*” i że „*podejście przewidujące*”, dominujące wśród lekarzy, zakładających często słabą adherencję osób przyjmujących narkotyki, nie jest użyteczne na poziomie indywidualnym. Podkreślają też znaczenie zintegrowania opiatowych terapii substytucyjnych i innych sposobów leczenia, opieki dotyczącej zdrowia psychicznego, wsparcia osób mających podobne problemy (ang. *peer support*), a także – jeśli to wykonalne – terapii nadzorowanej, jako składowych standardowej opieki dla osób zakażonych HIV, przyjmujących narkotyki.

Częściowo w odpowiedzi na obawy o udokumentowaną suboptymalną adherencję wśród osób aktywnie przyjmujących narkotyki, a szczególnie przy istniejącej możliwości łączenia terapii ARV z programami opiatowych terapii substytucyjnych Doug Bruce i Frederick Altice badali skuteczne modele bezpośrednio nadzorowanej terapii antyretrowirusowej (ang. *directly administered antiretroviral treatment* – DAART). Autorzy utrzymują, iż jeśli programy tworzone są elastycznie i są przyjazne dla użytkowników to „*DAART może być jedną z najbardziej skutecznych dróg do zapewnienia właściwej opieki nad osobami zakażonymi HIV, przyjmującymi narkotyki w iniekcjach*”. w połączeniu z działaniami społeczności, leczeniem i innymi strukturami opieki zdrowotnej DAART może znacznie poprawić adherencję osób walczących z uzależnieniami lub schorzeniami psychicznymi.

Analiza Ralfa Jürgensa, dotycząca ARV w więzieniach, rozszerza rozdział dotyczący DAART, porusza także kilka istotnych problemów dotyczących dostępu do leczenia, rów-

ności opieki nad więźniami i resztą społeczeństwa, a także ciągłości opieki po zakończeniu odbywania kary pozbawienia wolności. Zapewnienie leczenia ARV w więzieniach może stanowić wyzwanie, ale jest wykonalne, co potwierdziły badania, a rozmiar epidemii wśród więźniów wymaga bardziej zdecydowanych działań. Jürgens zauważa, że dobrowolne testowanie w kierunku HIV, powiązane z leczeniem, powinno być dostępne dla więźniów rozpoczynających odbywanie kary, jak i później, w jej trakcie, a zarządzanie tymi działaniami przez pracowników zdrowia publicznego (a nie personel więzienny) miałyby pozytywny wpływ na leczenie i opiekę.

Jak już wspomniano, wzrastające ostatnio nakłady finansowe, międzynarodowe i krajowe – chociaż wciąż dalece niewystarczające – wpłynęły na poprawę dostępu do leczenia ARV w wielu krajach rozwijających się, borykających się z epidemią związaną z iniekcjami. Jednym z takich krajów jest Rosja, gdzie w 2005r. grupa organizacji pozarządowych zainicjowała całonocowy program profilaktyki i leczenia HIV, pod nazwą GLOBUS. Alexei Bobrik, Valeria Letyagina i Natalia Vasilieva zdali relację z pierwszego roku działania tego programu, w którym większość pacjentów stanowiły osoby przyjmujące środki psychoaktywne. Autorzy przedstawili wiedzę zdobytą w czasie trwania programu, wskazując, że dzięki intensywnym szkoleniom pacjentów obejmującym wszystkie zagadnienia związane z leczeniem, dzięki edukacji prowadzonej przez osoby mające podobne problemy (ang. *peer education*) i innym metodom wspierania osób uzależnionych od środków odurzających w ramach istniejących struktur medycznych, 95% pacjentów kontynuowało leczenie przez pierwsze osiem miesięcy. Wciąż jednak istnieją różne bariery szkodzące skutecznej terapii w Rosji, w tym w dużym stopniu istniejący system służby zdrowia, który utrudnia leczenie schorzeń towarzyszących, powoduje rozpoczynanie terapii antyretrowirusowej „w ostatniej chwili”, co wiąże się z niewystarczającą ilością leków, oraz faktem, że terapia substytucyjna jest w tym kraju nielegalna.

Artykuł Shony Schonning i Alexandry Volginy przedstawia historię Iry, uzależnionej od alkoholu i heroiny, leczącej się w związku z zakażeniem HIV w St. Petersburgu (Rosja). Historia Iry ukazuje, jak uzależnienie wpłynęło na jej relacje ze służbą zdrowia oraz początki jej pracy jako edukatora i doradcy w sprawach leczenia ARV. Pomimo, że wciąż pije alkohol i bierze heroinę doustnie i w iniekcjach, nauczyła się przestrzegać dokładnie zaleceń związanych z przyjmowaniem leków ARV, a stan jej zdrowia uległ poprawie. Z kolei te doświadczenia stały się podstawą jej pracy polegającej na wspieraniu innych pacjentów mających podobne problemy.

„*Najważniejsze współzakażenia*”, druga część książki, skupia się na ważnych chorobach dotyczących często IDU, takich jak wirusowe zapalenie wątroby typu C i gruźlica. Odsetek zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) jest bardzo wysoki wśród IDU, a wśród IDU zakażonych HIV wynosi często od 50% do 95% [10]. Gruźlica, chociaż nie związana bezpośrednio z przyjmowaniem środków psychoaktywnych, dotyka bardzo wielu osób żyjących z HIV, zaś IDU są bardziej narażeni na zakażenie prątkami gruźlicy – są często bezdomni, trafiają do więzień, etc. na Ukrainie gruźlica jest bezpośrednią przyczyną

50% zgonów związanych z zakażeniem HIV, podobnie jest w wielu innych krajach. Wśród krajów, w których epidemia HIV wiąże się przede wszystkim z przyjmowaniem narkotyków w iniekcjach – w Kambodży, Tajlandii, Birmie, niektórych rejonach Indii, Ukrainy i innych – prewalencja HIV wśród pacjentów chorych na gruźlicę przekracza 10% [11]. Obie choroby występując pojedynczo zagrażają życiu, obie mogą wpływać na leczenie zakażenia HIV między innymi poprzez zmienianie postępu choroby i ograniczenia opcji terapeutycznych z powodu interakcji między stosowanymi lekami. –

Ta część rozpoczyna się przedstawieniem przez Gail Mathews i Grega Dore badań nad przebiegiem klinicznym zakażenia HIV i HCV. Zgadając się z trudnościami poznania przebiegu współzakażenia HIV/HCV autorzy stwierdzają, iż HIV przyspiesza postęp zakażenia HCV, co jest jednym z ważniejszych problemów dla każdego programu leczenia osób zakażonych HIV w następstwie przyjmowania narkotyków w iniekcjach. Niemożliwa jest na razie jednoznaczna odpowiedź na pytanie, czy HCV wpływa na postęp zakażenia HIV, choć istnieją pewne dowody, iż może wpływać na wzrost liczby komórek CD4 po rozpoczęciu leczenia ARV. Co ważne, autorzy wykazują, iż pacjenci zakażeni równocześnie HIV i HCV, w tym IDU, odnoszą korzyści z terapii ARV, zarówno wirusologiczne, jak i immunologiczne, prawdopodobne jest także zwolnienie postępu choroby wątroby.

W kolejnym rozdziale Lynn Taylor, Beth Schwartzapfel i Pierre Gholam dokonali przeglądu opcji profilaktyki i terapii osób zakażonych równocześnie HIV i HCV oraz sprawdzają modele praktyk klinicznych, w których leczenie zakażenia HCV towarzyszy terapii infekcji HIV. Uwzględniając dużą liczbę współzakażonych IDU na świecie autorzy konkludują, iż „*terapia HCV u zakażonych HIV osób uzależnionych od przyjmowania środków odurzających w iniekcjach pozostaje kwestią sporną*”. Zapobieganie dalszym zakażeniom HCV i spowolnienie postępu zakażenia poprzez zastosowanie takich środków, jak zmniejszenie spożycia alkoholu i szczepienia przeciwko wirusom zapalenia wątroby a i B jest w dużym stopniu wykonalne. Leczenie, choć często trudne, daje wiele korzyści, przy równoczesnym zajmowaniu się zakażeniem HIV.

Phillip du Cros i Adeeba Kamarulzman dokonali przeglądu zagadnień związanych z gruźlicą w kontekście zakażenia HIV, zwracając uwagę na kwestie diagnostyki i leczenia istotne przy równoczesnym zakażeniu. Autorzy podkreślają wpływ immunosupresji na dokładność pewnych metod rozpoznawania gruźlicy, zwracają też uwagę, iż gruźlica pozapłucna występuje częściej wśród pacjentów zakażonych także HIV. Leczenie gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV stwarza wiele problemów, jakimi jest duża liczba leków, które mogą komplikować adherencję, interakcje między lekami ARV a lekami przeciwgruźliczymi, a także podejmowanie decyzji o tym, kiedy rozpoczynać lub przerywać leczenie zakażenia HIV u chorych na gruźlicę. Ponadto niektóre leki przeciwgruźlicze wchodzi w interakcje z lekami stosowanymi w terapii substytucyjnej opiatów lub są hepatotoksyczne, co ogranicza ich stosowanie u pacjentów współzakażonych HCV.

Trzecia część książki „*Narkotyki, alkohol i leki antyretrowirusowe*” stanowi podsumowanie dostępnych informacji o interakcjach między lekami antyretrowirusowymi, narko-

tykami, lekami stosowanymi w terapii substytucyjnej i alkoholem, które mogą wpływać na leczenie ARV. Rozdział autorstwa Alice Lin-in Steng i Tonyego Antoniou daje przegląd możliwych interakcji. Z możliwymi interakcjami leków można sobie radzić na wiele sposobów. Jednakże autorzy stwierdzają, iż „*biorąc pod uwagę rosnącą częstość zakażeń HIV wśród osób przyjmujących substancje psychoaktywne i zwiększającą się częstość stosowania złożonych zestawów leków ARV, ryzyko wystąpienia niepożądaných interakcji z możliwymi śmiertelnymi ich konsekwencjami nie może być niezauważane, ani ignorowane*”. Zalecają by zespół medyczny rutynowo zbierał wywiad dotyczący leków, w tym nielegalnych narkotyków, zapewniając poufność i nie ocenianie takich informacji. Ze względu na liczne interakcje między nielegalnymi substancjami a lekami ARV łatwiejsze może być stworzenie strategii zmniejszających lub eliminujących przyjmowanie narkotyków, niż zmiany zestawów leków antyretrowirusowych.

W kwestii badań nad interakcjami leków, Mauro Guarinieri i Tracy Swan piszą, że producenci leków antyretrowirusowych nie dostarczają lekarzom i pacjentom dostępnych już informacji o interakcjach między narkotykami a lekami ARV, nie przeprowadzają też odpowiednich badań. w rezultacie „*osoby przyjmujące środki psychoaktywne, żyjące z HIV, są zmuszone, często codziennie, do przeprowadzania niekontrolowanych, jednoosobowych badań*” nad działaniem leków. Dalszy rozwój badań interakcji jest konieczny, co podkreśla też publikacja amerykańskiego Narodowego Instytutu ds. Nadużywania Narkotyków zatytułowana *Zalecenia dotyczące rozwoju badań* (ang. *Recommendations for future research*). Guarinieri i Swan wzywają amerykańskie i europejskie agencje regulacyjne do wzmocnienia nacisku na zdobycie pełnych informacji o interakcjach leków, co będzie miało pozytywne konsekwencje dla pacjentów zakażonych HIV, biorących narkotyki.

Jon Levinson i Jay Dobkin opisują, jak spożywanie i nadużywanie alkoholu wpływa na zakażenie HIV i jego leczenie. Pomijana zwykle kwestia nadużywania alkoholu jest częstym problemem osób biorących narkotyki, a odsetek przypadków alkoholizmu wśród żyjących z HIV, jak wykazywano w wielu badaniach populacyjnych, przekracza 10%. Levinson i Dobkin opisują zagrożenia związane z piciem alkoholu i uszkodzeniem wątroby spowodowanym HCV u ludzi żyjących z HIV, przyjmujących narkotyki w iniekcjach, szczególnie wśród kobiet, mających tendencję do szybszego postępu chorób wątroby. Co więcej, nadużywanie alkoholu obniża działanie interferonu, zmniejszając tym samym prawdopodobieństwo skuteczności leczenia HCV. Autorzy badali też korelację między nadużywaniem alkoholu i słabą adherencją i przedstawili opcje terapeutyczne dla uzależnienia od alkoholu.

Ostatnia część książki „*Etyka, badania kliniczne oraz zaangażowanie w nie osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach*” skupia się na konflikcie pomiędzy potrzebą kolejnych badań, które pomogłyby osobom uzależnionym, zagrożonym zakażeniem HIV, a koniecznością ochrony praw człowieka w programach badawczych, do których włączane są marginalizowane i wykorzystywane populacje. Autorzy szukają odpowiedzi na dwa zasadnicze pytania: w jaki sposób zorganizować badania tak, by były etyczne, a jednocześnie wykonalne nauko-

wo i finansowo? Oraz: w jaki sposób najefektywniej zaangażować można osoby uzależnione od narkotyków, a także ich rzeczników do reprezentowania interesów własnej społeczności zarówno wśród badaczy, jak i sponsorów?

Konstantin Lezhentsev, Mauro Guarinieri i Daniel Raymond omawiają częste wyłączenie osób przyjmujących środki psychoaktywne z udziału w badaniach klinicznych leków antyretrowirusowych. Względny niedobór badań nad lekami ARV wśród osób przyjmujących narkotyki powoduje, iż istnieją liczne obszary, o których zarówno klinicyści, jak i pacjenci przyjmujący narkotyki nie mają właściwych informacji istotnych dla ich leczenia. Autorzy stwierdzają, że badania nad lekami ARV wśród osób uzależnionych od narkotyków dostarczyły już istotnych informacji, niezbędnych do dostosowania zaleceń klinicznych do potrzeb takich osób. Autorzy podkreślają, iż jest to *„argumentem nie do odparcia dla szerszego włączenia osób uzależnionych do badań klinicznych nad HIV w celu lepszego poznania względnych korzyści i ryzyka terapii”*. Co więcej, odmowa włączania aktywnie przyjmujących narkotyki do badań klinicznych *„wzmacnia niechęć lekarzy do przepisywania im leków ARV”*.

W kolejnym rozdziale Karyn Kaplan przedstawia opis przypadku, dotyczący niedawnych debat o zapobieganiu zakażeniu HIV za pomocą tenofowiru, prowadzonych w Tajlandii. Uznając wagę takich badań oraz to, że być może w przyszłości będą ratować życie, Kaplan pisze, że badacze i sponsorzy związani są standardami etycznymi – w tym przypadku chodzi o konieczność zapewnienia kompletnego zestawu metod zapobiegania zakażeniu HIV szczególnej populacji (osobom przyjmującym środki psychoaktywne w iniekcjach) podczas prowadzenia kontrolowanego badania z użyciem placebo. w dokumentach przygotowanych przez *Thai Drug Users Network* oraz podobne organizacje dokonywano prób konstruktywnego angażowania badaczy, a także zmniejszania obaw społeczności dotyczących etyki leczenia uczestników badania.

W ostatnim rozdziale Chris Beyrer analizuje zachowanie równowagi pomiędzy badaniami nad zapobieganiem HIV a etyką takich badań prowadzonych w miejscach, w których trudny jest dostęp do odpowiednich środków prewencyjnych — szczególnie dostarczanie sterylnych igieł i strzykawek IDU. Beyrer pisze, że głównym wyzwaniem są badania wśród IDU, które *„napotykają przeszkody etyczne związane z dostarczaniem opartych na dowodach działań profilaktycznych, zwłaszcza gdy działania te obfitują w problemy polityczne”*. Stwierdzając, że przeprowadzanie badań nad szczepionką wśród IDU jest obecnie – z przyczyn naukowych i politycznych – możliwe wyłącznie w miejscach o dużej częstości zakażeń HIV, Beyrer proponuje podejście nazwane *„skillful means”*, umożliwiające tworzenie strategicznych sojuszy, niwelujących konflikty pomiędzy sponsorami, badaczami i reprezentantami społeczności. -

Kompleksowa opieka nad osobami przyjmującymi narkotyki: wyzwania dotąd nie podjęte

Chociaż książka stara się poruszyć główne zagadnienia związane z leczeniem zakażenia HIV i przyjmowaniem narkotyków, to jednak niektóre ważne tematy nie zostały w niej omówione. Na przykład choroby psychiczne, które mogą utrudniać adherencję oraz wpływać na inne sfery zdrowia, stałość miejsca zamieszkania czy bezpieczeństwo, co samo w sobie może zaburzyć leczenie zakażenia HIV. Wiele państw ma problemy z zapewnieniem zadowalającej opieki paliatywnej oraz z leczeniem bólu u aktywnych IDU i osób otrzymujących terapię substytucyjną, szczególnie tam, gdzie taka opieka nie jest dobrze rozwinięta. Piętno i dyskryminacja, brak podstawowej wiedzy o leczeniu bólu u IDU oraz obawy o spowodowanie medycznego uzależnienia są również przeszkodami utrudniającymi pomoc tym pacjentom. Warto i należy zwrócić też większą uwagę na jakość leczenia uzależnień, na nowe badania dotyczące terapii substytucyjnej dla stymulantów [12] oraz metody redukcji szkód dla osób je przyjmujących, stanowiących znaczny odsetek wśród IDU. IDU przechodzą też często infekcje (na przykład ropnie, zapalenia wsierdza), może dochodzić do tak niebezpiecznych sytuacji, jak przedawkowanie narkotyków. Wszystko to może mieć negatywny wpływ na leczenie zakażenia HIV i opiekę zdrowotną.

Problemy te wskazują na konieczność zintegrowania leczenia zakażenia HIV, leczenia uzależnienia od narkotyków i podstawowej opieki medycznej z działaniami w zakresie redukcji szkód, zarówno w jednym miejscu, jak i poprzez kierowanie poszczególnych osób do odpowiednich placówek. Programy redukcji szkód mogą bezpośrednio wspierać leczenie zakażenia HIV poprzez kontakt z pacjentami, leczenie i edukację społeczności. Wiele programów redukcji szkód może pomagać w rozwiązywaniu problemów mieszkaniowych, żywieniowych i zdrowotnych, wspierając tym samym interwencje długoterminowe, m.in. leczenie HIV i uzależnienia. w kilku krajach, w których epidemia w znaczącym stopniu związana jest z iniekcjami dzięki takiemu podejściu odniesiono znaczące sukcesy, jak na przykład w Brazylii, gdzie od wielu lat programy redukcji szkód są włączane do leczenia zakażenia HIV [13]. Inne kraje, jak Ukraina i Rosja organizują obecnie terapię zakażenia HIV razem ze świadczeniami z zakresu redukcji szkód w ramach programów wspieranych przez Globalny Fundusz⁶.

Wprawdzie książka ta skupia się na problemach medycznych, lecz niezwykle ważnym jest, by pracownicy służby zdrowia nie zapominali o problemach politycznych. Nie da się uniknąć udziału polityki w każdej dyskusji na temat narkomanii i jej zapobiegania. Wiele rozdziałów nawiązuje do dominującego w społeczeństwie postrzegania osób przyjmujących narkotyki jako nic niewartych przestępców słusznie pozbawianych prawa do opieki medycznej. Wiele z warunków utrudniających IDU angażowanie się w opiekę medyczną i pomoc w jej tworzeniu – w tym brak odpowiedniego miejsca zamieszkania i pracy, brak leczenia

⁶ Globalny Fundusz do Walki z AIDS, Gruźlicą i Malarią (ang. *Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria*), powstał w 2001r. z inicjatywy ówczesnego Sekretarza Generalnego ONZ Kofiego Anana (przyp. tłum. DRSz).

lub opieki w zakresie zdrowia psychicznego oraz strach przed aresztowaniem – odzwierciedla strategię władz tworzących regulacje prawne. Należy nieustannie kontrolować krzyżowanie się polityki i zdrowia tak, by było realizowane założenie powszechnego dostępu do leczenia ARV i innych istotnych form terapii.

Przegląd globalnej wiedzy

W oparciu o przedstawione w tej książce dowody, przy zwróceniu szczególnej uwagi na kraje rozwijające się, w których większość zakażeń HIV związana jest z iniekcjami, powinno się rozważyć poniższe zalecenia, by móc tworzyć najlepsze rozwiązania terapeutyczne dla osób przyjmujących narkotyki. W zaleceniach tych istotne jest:

- **Udostępnienie wszystkim leczenia i opieki.** Mimo że przyjmowanie narkotyków może utrudniać leczenie ARV, możliwe jest przezwycięzenie tego problemu. Samo używanie narkotyków ani nie stanowi uzasadnienia dla wyłączenia ludzi z leczenia i opieki związanej z zakażeniem HIV, ani nie przesądza o niepowodzeniu terapii. Uzależnienie od środków odurzających musi być postrzegane jako to, czym jest rzeczywistość: jako problem zdrowotny. W medycynie nie może istnieć dyskryminacja, czy to ze względu na kwestie kulturowe, czy politykę dotyczącą narkotyków. Nie można *a priori* wykluczać z terapii IDU. Protokoły dotyczące leczenia powinny zawierać szczegółowe opcje terapeutyczne dla osób przyjmujących środki psychoaktywne, zaś personel medyczny powinien być przeszkolony w zakresie uzależnień od narkotyków, współzakażeń występujących często u IDU, a także ewentualnych interakcji pomiędzy lekami ARV i narkotykami.
- **Stworzenie elastycznego wspierania terapii.** Dla osób walczących z uzależnieniem i związanymi z nim chorobami, istnieje wiele skutecznych, tanich rozwiązań, które wspierają przestrzeganie zaleceń związanych z przyjmowaniem leków ARV, zwiększając szanse na skuteczność terapii. Poza leczeniem farmakologicznym opisanym poniżej, programy leczenia zakażenia HIV mają do dyspozycji całą gamę interwencji, jak wsparcie, edukację i rzecznictwo ze strony innych osób o podobnych doświadczeniach, a także pomoc społeczną. Niezwykle ważnym jest, by osoby przyjmujące narkotyki były angażowane w tworzenie, wdrażanie i ocenę takich programów i świadczeń. Kiedy pacjentowi trudno jest poradzić sobie z przestrzeganiem zaleceń związanych z przyjmowaniem leków ARV, z takich powodów, jak np. bieda, bezdomność, choroba psychiczna, wówczas należy rozważyć program terapii ARV bezpośrednio nadzorowanej (DAART). Ważne jest jednak, szczególnie w przypadku DAART, aby takie programy były na tyle elastyczne, by móc identyfikować i reagować na zachodzące zmiany w zachowaniu pacjenta, związane z przyjmowaniem narkotyków oraz na jego umiejętności samodzielnie radzenia sobie z terapią.

- **Zapewnienie skutecznego leczenia uzależnień stosownie do potrzeb.** Biorąc pod uwagę światową prewalencję używania substancji psychoaktywnych, w tym alkoholu, wszystkie kraje, a szczególnie te, w których epidemia HIV wiąże się z iniekcjami, powinny jak najszybciej zwiększyć dostęp do istniejących już, najskuteczniejszych rozwiązań terapeutycznych. Nic nie okazało się tak skuteczne w przypadku osób uzależnionych od opiatów, jak terapia substytucyjna, w tym metadon i buprenorfina. Wszelkie restrykcje prawne ograniczające stosowanie tych leków, jeśli istnieją, powinny zostać zniesione, zaś rządy powinny tworzyć protokoły przyjazne pacjentom i zapewniać odpowiednie przeszkolenie personelu medycznego. Programy terapii zakażenia HIV powinny być integrowane z różnorodnymi programami leczenia uzależnień – zarówno używającymi leków, jak i nastawionymi na abstynencję (ang. *drug-free*) – w zależności od istniejących potrzeb. -
- **Integrowanie opieki medycznej.** w wielu krajach nie udaje się wykorzystać dostępnych rozwiązań medycznych z zakresu zdrowia publicznego, dotyczących leczenia zakażenia HIV w przypadku IDU. Priorytetem powinna być integracja leczenia zakażenia HIV, gruźlicy, wirusowych zapaleń wątroby i innych chorób zakaźnych, opieki związanej ze zdrowiem psychicznym z programami redukcji szkód oraz leczeniem uzależnień. Aby leczenie ARV i związana z nim opieka zdrowotna stały się dostępne, decydenci w zakresie zdrowia powinni walczyć o jak najpełniejsze włączenie terapii do opieki podstawowej. Koordynowanie terapii ARV z programami redukcji szkód, edukacją prowadzoną przez osoby dotknięte tym samym problemem daje szansę na poprawę zarówno jej skuteczności, jak i zapobieganie dalszym zakażeniom HIV.
- **Włączenie wirusowych zapaleń wątroby do leczenia i opieki związanej z zakażeniem HIV.** Należy poświęcić więcej uwagi wirusowym zapaleniom wątroby typu B i C, które – według danych szacunkowych – dotknęły 200 milionów osób na świecie [14], a w niektórych regionach aż 90% IDU [15]. We wszystkich przypadkach, po zdiagnozowaniu zakażenia HIV, powinno się oceniać status zakażeń wirusami zapaleń wątroby, a później kontrolować go trakcie leczenia i opieki związanej z zakażeniem HIV. Stan wątroby powinien zajmować istotne miejsce przy planowaniu leczenia ARV, szczepienia przeciwko zakażeniu HBV powinny być stosowane rutynowo u IDU, trzeba też podjąć wszystkie możliwe kroki dla zmniejszenia prawdopodobieństwa postępu choroby związanej z zakażeniem HCV. Jeśli takie możliwości istnieją, wówczas należy rozważyć dostępne opcje terapii HBV i HCV z uwzględnieniem stadium zakażenia HIV, zdrowia psychicznego i innych czynników. Biorąc pod uwagę ogólnoswiatową prewalencję wirusowych zapaleń wątroby pilnie potrzebne jest zarówno obniżenie cen leków stosowanych w ich leczeniu, jak i rejestracja tych leków w krajach, w których nie są jeszcze dostępne.
- **Zapewnienie więzniom dostępu do leczenia.** Represyjne prawo dotyczące narkotyków doprowadziło do umieszczania w więzieniach setek tysięcy IDU. Z tego powodu, a także dlatego, że przyjmowanie narkotyków i kontakty seksualne mają miejsce prak-

tycznie we wszystkich więzieniach, pozbawienie wolności może się wiązać z zakażeniami HIV, a w wielu więzieniach prevalence HIV jest znacznie wyższa, niż poza nimi. Jednakże leczenie ARV i inne świadczenia medyczne nie są dostępne w wielu jednostkach penitencjarnych. Rządy muszą zagwarantować więźniom otrzymywanie leczenia ARV i związanej z nim opieki zdrowotnej, równoważnej z dostępną dla ogółu społeczeństwa, a leczenie powinno być prowadzone przez ośrodki opieki medycznej, a nie przez pracowników służby więziennej. Nie ma dowodów na to, że więźniowie mają mniejsze szanse na skuteczność terapii. Przebywając w więzieniu osoby żyjące z HIV nie muszą być poddawane kwarantannie ani otrzymywać pomocy lekarskiej w sposób, który ograniczałby ich prawo do tajemnicy lekarskiej, a także inne ich prawa. Ponadto ze względu na fakt, iż kara pozbawienia wolności wiąże się z wysokim odsetkiem przerywania leczenia ARV wśród osób przyjmujących narkotyki [16], osoby kierujące programami leczenia zakażenia HIV w więzieniach muszą nawiązać kontakty ze swoimi odpowiednikami poza murami więziennymi, aby zapewnić pacjentom ciągłość leczenia.

- **Rozpowszechnianie istniejącej wiedzy o interakcjach narkotyków i promowanie nowych badań.** Interakcje pomiędzy lekami ARV, narkotykami ulicznymi i lekami stosowanymi w terapii zastępczej stanowią potencjalne zagrożenie dla osób uzależnionych leczonych powodu zakażenia HIV. Interakcje mogą zmniejszyć skuteczność leczenia, dlatego personel medyczny oraz pacjenci powinni być edukowani o najczęstszych, szczególnie związanych z inhibitorami proteazy i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, które mogą wpływać między innymi na enzymy odpowiedzialne za metabolizm wielu narkotyków. Jasna i szczegółowa informacja na temat interakcji musi być umieszczana na opakowaniach leków. Niezbędne są badania kliniczne w celu dokładniejszego poznania interakcji leków *in vivo*, w celu promowania bezpiecznego stosowania leków ARV we wszystkich populacjach, które potrzebują leczenia.
- **Promowanie dobrowolnego testowania w kierunku HIV, połączonego z poradnictwem skierowanym do populacji IDU.** w wielu krajach, w których epidemia HIV związana jest z iniekcjami, istnieje duża rozbieżność między udokumentowaną liczbą zakażeń a danymi szacunkowymi. Ten problem znany jest od wielu lat, a jednak w niektórych krajach, jak na przykład w Rosji, w obliczu wybuchającej epidemii ograniczono testowanie. Agencje zdrowia publicznego muszą promować dobrowolne testowanie w kierunku HIV, ze szczególnym uwzględnieniem osób przyjmujących środki psychoaktywne w iniekcjach i innych populacji narażonych na zakażenie, oferując im pełne respektu poradnictwo i gwarantując anonimowość. w świetle coraz większej dostępności terapii ARV w krajach rozwijających się umożliwienie wykonywania testów jest podstawowym krokiem do zmiany charakteru leczenia z terapii „na ratunek” w leczenie choroby przewlekłej. Jednocześnie muszą zostać wyeliminowane strategie związane z praktykami wzmocnionymi przez prawo, zmuszającymi osoby przyjmujące narkotyki do wykonywania testów lub ujawniania swojego statusu serologicznego.

- **Zapewnienie udziału osób stosujących narkotyki w tworzeniu i wdrażaniu programów leczniczych i badawczych.** Podstawową zasadą dobrej praktyki medycznej jest włączanie pacjentów w świadome podejmowanie decyzji dotyczących ich leczenia i zdrowia. na poziomie społeczności lokalnych konsultacje ekspertów z rzecznikami osób przyjmujących narkotyki mogą prowadzić do powstania lepszych i skuteczniejszych programów leczenia. Dowody pochodzące z różnych stron świata wskazują, że angażowanie osób używających narkotyki we wdrażane programy może pomóc w zwiększeniu ich zasięgu oraz dotarciu do osób najbardziej narażonych na niepowodzenie leczenia [17,18,19]. w przypadku badań klinicznych już na etapie ich projektowania niezbędny jest autentyczny udział społeczności, której będą dotyczyły. Przy tworzeniu i wdrażaniu programów leczenia zakażenia HIV powinni być zatrudniani i szkoleni edukatorzy pochodzący ze środowiska osób biorących narkotyki, rzecznicy pacjentów oraz osoby pracujące w środowisku. Badania kliniczne dotyczące technologii zapobiegania lub leczenia HIV, włączające osoby uzależnione od narkotyków, muszą być zgodne z duchem i literą Deklaracji Helsińskiej Światowego Stowarzyszenia Lekarzy. Muszą też zostać poddane szczerzej ocenie etycznej przez środowiska osób przyjmujących środki psychoaktywne i przeprowadzane na zasadzie partnerstwa między społecznościami i badaczami.

Wstęp do wydania polskiego

Andrzej Horban⁷

Oddajemy dziś do rąk czytelnika polskiego unikalną książkę. Unikalna jest ona z kilku względów. Po pierwsze, rzadko ukazuje się, nie tylko po polsku, ale i na świecie, taka monografia poświęcona zjawisku narkomanii, a dokładniej mówiąc zagadnieniu leczenia tych chorych w kontekście zakażenia HIV. Po drugie, książka nie jest prostym przekładem oryginału angielskiego – zawiera rozdziały pisane również przez autorów polskich, będących nie tylko wybitnymi znawcami tematu, ale i prekursorami leczenia w Polsce osób dożylnie przyjmujących narkotyki. Po trzecie – zawiera ona nie tylko materiał teoretyczny, ale i niesłychanie dużo informacji praktycznych, mogących się przydać każdemu, kto w swojej pracy zawodowej zetknął się z tymi chorymi.

Jak czytałem poszczególne rozdziały oryginału, przed oczami pojawiły mi się obrazy z przeszłości.

W Polsce problem narkomanii pojawił się w latach siedemdziesiątych, kiedy wynaleziono tak zwany kompot, narkotyk uzyskiwany tanio, z miejscowych surowców dostępnych właściwie wszędzie. Wtedy to też po raz pierwszy pracownicy oddziałów zakaźnych zetknęli się z tymi chorymi, jako że zaczęli oni być zakażani wirusem zapalenia wątroby typu B (wzw B). Z mocy obowiązującego wówczas prawa musieli być hospitalizowani w oddziałach zakaźnych. Były one kompletnie nieprzystosowane do tego problemu, zarówno lokalowo, jak i, przede wszystkim, mentalnie z braku wystarczającej wiedzy wśród pracowników służby zdrowia na temat narkomanii. Po okresie obowiązkowej hospitalizacji osoby zakażone przewlekłe wirusem wzw B winny być wtedy obserwowane w poradniach zakaźnych. Życie sprawiło,

⁷ Dr Andrzej Horban - dyrektor Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego, Krajowy Konsultant w dziedzinie chorób zakaźnych, Prezes Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS, Członek Executive Committee European AIDS Society (EACS), członek Governing Council International AIDS Society (IAS).

że w latach 80-tych i pacjenci, i służba zdrowia zajęli się swoimi sprawami, co przez dwie zainteresowane strony zostało przyjęte z niejaką ulgą.

Pojawienie się problemu zakażeń HIV zostało przyjęte w Polsce przez ówczesnych decydentów z całkowitą powagą. Niemal tego samego dnia, w którym w *New England Journal of Medicine* ukazał się artykuł opisujący pierwszych pacjentów z zespołem chorobowym, nazwanym później AIDS – został wprowadzony stan wojenny. Izolacja kraju spowodowała, że problem ten dotarł do nas znacznie później, bo pierwszy rodzimy pacjent został rozpoznany w 1985 roku. Dało to - opóźnienie, nie stan wojenny poważnie mówiąc, czas, który został spożytkowany na wprowadzenie paru skutecznych programów prewencji, które uchroniły przed zakażeniami HIV na przykład biorców krwi i preparatów krwiopochodnych.

Zakażenie jednak dotarło i do grupy osób przyjmujących dożylnie narkotyki - pierwsze przypadki wśród nich zostały rozpoznane w końcu roku 1988, a następnie poszło już jak huragan – 600 zakażeń w 1989, 900 w roku 1990. w kraju powstała lekka panika – chorzy mieli być kierowani do jedyne działającego wówczas ośrodka – Kliniki Chorób Wątroby Instytutu Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych w Warszawie kierowanej przez Panią Profesor Lidę Babiuch. Prekursor pracy z chorymi narkomanami, dr Ewa Kamińska - psychiatra zajmującymi się nimi od lat - z konieczności nauczyła się również chorób zakaźnych. Zakaźnicy, pielęgniarki i pozostali personel na oddziale nauczyli się podstaw pracy z narkomanami, ale było to o wiele za mało do gwałtownie narastających potrzeb wynikających z lawinowego wzrostu liczby zakażeń.

Szczęśliwie jednak w Polsce doszło w tym czasie do zmiany ustroju i można było spróbować coś zrobić (nie tylko w tej dziedzinie). Zapadły zatem decyzje polityczne – należy coś z tym zrobić.

Ale co ? Jak? Gdzie? i kim?

I następny szczęśliwy zbieg okoliczności – pawilon Szpitala Zakaźnego był od lat w remoncie. w Ministerstwie Zdrowia dr Zbigniew Hałat, ówczesny Główny Inspektor Sanitarny nakłonił Ministra Zdrowia dr Andrzeja Wojtyłę do dofinansowania remontu szpitala, co w oczywisty sposób wsparła dr Anna Gręziak, Lekarz Wojewódzki w Warszawie.

Następnym niezbędnym krokiem było znalezienie właściwych osób. Najlepiej w oparciu o zespół, który już zetknął się z tym problemem – czyli w Warszawie. Ale jak, skoro trzon lekarzy Kliniki, prekursorów leczenia osób z AIDS, w czasach, kiedy nawet bano się spojrzeć w kierunku pacjentów, odszedł z pracy, nie mogąc doczekać się realizacji ich słusznych postulatów. Było zatem jasne, że należy stworzyć nowy zespół, działający w znacznie przyjaźniejszym im i pacjentom warunkach. Narodziła się idea Centrum Diagnostyki i Terapii AIDS, jednostki Ministra Zdrowia, działającej w oparciu i na bazie struktur Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego. Zespół tam pracujący winien być wyszkolony tak, aby mógł

skutecznie leczyć i tym samym zapobiegać nowym zakażeniom, aby pracował ze wszystkimi pacjentami tego potrzebującymi. A, jak już wiemy, główną grupą chorych, i grupą najbardziej narażoną na zakażenie, były osoby dożylnie przyjmujące narkotyki. Jak pokazywało poprzednie doświadczenie przy opracowywaniu epidemii wzw B wśród nich – zupełnie nie współpracującej z systemem opieki zdrowotnej. Należało zatem ten system zbliżyć do nich. Dość trudno przychodziło nam znaleźć właściwy poziom współpracy z terapeutami, zajmującymi się tym problemem, po części z powodu rozbieżnych celów, po części ich metod nie pasujących do naszych potrzeb. Należało zatem znaleźć własną drogę.

Drogą tą było stworzenie programu kompleksowej opieki nad osobami zakażonymi HIV i chorującymi nad AIDS, przyjmującymi dożylnie środki opiatowe. Roli tej podjęła się Pani dr Grażyna Cholewińska. Udało jej się stworzyć znakomity, interdyscyplinarny zespół, składający się z ludzi wielu zawodów, którzy, mimo wszelkich przeszkód, zrealizowali ten program. Bazą był program substytucji metadonowej, wprowadzony w Szpitalu Zakaźnym w końcu 1993 roku. Umożliwiło to leczenie chorych z ciężkimi schorzeniami somatycznymi i psychicznymi. Po wyjściu z oddziału pacjenci stawali przed dylematem – albo powrót do nałogu prowadzący prosto śmierci, albo powrót do ośrodków rehabilitacji, które stawiały wymagania znacznie przekraczające możliwości pacjentów, chorych w końcu na AIDS.

Następnym wyzwaniem stojącym przed osobami odpowiadającymi za zwalczanie epidemii było podjęcie próby wprowadzenia prewencji nowych zakażeń. Wiadomo, że źródłem zakażenia jest pacjent. w tym przypadku osoba biorąca narkotyki- dająca do wspólnego użytku niesterylny sprzęt do dożylnego ich przyjmowania. Należało zatem przerwać ten łańcuch. Bardzo użyteczna stała się teoria *harm reduction* – zmniejszenia szkód. w jej ramach w Poradni Profilaktyczno Leczniczej Centrum dr Ewa Firląg – Burkacka i dr Ewa Grycner stworzyły coraz skuteczniej działające programy profilaktyczno-terapeutyczne schorzeń oportunistycznych - oparte również o program substytucji metadonowej. Generalnie istotą systemu było oferowanie jak najszerszego wachlarza usług medycznych w poradniach dla tych chorych. Z jednej strony umożliwiono im kompleksowe leczenie w jednym miejscu, prowadzone przez wyszkolony personel, z drugiej zaś zmniejszyło stygmatyzację chorych społeczeństwie. Doświadczenia zebrane przez te zespoły umożliwiły szkolenie osób działających na tej niwie w innych miastach w Polsce. Szkolenie, którego były dobrym uzupełnieniem staży odbywanych przez nas wszystkich w środkach zagranicznych, między innymi w tych kierowanych przez anglojęzycznych autorów opracowania. Nie sposób nie docenić tu roli wydawcy tej książki, *Open Society Institute* i personalnie Kasi Malinowskiej-Sempruch, której wszyscy wiele zawdzięczają.

Następnym dużym ośrodkiem leczenia osób przyjmujących narkotyki zakażonych HIV był ośrodek w Chorzowie, którzy poszedł nieco inną drogą niż warszawski. Dobrze się stało, że jego lider, dr Marek Beniowski – miał sposobność przedstawić swoje doświadczenia.

Pojawienie się leczenia antyretrowirusowego wywołało nowe nadzieje dla chorych – nie tylko na przedłużenie życia ale i znacznej poprawy jego jakości. Początki leczenia były

trudne, ale wprowadzenie nowych metod i nowych leków dało początek bardzo skutecznej terapii. Była ona dostępna dla osób, które wyszły z nałogu – w końcu w pierwszych latach ponad 80% pacjentów było zakażonych podczas zażywania narkotyków dożylnie. Pojawił się skuteczny system prewencji zakażeń perinatalnych - prowadzony od 1994 roku początkowo w ośrodku warszawskim, później w innych miastach. Dwa ośrodki, warszawski i chorzowski podjęły trud leczenia antyretrowirusowego osób w programie substytucji metadonowej - często z dobrym skutkiem. Bardzo ważną rolę pełni tutaj współpraca pomiędzy pacjentem i lekarzem. I następnym dobrym krokiem wydawcy było umożliwienie przedstawienia doświadczeń przez dr Dorotę Rogowską-Szadkowską, niestrudzoną propagatorkę wiedzy.

Pod patronatem Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS gruntownie przedyskutowano i opracowano w ostatnich dwóch latach standardy postępowania z osobami zakażonymi HIV, w tym z przyjmującymi dożylnie narkotyki. Również i ostatni płatnik – Narodowy Fundusz Zdrowia dostrzegł pozytywne strony takiej opieki, tworząc możliwość prowadzenia jej na przyzwoitym poziomie jako tak zwaną poradę kompleksową.

Uważny czytelnik zauważy, że większość metod leczenia, zalecanych przez czołowych autorów w tej książce do wcielenia w życie w USA – już w Polsce jest wdrożona. Dlatego też nie należy wstydzić się terminu opieka holistyczna – mimo, że jego nadużywanie w Polsce często budzi zniecierpliwienie.

Dobrze się zatem stało, że w wydaniu książki, firmowanym przez Społeczny Komitet ds. AIDS znalazło się miejsce dla osób z Polski, osób, które od lat są czołowymi postaciami w tej trudnej, a czasami niewdzięcznej pracy. Stworzenie kilkunastu dobrych ośrodków w Polsce, zajmujących się leczeniem osób zakażonych HIV, a przyjmujących dożylnie narkotyki, było możliwe dzięki entuzjazmowi i poczuciu konieczności wykonania dobrej roboty *pro publico bono* nie tylko przez liderów, ale wszystkie osoby tam pracujące. Często pozostają one anonimowe, nie znane szerszej publiczności. Nie sposób wymienić ich w tym wstępie. Musimy jednak pamiętać, że jako społeczeństwo winniśmy im wszystkim głęboką wdzięczność. i jej wyrazem jest ta krótka przedmowa.

1. Organizowanie terapii i wspierania w przestrzeganiu zaleceń związanych z leczeniem przez osoby przyjmujące narkotyki

Jeśli osoby uzależnione od przyjmowania środków odurzających w iniekcjach (IDU) pozostają pod stałą opieką doświadczonego personelu i są właściwie wspierane, mogą przyjmować leki antyretrowirusowe tak samo dokładnie i z podobnie dobrym skutkiem jak osoby niezależne. Przyjmowanie środków odurzających nie jest więc uzasadnieniem dla odmawiania aktywnym IDU dostępu do HAART.

Przestrzeganie zaleceń związanych z leczeniem antyretrowirusowym (ang. adherence) przez osoby zakażone HIV, przyjmujące narkotyki: rola czynników psychosocjalnych i terapii substytucyjnej.

Patrizia Carrieri i Bruno Spire¹

Wstęp

Szacuje się, iż obecnie 10% wszystkich nowych zakażeń HIV na świecie może być związanych z przyjmowaniem narkotyków w iniekcjach. Względnie nowe epidemie w Europie Wschodniej i Azji Środkowej rozprzestrzeniane są przede wszystkim przez ludzi przyjmujących narkotyki w iniekcjach (IDU). w Europie Wschodniej kilka krajów dawnego Związku Radzieckiego – Estonia, Rosja i Ukraina – wydaje się borykać z największymi i najbardziej

¹ Patrizia Carrieri jest epidemiologiem w *Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale* w Marsylii (Francja).

Bruno Spire jest lekarzem i wirusologiem w *Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale* w Marsylii (Francja).

rozpowszechnionymi epidemiami. Częstość zakażeń HIV związanych z przyjmowaniem narkotyków w iniekcjach rośnie także bardzo szybko w Chinach, Indonezji, Iranie, Mjanmarze (Birma), Północnej Afryce, w południowej części Ameryki Łacińskiej i w Wietnamie. Epidemie wśród IDU charakteryzują się gwałtownym wzrostem, co udokumentowano w badaniach wykazujących, iż częstość zakażeń HIV wśród osób przyjmujących narkotyki wzrosła znacznie w ciągu ostatnich kilku lat [1]. w dodatku w wielu krajach Europy Wschodniej i dawnego Związku Radzieckiego, takich jak Rosja [2], zakażenie HIV szybko przenosi się na osoby heteroseksualne, poprzez tak zwane „grupy pomostowe” (ang. „bridging groups”), jak osoby sprzedające usługi seksualne, a także na dzieci - wskutek transmisji wertykalnej.

Wysoce aktywne leczenie antyretrowirusowe (ang. highly active antiretroviral therapy – HAART) zostało wprowadzone w 1996 r. w krajach zachodnich i spowodowało niemal rewolucję w przebiegu zakażenia HIV, przynosząc znaczne zmniejszenie częstości występowania zakażeń oportunistycznych i śmierci. Skuteczność HAART zależy jednak od niezwykle dokładnego przestrzegania zaleceń związanych z przyjmowaniem leków antyretrowirusowych (adherencji), do końca życia. w dodatku terapia ta wiąże się często ze znaczą liczbą działań ubocznych, które mogą pogarszać jakość życia pacjentów [10].

W większości trwających długo obserwacji osób zakażonych HIV w erze przed-HAART nie wykazano różnic w postępie zakażenia HIV do AIDS i śmierci między osobami przyjmującymi nielegalne narkotyki, w tym przyjmujących heroinę i kokainę w iniekcjach, a osobami niezależnymi. w erze HAART ciągle nie ma dowodów, iż u IDU zakażenie HIV postępuje szybciej. w badaniu 640 kobiet, opublikowanym przez Rompalo i wsp. [11] wykazano, iż w okresie obserwacji dłuższym, niż 7 lat, nie obserwowano różnic w przebiegu zakażenia między kobietami, które przyjmowały narkotyki w iniekcjach w przeszłości, obecnie lub nigdy. Jeśli istnieją jakieś odmienności postępu zakażenia między osobami zakażonymi HIV w następstwie przyjmowania narkotyków w iniekcjach a zakażonymi innymi drogami [12], to jest bardziej prawdopodobne, że wiążą się z częstszymi zachorowaniami na inne choroby (jak zapalenia wątroby), z problemami związanymi z niedostatecznie dokładnym przyjmowaniem leków (ang. nonadherence) lub z opóźnionym dostępem do HAART.

Dostęp do HAART dla osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach

Osoby przyjmujące stale narkotyki w iniekcjach często doświadczają opóźnienia w dostępie do leczenia, szczególnie w pierwszej fazie HAART [13]. w niektórych przypadkach wynikało to przede wszystkim z obaw lekarzy, czy pacjent będzie przestrzegał dokładnie zaleceń związanych z terapią ARV. Mogło się też wiązać z zaleceniami dotyczącymi rozpoczęcia leczenia, które sugerowały, iż można je zacząć tylko wówczas, kiedy pacjent będzie leczony także z uzależnienia od opiatów [14]. Niewiele jeszcze wiadomo o przyczynach odmawiania

przyjmowania leków antyretrowirusowych przez osoby uzależnione, nie do końca jest jasne, czy wiąże się to z obawą o niebezpieczne interakcje między lekami a nielegalnymi narkotykami i alkoholem. Nawet jeśli założyć równy dostęp do opieki to IDU zwykle rzadziej wykazują niewykrywalny poziom wirerii, co sugeruje istnienie innych barier dla skutecznego leczenia. Kiedy IDU osiągają niewykrywalny poziom wirerii, wówczas doświadczają takiego samego pozytywnego wpływu na przebieg kliniczny zakażenia HIV, jak osoby nieuzależnione [15].

Adherencja (dokładne przestrzeganie zaleceń związanych z przyjmowaniem leków) i postęp infekcji HIV

W erze przed-HAART badania socjo-behawioralne skupiały się przede wszystkim na używaniu narkotyków w iniekcjach i zachowaniach seksualnych zwiększających ryzyko zakażenia HIV. Wraz z wprowadzeniem HAART skupiono uwagę na nowych kwestiach, z których najważniejszą jest dokładne przestrzeganie zaleceń związanych z przyjmowaniem przepisanego zestawu leków (ang. adherence).

Adherencja jest niezwykle ważna dlatego, że niedostateczne przestrzeganie zaleceń związanych z przyjmowaniem leków może prowadzić do nieskuteczności wirusologicznej i pojawienia oporności na leki, co może powodować konieczność zmian w zestawach stosowanych leków, a w konsekwencji zmniejszenie liczby potencjalnie dostępnych opcji terapeutycznych. Brak adherencji wiąże się także z klinicznym postępowaniem zakażenia HIV [16-18] i śmiertelnością [19]. Optymalizacja adherencji w pierwszych miesiącach przyjmowania HAART (4 – 6 miesięcy) decyduje o zapewnieniu długotrwałego sukcesu immunologicznego i wirusologicznego. Niewielkie odchylenia od wysokiej (88 – 99%) adherencji podczas dalszej obserwacji (faza podtrzymująca po 6 miesiącach) ma mniej niekorzystny wpływ na replikację wirusa [20].

Możliwość pojawienia się HIV opornego na leki ARV, spowodowane niedostateczną adherencją, jest często używanym uzasadnieniem wykluczenia IDU z leczenia zakażenia HIV. Istotnie od początku ery HAART wielu badaczy uważało, iż słaba adherencja jest głównym powodem oporności wirusa [3,4]. w rzeczywistości bardziej realną kwestią jest osiągnięcie supresji wirusa, niż adherencji per se. Wśród pacjentów leczonych, którzy nie osiągają pełnego zahamowania replikacji HIV w trakcie leczenia HAART większe ryzyko powstania oporności na leki mają wykazujący względnie wysoką adherencję (około 80 – 95%), niż utrzymujący ponad 95% adherencję lub przestrzegający zaleceń w bardzo niewielkim stopniu [5,6,7]. Oczywiście jest, iż choć pacjenci nie przestrzegający zaleceń wydają się mieć mniejsze ryzyko wystąpienia mutacji powodujących oporność na leki, to jednak ryzyko nieskuteczności wirusologicznej terapii jest znacznie większe i może mieć w przyszłości niekorzystne konsekwencje dla stanu ich zdrowia. Klinicyści powinni się skupiać na wspieraniu niemal 100% adherencji u wszystkich pacjentów, niezależnie od podawania przyjmo-

wania narkotyków w wywiadzie, gdyż jest to jedyny sposób na osiągnięcie zarówno supresji wirusa, jak i zmniejszenia ryzyka wystąpienia oporności na leki.

Z tych powodów identyfikacja czynników, które zapowiadają adherencję jest niezwykle istotna dla wszystkich zajmujących się stanem zdrowia IDU zakażonych HIV. Choć literatura dotycząca tego tematu jest bardzo bogata, to możliwe jest uporządkowanie najważniejszych wyników, zgodnie ze zmodyfikowaną wersją klasyfikacji Ickovicsa [21]:

charakterystyka przed rozpoczęciem leczenia: wiek, płeć, ewentualne przyjmowanie narkotyków, wywiad dotyczący iniekcji, leczenia substytucyjnego opiatów, używania alkoholu, przyjmowania innych substancji;

czynniki psychologiczne: relacje pacjent – lekarz, depresja, lęk (niepokój), wsparcie społeczne, samowystarczalność, wyobrażenie własnego ciała;

doświadczenia pacjenta w czasie leczenia: zgłaszane przez niego działania uboczne leków, zmiany w przyjmowaniu narkotyków lub spożywaniu alkoholu podczas terapii, pozbawienie wolności;

charakterystyka terapii (złożoność schematu leczenia, liczba tabletek, częstość ich przyjmowania, zalecenia dietetyczne, rodzaj połączeń i leczenie działań ubocznych leków).

Czynniki związane z adherencją w populacji ogólnej pacjentów zakażonych HIV

Wśród stałych determinant wysoki status społeczny (wyrażany przez dochody, wykształcenie, przyjmowanie narkotyków w przeszłości, warunki mieszkaniowe i inne wskaźniki) wiąże się z wysoką adherencją [22-25]. Czynniki związane z adherencją różnią się zależnie od płci [26]. Wśród czynników psycho-socjalnych pewne aspekty kontaktów pacjent – lekarz, jak pozytywne odczucia pacjenta dotyczące kwalifikacji lekarza, poziom zaufania do niego, otwarty sposób porozumiewania się i włączenie pacjenta w proces podejmowania decyzji [27,28] wiążą się z wysoką adherencją, a polepszenie różnych aspektów tych relacji może ją jeszcze poprawić. Te i inne czynniki powodują, iż stosowanie się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków ARV jest procesem dynamicznym, trudno przewidywalnym, mogącym znacznie zmieniać się w czasie [29,30].

Mimo dynamicznej natury w identyfikowaniu adherentnych pacjentów dominuje ciągle wśród lekarzy „podejście przepowiadające”. Może ono prowadzić albo do różnych interwencji dla „skorygowania” nie-adherentnych zachowań lub, w niektórych przypadkach, stanowić uzasadnienie odmowy leczenia niektórych pacjentów. Alternatywne podejście „empatyczne” ma na celu wspieranie wszystkich pacjentów leczonych HAART. Skupia się ono na rozważaniu przez lekarza subiektywnych doświadczeń pacjenta, jako głównego czynnika determinującego adherencję. Przeprowadzone przez nasz zespół badania na podstawie danych z kohorty APROCO, miały na celu zrozumienie zasadności przewidywania zacho-

wań nie-adherentnych i identyfikowanie pacjentów „wysokiego ryzyka” wyłącznie na podstawie prostych danych socjo-demograficznych. Wykazały one, że kiedy czynniki związane z adherencją rozważane są w długim przedziale czasowym i uwzględniają także doświadczenia pacjenta sprzed oraz z czasu leczenia, wówczas zgłaszane działania uboczne, zmiany czynników psycho-socjalnych (depresja, wsparcie), zachowania związane z uzależnieniem i opinia o skuteczności leczenia mogą odgrywać główną rolę w determinowaniu zachowań nie-adherentnych [30]. Znaczenie dla adherencji odczuwanych przez pacjenta działań ubocznych potwierdzono w kilku badaniach [31,32]. Inne badania, oparte na danych z kohorty APROCO wykazały, iż odczucia pacjenta dotyczące zmian kształtu własnego ciała (zgłaszana przez pacjenta lipodystrofia) mają związek z niestosowaniem się do zaleceń związanych z leczeniem [33].

Innym sposobem prowadzącym do lepszej oceny możliwości adherencji jest sprawdzenie czego pacjent oczekuje od wyników leczenia. Pacjenci, którzy a priori mają negatywną opinię o HAART, a także pacjenci, którzy sformułują negatywną ocenę po pierwszym miesiącu leczenia, z większym prawdopodobieństwem nie będą adherentni. i odwrotnie – pacjenci, którzy wyrobili sobie pozytywną opinię o HAART w czasie leczenia mogą być tak samo adherentni, jak ci, których pozytywna opinia sprzed rozpoczęcia terapii zostanie utrzymana [31]. Inne badania konsekwentnie potwierdzają te wyniki: pozytywna samoocena była najważniejszym czynnikiem zapowiadającym właściwe przyjmowanie leków [34], zaś Kerr i wsp. [35] wykazali, iż pozytywne nastawienie do dokładnego przyjmowania leków zapowiada wysoką adherencję, a obawy o niekorzystny przebieg leczenia wiążą się z nieprzestrzeganiem zaleceń.

Depresja może być również kluczowym czynnikiem wpływającym na przestrzeganie zaleceń związanych z przyjmowaniem leków. w kilku badaniach wykazano zmniejszenie adherencji związane z depresją w populacji ogólnej osób zakażonych HIV [31;37], co ma znaczenie dla postępu klinicznego zakażenia HIV [38;39], nawet w fazie podtrzymującej HAART, kiedy powinno już wykształcić się rutynowe podejście do przyjmowania leków [40].

Rola wsparcia socjalnego w pomocy pacjentom w dokładnym przyjmowaniu leków jest kolejnym istotnym czynnikiem. Berg [26] wykazał, że wsparcie społeczne wiąże się z dokładniejszym przestrzeganiem zaleceń wśród mężczyzn. Najnowsze wyniki pięcioletniej obserwacji adherencji przeprowadzonej przez Carrieri [40] wskazują, że pacjent lepiej stosuje się do zaleceń, gdy otrzymuje silne wsparcie od swojego partnera, także już po upływie 6 pierwszych miesięcy terapii HAART. Wyniki badań Gonzaleza i wsp. podkreślają, że większe wsparcie społeczne oraz pozytywne nastawienie wpływają na lepsze przestrzeganie zaleceń związanych z przyjmowaniem leków, zaś pozytywne nastawienie wpływa na zależność pomiędzy wsparciem społecznym a adherencją osób żyjących z HIV [41].

Zmiany częstości przyjmowania leków w ciągu doby i złożoność zestawów mogą również wpływać na adherencję. Podczas gdy opinie o związku liczby tabletek przyjmowanych na dobę a słabą adherencją są niejednoznaczne (przeprowadzono niewiele badań dokumen-

tujących taką zależność), [42–44], to jednak wykazano, iż schematy złożone, nakazujące przyjmowanie leków 3 lub więcej razy na dobę, wiążą się z mniejszą dokładnością ich przyjmowania [45]. Obecnie większość zestawów leków przyjmowana jest rzadziej. Niedawne badanie nie przedstawiło jednak dowodu, by schematy wymagające przyjęcia leków raz dziennie były lepiej przestrzegane, niż wymagające przyjęcia leków dwa razy na dobę [40].

Podsumowanie przedstawionych danych odnoszących się do populacji ogólnej osób żyjących z HIV potwierdza, że trudno jest a priori ocenić to, czy pacjent będzie dokładnie przestrzegał zaleceń związanych z przyjmowaniem leków oraz że zmieniające się w czasie doświadczenia pacjenta w trakcie leczenia są najlepszymi wskaźnikami, dzięki którym można ocenić jego adherencję.

Czynniki wiążące się z adherencją osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach

Chociaż wyniki licznych badań dotyczących zależności pomiędzy dożylnym stosowaniem narkotyków a przestrzeganiem zaleceń dotyczących HAART czasem są sprzeczne, najważniejszym wnioskiem jest to, że na adherencję wpływają czynniki indywidualne, społeczne i strukturalne. Odpowiednie działania pomagające w adherencji, w tym terapie substytucyjne i inne terapie farmakologiczne, wsparcie dostarczane przez osoby mające podobne doświadczenia, edukacja oraz staranna ocena potrzeb i umiejętności każdego pacjenta przez personel medyczny, powodują, iż zarówno osoby przyjmujące narkotyki w przeszłości, jak i obecnie, są w stanie osiągnąć wysoki poziom adherencji.

W wielu badaniach wykazano, że przyjmowanie narkotyków w iniekcjach wiąże się z nieprzestrzeganiem zaleceń związanych z leczeniem ARV [25;46;47] lub z niepowodzeniem związanym z ich przestrzeganiem [48], ale także z innymi problemami, takimi jak zwiększone spożywanie alkoholu [47;49] lub kokainy [50]. Bouhnik i wsp. [25] wykazali, że u osób uzależnionych od opiatów, dożylnie przyjmowanie narkotyków wiąże się zwykle z niestosowaniem zaleceń związanych z przyjmowaniem leków. Z kolei, u osób, które nie są już uzależnione od opiatów (na przykład byłych IDU, którzy nie stosują terapii substytucyjnej) jedynym czynnikiem tłumaczącym złą adherencję jest ich słaba pozycja społeczna. Obserwacja ta potwierdza, że powszechne odczucia, iż „osoby przyjmujące narkotyki nie stosują się do zaleceń dotyczących leczenia ARV” przysłaniają wpływ ubóstwa, zaburzeń psychicznych i złych relacji między lekarzem a pacjentem, które są częstym doświadczeniem osób przyjmujących narkotyki. Tak jak reszta społeczeństwa, lekarze są zwykle negatywnie nastawieni do osób biorących środki psychoaktywne, co utrudnia poważne, sprzyjające leczeniu relacje między lekarzem i pacjentem. Takie postawy wpływają na opóźnienie decyzji o rozpoczęciu leczenia pacjenta IDU, zanim nie wyrobi on w sobie nawyków dotyczących dokładnego przyjmowania leków [43;51]. Lekarze – zarówno ci prowadzący terapię ARV, jak i innych specjalności – często nie mają odpowiedniej wiedzy na temat opieki nad oso-

bami stosującym substancje odurzające, ponieważ wiele uczelni medycznych nie zapewnia wiedzy o uzależnieniach na odpowiednim poziomie. Problem ten pogłębia się u osób zajmujących najgorszą pozycję społeczną, które zamiast do lekarza pierwszego kontaktu, trafiają zwykle na izbę przyjęć oddziału ratunkowego (ang. emergency), [52].

Analiza dokonana na podstawie danych pochodzących z socio-behawioralnego badania MANIF 2000, rozpoczętego w 1995r. [53], skupiła się na zidentyfikowaniu czynników wpływających na przestrzeganie zaleceń związanych z przyjmowaniem leków ARV po czterech miesiącach leczenia.

Moatti i wsp. badali wpływ terapii substytucyjnej buprenorfiną na stosowanie się do zaleceń związanych z HAART. Analizy wieloczynnikowe potwierdziły, że osoby przyjmujące narkotyki pięć razy częściej nie przestrzegały zaleceń związanych z przyjmowaniem leków ARV, niż osoby otrzymujące terapię zastępczą i osoby uzależnione w przeszłości. Co więcej, pacjenci uzależnieni od środków psychoaktywnych, otrzymujący terapię substytucyjną, mieli nieco lepsze wyniki adherencji, niż osoby uzależnione w przeszłości, chociaż po dodaniu innych współczynników różnica ta znajdowała się w granicach błędu statystycznego.

Z badań nad stosowaniem buprenorfiny we Francji wynika kilka możliwych interpretacji wyjaśniających jej sukces we wspieraniu przestrzegania zaleceń związanych z przyjmowaniem leków ARV. Po pierwsze, buprenorfina wpływa na stabilizację sytuacji społecznej osób uzależnionych od opiatów. Przepisywanie jej może być rozpoczęte i kontynuowane przez każdego lekarza, co prowadzi do łatwiejszego dostępu do leku. Po drugie, pacjent musi zgłaszać się co tydzień do lekarza. Co więcej, lekarz prowadzący leczenie buprenorfiną, współpracujący z pracownikami socjalnymi, farmaceutami i innymi pracownikami służby zdrowia, może oferować wsparcie socjalne i pomagać w adherencji. Lekarze prowadzący terapię substytucyjną częściej uwzględniają problemy pacjenta, w tym negatywne zdarzenia w jego życiu, a to zrozumienie może być pomocne w zachęcaniu pacjentów do leczenia zakażenia HIV, a także uzależnienia od narkotyków.

Badanie kanadyjskie wykazało, że przyjmowanie metadonu wiąże się z otrzymywaniem HAART, ale nie wpływa na lepsze stosowanie się do zaleceń związanych z przyjmowanymi lekami ARV [54]. Jednak w tym badaniu ewaluacja adherencji została przeprowadzona po 30 dniach terapii i niewykluczone, że w tak krótkim czasie pacjent nie miał szansy na wypracowanie rutynowych zachowań dotyczących zażywania leków. Natomiast w ośrodkach, w których stosowany jest metadon wydawany codziennie, razem z lekami ARV (bezpośrednio nadzorowana terapia), przewiduje się, że pacjenci dokładnie przestrzegający zaleceń związanych z programem metadonowym będą również stosowali się zaleceń związanych z leczeniem ARV [55]. Jednakże poziom nieprzestrzegania zaleceń związanych z HAART podczas leczenia metadonem jest porównywalny z szacunkami dotyczącymi innych chorób przewlekłych [56]. Z drugiej strony interakcje między metadonem i niektórymi lekami ARV takimi, jak nelfinawir, wymagają zwiększenia dawek metadonu, dla zapewnienia skuteczności terapii substytucyjnej [57].

Analiza wykorzystująca dane z kohorty MANIF 2000 [48] skupiła się na zidentyfikowaniu czynników wpływających na niepowodzenie przestrzegania zaleceń dotyczących ARV w ciągu pierwszych 18 miesięcy zażywania leków u pacjentów, którzy początkowo dokładnie ich przestrzegali. w czasie obserwacji każdy epizod niedokładnego stosowania się do zaleceń definiowano jako „niepowodzenie”. Badania adherencji podczas wizyt kontrolnych wykazały, iż jedna czwarta pacjentów doświadczyła niepowodzenia związanego z adherencją w czasie pierwszych 18 miesięcy terapii. Tłumaczono je głównie brakiem stabilnego związku, depresją ocenianą według skali CES-D oraz przyjmowaniem jakichkolwiek iniekcji, najczęściej kokainy lub buprenorfiny. Poważną wskazówką przyszłego niepowodzenia jest przyjmowanie narkotyków w iniekcjach (w sposób ciągły lub nawrót po okresie abstynencji). Wyniki te podkreślają potrzebę ściślejszego i dokładniejszego monitorowania pacjentów uczestniczących w programach terapii substytucyjnej. Jeśli w czasie leczenia buprenorfiną pacjent przyjmie narkotyk w iniekcji, uznaje się to za niepowodzenie terapii zastępczej i sugeruje albo konieczność zwiększenia dawki (czasem wymuszaną interakcjami pomiędzy buprenorfiną a innymi lekami ARV), albo za leczenie nieadekwatne osób uzależnionych od wielu substancji, szczególnie przyjmujących kokainę w iniekcjach. Należy wtedy albo wzmocnić terapię poprzez dodatkowe podejście psycho-poznawcze, albo zmienić lek stosowany w terapii zastępczej, na przykład na metadon. Oprócz czynnego przyjmowania narkotyków, brak stałego związku podawany jest jako czynnik zwiększający ryzyko niepowodzenia związanego z przestrzeganiem zaleceń dotyczących przyjmowania leków ARV. Inne badania potwierdziły, że u osób uzależnionych od środków psychoaktywnych, żyjących z HIV, depresja może zwiększać ryzyko niedostatecznie dokładnego przestrzegania zaleceń związanych z leczeniem ARV [30;58].

U osób przyjmujących środki psychoaktywne w iniekcjach często występują zaburzenia psychiczne oraz objawy depresji. Jedno z badań MANIF 2000 wykazało, że depresja stanowi drugą najczęstszą przyczynę hospitalizacji, po infekcjach oportunistycznych [59], powinna więc być diagnozowana wcześniej i odpowiednio leczona, by utrzymać właściwy poziom przestrzegania zaleceń związanych z HAART.

Ostatnio promowane jest wykonywanie badań przesiewowych w kierunku depresji i zapewnianie odpowiedniego jej leczenia w momencie rozpoczynania HAART. Takie działania mogą mieć duży wpływ nie tylko na adherencję [60;61], ale także na postęp kliniczny. Depresja u IDU może także wpływać na przebieg kliniczny zakażenia HIV, niezależnie od adherencji [17].

Właściwe leczenie stwierdzanych działań ubocznych, które w przypadku osób przyjmujących narkotyki wiąże się też z leczeniem bólu, może wpłynąć na lepsze przestrzeganie zaleceń związanych z HAART i wzmocnić relację pomiędzy lekarzem a pacjentem. Niedawne badania wykazały jak marihuana może redukować niektóre skutki uboczne powodowane przez leki ARV [62].

Badania te podkreślają potrzebę identyfikowania sposobów interwencji, które mogą wpływać na poprawę adherencji IDU. Jeśli znajdują się pod stałą opieką medyczną i otrzy-

mują wsparcie doświadczonego zespołu, wówczas mogą stosować się dokładnie do zaleceń związanych z terapią HAART i osiągać rezultaty kliniczne porównywalne z pacjentami nie przyjmującymi narkotyków w iniekcjach [18;63]. Dlatego przyjmowanie narkotyków nie jest uzasadnionym kryterium odmawiania IDU dostępu do leczenia ARV. Terapia substytucyjna w połączeniu z DOT może zdecydowanie pomóc pacjentowi w przestrzeganiu zaleceń dotyczących przyjmowania leków ARV.

Jak promować adherencję ?

Terapia substytucyjna, związana ze stosowaniem metadonu lub buprenorfiny, stanowi ważne narzędzie promowania dokładnego przestrzegania zaleceń związanych z leczeniem ARV przez IDU. Jednak jeśli jest ona dostępna jedynie w specjalistycznych klinikach, wówczas ryzyko stygmatyzacji pacjentów korzystających z usług takich ośrodków może ich zniechęcić do jej kontynuowania lub rozpoczęcia. Z drugiej strony ośrodki prowadzące terapię zastępczą mogą być ważnymi miejscami dla rozpoczęcia HAART przez osoby przyjmujące substancje odurzające, ponieważ HAART (na przykład leki przyjmowane 1 raz dziennie) można połączyć z terapią substytucyjną, wydawaną w tym samym miejscu, obserwowaną przez lekarza prowadzącego. w takim przypadku tylko przerwanie terapii substytucyjnej może powodować nieprzestrzeganie zaleceń związanych z przyjmowaniem HAART.

Zaletą prowadzenia terapii zastępczej w innym miejscu, np. przez lekarza pierwszego kontaktu, jest zmniejszenie problemu stygmatyzacji. w takiej sytuacji, dla osiągnięcia sukcesu terapii substytucyjnej i adherencji związanej z HAART, kluczową staje się rola lekarza pierwszego kontaktu. Powiązanie dawkowania terapii ARV i terapii zastępczej (na przykład zestaw leków przyjmowanych 2 razy dziennie, gdy terapia zastępcza jest również przyjmowana dwa razy dziennie) może ułatwić przestrzeganie zaleceń dotyczących obu sposobów leczenia. w krajach, w których lekarze pierwszego kontaktu nie prowadzą leczenia ARV, powinni zostać odpowiednio przeszkoleni o możliwym występowaniu interakcji pomiędzy lekami ARV, terapią zastępczą i innymi lekami często przyjmowanymi przez IDU. Lekarze pierwszego kontaktu powinni też być edukowani w zakresie leczenia ewentualnych objawów ubocznych leków ARV oraz bólu, informowani o konieczności tworzenia relacji pomiędzy specjalistami w zakresie HIV a ośrodkami leczenia uzależnień, a także tego, jak lepiej pomagać lub być nastawionym na najtrudniejszych pacjentów.

Chociaż dla zapewnienia właściwej adherencji istotne jest rozpoczęcie leczenia ARV, gdy pacjent wydaje się być „stabilny”, to jednak opóźnienie rozpoczęcia terapii może mieć poważne następstwa. Odwlekanie HAART może również opóźnić włączenie innych terapii i powodować poważne konsekwencje kliniczne dla czynnych IDU, którzy często cierpią na inne jeszcze choroby, jak zapalenia wątroby typu B, C lub gruźlica.

Terapia substytucyjna odgrywa istotną rolę również w zapobieganiu zakażeniom HIV. Wykazano, iż osoby uzależnione od heroiny, przyjmujące metadon, mają 4 – 6-krotnie

mniejsze ryzyko zakażenia HIV, albo dzięki przerwaniu iniekcji heroiny, albo dzięki większej kontroli nad uzależnieniem, gdyż rzadziej doświadczają objawów odstawienia [55]. Podobnie w kohorcie zakażonych HIV osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach, leczonych buprenorfiną w ramach terapii substytucyjnej we Francji [64] obserwowano zmniejszenie częstości dokonywania iniekcji, podczas gdy niewłaściwe używanie buprenorfiny drogą dożylną dotyczyło wyłącznie pacjentów silnie uzależnionych lub przyjmujących kilka substancji albo wykazujących objawy depresji. Prowadzone obecnie badania kliniczne w Chinach i Tajlandii (badanie HTPN 058) nad buprenorfinową terapią zastępczą, zmniejszającą ryzyko zakażenia HIV, dostarczą prawdopodobnie więcej przydatnych informacji na temat terapii substytucyjnej i profilaktyki HIV.

Im więcej wiadomo o osiąganiu dokładnego stosowania się do zaleceń związanych z przyjmowaniem skomplikowanych zestawów leków, tym bardziej oczywiste jest, iż konieczne będzie stosowanie wielu sposobów, by spełnić potrzeby różnych populacji IDU. w dwóch niedawno opublikowanych przeglądach badań [65;66] ukazano skuteczność różnych działań poprawiających adherencję. Jednakże jak dotąd niewiele jest badań prezentujących wpływ takich działań na odpowiedź wirusologiczną na leczenie [67].

Stosowanie programów terapii bezpośrednio nadzorowanej (DOT) spowodowało przeprowadzenie szeregu badań, których wyniki są zachęcające. Przy DOT lekarze albo codziennie obserwują swoich pacjentów, gdy przyjmują leki ARV, albo nieco rzadziej, jeśli odbywa się to w ośrodkach leczenia metadonowego [55]. Bezценne jest to, że DOT okazała się skuteczna nawet w przypadku osób leczonych metadonem, używających kokainę [68].

Kiedy osoba uzależniona od opiatów nie otrzymuje terapii substytucyjnej, pomocni mogą się okazać edukatorzy wywodzący się z tego samego środowiska [69]. Mogą towarzyszyć pacjentom podczas wizyt u lekarza, edukować i oferować pomoc w przestrzeganiu zaleceń dotyczących przyjmowania leków, także DOT, uczyć zmniejszania ryzyka i interweniować w sytuacjach kryzysowych.

Głównym elementem łączącym te metody jest to, że wdrażane są o w początkowej fazie leczenia. Jest to niezwykle ważne, gdyż może utrwalić wzory zachowań pomagające pacjentom w osiągnięciu 100% adherencji niezbędnej dla długotrwałej skuteczności wirusologicznej i immunologicznej. w późniejszej, podtrzymującej fazie leczenia, powinno się także planować regularne interwencje dla uniknięcia skrajnych epizodów nieprzestrzegania zaleceń związanych z przyjmowaniem leków, które byłyby szkodliwe dla długotrwałej odpowiedzi wirusologicznej.

Wnioski

Osoby zakażone HIV, uzależnione od przyjmowania narkotyków w iniekcjach, nie wykazują szybszego postępu infekcji, jednak opóźnianie rozpoczęcia HAART, inne schorzenia i słaba adherencja mogą niekorzystnie wpływać na przebieg kliniczny zakażenia.

W niektórych przypadkach celowym może być opóźnienie rozpoczęcia terapii HAART, by najpierw zająć się nadużywaniem substancji odurzających, stabilizacją ogólną pacjenta czy chorobami, mogącymi wpływać na powodzenie leczenia zakażenia HIV. Jednakże każda strategia leczenia (w tym kolejność terapii HIV, HCV i innych chorób oraz moment rozpoczęcia HAART) powinna być indywidualizowana i wkomponowana w szerszy system pomocy medycznej, zależnie od stanu klinicznego pacjenta i jego gotowości do dokładnego przestrzegania zaleceń związanych z przyjmowaniem leków do końca życia, a także stawiania czoła ich skutkom ubocznym.

Nie oznacza to, że pacjent przyjmujący narkotyki nie powinien rozpoczynać HAART. Coraz więcej dowodów przemawia za tym, że wielu IDU dokładnie stosuje się do zaleceń dotyczących terapii, dzięki czemu możliwe jest obniżenie wiremii poniżej granicy wykrywalności stosowanych metod. Wskazane jest zapewnienie kompleksowej opieki nad IDU, poprzez wzmocnienie koordynacji działań poszczególnych lekarzy, poprawę relacji pacjent – lekarz, zwalczanie stereotypów o używaniu narkotyków oraz niesienie wsparcia IDU, którzy rozpoczynają leczenie ARV, aby ułatwić im adherencję. Wdrożenie tych działań stanowiłoby duży krok naprzód w niwelowaniu różnic w przebiegu klinicznym, które są wyraźne w najsłabszych społecznie populacjach, do których należą IDU.

Migawka: Stosowanie heroiny

*Matt Curtis*²

Od czasu, gdy w latach sześćdziesiątych wprowadzono leczenie uzależnienia od opiatów za pomocą metadonu, okazało się, iż jest ono wysoce skuteczne w ograniczaniu zdrowotnych i społecznych kosztów uzależnienia, zmniejszaniu ryzyka zakażenia HIV oraz ogólnej śmiertelności. Nieco później zaczęto wiązać nadzieje z buprenorfiną, alternatywnym substytutem w terapii uzależnienia od opiatów, uzyskując podobne rezultaty jak w przypadku metadonu [1]. Buprenorfina jest szeroko stosowana w wielu krajach — we Francji jest najczęściej przepisywanym lekiem w terapii substytucyjnej — szybko rośnie jej popularność w Ameryce Północnej.

Nie każdy pacjent osiąga sukces przyjmując metadon czy buprenorfinę, a mimo potwierdzonej skuteczności tych leków, niektórzy przyjmujący je ludzie dalej biorą narkotyki uliczne, szczególnie, gdy otrzymują nieodpowiednie dawki metadonu. Jednak ostatnie badania wskazują możliwe rozwiązanie kwestii poprawy skuteczności terapii u osób bardzo silnie uzależnionych od opiatów, które jednocześnie najslabiej reagują na terapię już istniejące.

Od początku lat dziewięćdziesiątych przeprowadzono kilka badań nad stosowaniem diacetylomorfiny — lub heroiny czystej farmaceutycznie — w terapii substytucyjnej, przeznaczonej dla osób, które nie reagowały odpowiednio na leczenie metadonem. Programy są zwykle tak organizowane, aby pacjenci otrzymywali dawkę heroiny dożylnie raz lub więcej razy dziennie (nie otrzymując jej do samodzielnego przyjmowania w domu), wstrzykując ją sobie pod nadzorem, przy użyciu sterylnego sprzętu zapewnianego w ramach programu. Przy każdej wizycie pacjenci badani są na obecność alkoholu i innych substancji toksycznych, w celu zmniejszenia ryzyka przedawkowania. w celu zapewnienia stabilnego stężenia we krwi, krótko działająca heroina często przepisywana jest w połączeniu z niewielką dawką działającego dłużej metadonu (w postaci doustnej lub iniekcyjnej). Dlatego programy terapii podtrzymującej przy użyciu heroiny wymagają bardziej rozbudowanej infrastruktury, niż programy stosujące buprenorfinę i metadon, a także lepszego zabezpieczenia leków i obiektów, w których dokonywane są nadzorowane iniekcje. Mimo to okazały się bardzo opłacalne, dzięki dużym oszczędnościom powodowanym zmniejszeniem problemów zdrowotnych i przestępczości pacjentów [2-3].

Pierwsze i najlepiej znane badanie przeprowadzono w Szwajcarii w latach 1994 – 1996. Uczestniczyło w nim 1 035 osób od dawna uzależnionych od heroiny, którzy wcześniej wielokrotnie podejmowali próby leczenia metadonem lub całkowitej abstynencji. Zamierzana początkowo randomizacja uczestników do przyjmowania heroiny, morfiny lub metadonu nie powiodła się i ostatecznie wszyscy otrzymali heroinę. Mimo poddania tego badania krytyce, przede wszystkim za brak grup kontrolnych, ale i inne elementy [4], korzyści osiągnięte przez jego uczestników były obiecujące: częściej pozostawali na leczeniu heroiną, niż na samym metadonie, znacznemu zmniejszeniu uległo spożycie nielegalnych substancji psychoaktyw-

² Matt Curtis jest koordynatorem programowym w International Harm Reduction Development Program w ramach Open Society Institute.

nych, ilość problemów psychicznych i ryzykownych zachowań, zaś zwiększył się dwukrotnie poziom zatrudnienia i stabilnego miejsca zamieszkania [5-6]. Chociaż dane na temat występowania HIV u uczestników badania nie były istotne statystycznie punktu widzenia, ryzyko serokonwersji HBV i HCV zmniejszyło się o połowę [7]. Liczba uczestników, którzy zgłaszali nielegalne źródła dochodów zmniejszyła się w ciągu roku z prawie 70% do 14% [8]. Po ogłoszeniu wyników tego badania przeprowadzono w Szwajcarii referendum, dla umożliwienia kontynuacji stosowania heroiny, jako jednego z istotnych składników terapii uzależnienia od opiatów. od 1997r. leczonych jest w ten sposób ponad 2 000 kolejnych osób.

Wkrótce po opublikowaniu wyników badania szwajcarskiego, w Holandii przeprowadzono dwa randomizowane badania, które wykazały że „przepisywanie heroiny pod nadzorem jest wykonalne, bardziej skuteczne i prawdopodobnie równie bezpieczne jak sam metadon w zmniejszaniu wielu problemów fizycznych, psychicznych i społecznych osób uzależnionych od heroiny, opornych na inne formy leczenia” [9]. w Europie Niemcy i Hiszpania wprowadziły także pilotażowe projekty leczenia heroiną. Ostatnio w Kanadzie uruchomiono pierwsze badanie nad stosowaniem heroiny w Ameryce Północnej, North American Opiate Medications Initiative (NAOMI), które również zajmuje się osobami uzależnionymi od opiatów od wielu lat, słabo reagujących na metadon, rozpoczęto też trzecie randomizowane badanie nad podawanym dożylnie dilaudidem³ zamiast heroiny. Chociaż wyniki nie zostały jeszcze opublikowane, udowodniono, że leczenie za pomocą heroiny poprzez NAOMI jest bezpieczne – po ponad 26 000 iniekcjach nie odnotowano żadnego zgonu, hospitalizacji, ani negatywnego wpływu na społeczność [10].

Stosowanie równocześnie heroiny i terapii ARV nie zostało udokumentowane w jakichkolwiek badaniach, jednak niektórzy pacjenci szwajcarskich programów heroinowych otrzymują bezpośrednio nadzorowaną terapię ARV. Badania nad leczeniem z użyciem heroiny w niektórych krajach wskazują, że jest to bezpieczne i skuteczne narzędzie w leczeniu uzależnień, które może pomóc w stabilizacji i dokładnym przestrzeganiu zaleceń związanych z lekami ARV u osób silnie uzależnionych od opiatów, którzy słabo reagowali na inne, dostępne formy farmakoterapii. Interakcje heroiny przepisywanej na receptę z lekami ARV nie są dotąd znane, jednak dostosowywanie jej dawek może nie być konieczne, jak w przypadku interakcji metadonu i buprenorfiny z lekami ARV. Heroina jest szybko metabolizowana i przekształcana w morfinę, która z kolei przekształca się w morfino-3-glukuronian (który nie ma właściwości opiatów) i morfino-6-glukuronian (M6G, mający bardzo silne działanie podobne do opiatów). w przeciwieństwie do metadonu i buprenorfiny, nie wiadomo obecnie czy leki ARV wpływają na metabolizm heroiny/morfiny, ale heroina prawdopodobnie nie zaburza działania leków ARV [11]. Inhibitory proteazy, jak ritonawir i nelfinawir, mogą powodować wzrost stężenia M6G we krwi, jednak nie odnotowano żadnych znaczących skutków klinicznych. Jak wspomniano w różnych rozdziałach tej książki, osoby przyjmujące heroinę mogą osiągnąć obniżenie wirerii poniżej granicy wykrywalności, jeśli przestrzegają zaleceń związanych z przyjmowaniem leków. Więcej informacji na temat ewentualnych interakcji z lekami ARV można znaleźć w rozdziale autorstwa Antoniou i Tsenga.

³ Dilaudid – chlorowodorek hydromorfonu – półsyntetyczny opioid używany w niektórych krajach jako lek przeciwbólowy (przyp. tłum. DRSz).

Zakażone HIV osoby przyjmujące narkotyki w iniekcjach są często marginalizowane z medycznego i społecznego punktu widzenia, pozostając poza tradycyjnym systemem opieki. Bezpośrednio nadzorowana terapia antyretrowirusowa może być nie tylko sposobem na rozpoczęcie terapii, ale także na zapewnienie ciągłości przestrzegania zaleceń związanych z przyjmowaniem leków przez pacjenta.

Bezpośrednio nadzorowana terapia antyretrowirusowa (ang. directly administered antiretroviral therapy – DAART) dla osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach

Frederick L. Altice i R. Douglas Bruce⁴

Wstęp

Pandemia HIV/AIDS wciąż rozprzestrzenia się na świecie, a stosowanie narkotyków w iniekcjach przyczynia się znacznie do gwałtownego wzrostu zakażeń w wielu częściach świata. Inicjatywa WHO 3 x 5⁵, mająca na celu pomoc osobom żyjącym z HIV poprzez zapewnienie terapii antyretrowirusowej 3 milionom osób do końca 2005 roku, niestety się nie powiodła. IDU żyjący z HIV w większości przypadków nie zostali uznani za cel tej inicjatywy

⁴ Frederick L. Altice jest profesorem nadzwyczajnym medycyny, dyrektorem programu HIV w więzieniach oraz dyrektorem Community Health Care Van w Yale University School of Medicine.

R. Douglas Bruce jest wykładowcą medycyny klinicznej w Yale University School of Medicine.

⁵ Plan nazwany „3 by 5” Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła w Światowym Dniu AIDS w 2001r. (przyp. tłum. DRSz).

z różnych powodów, w tym błędnej opinii, iż nie są w stanie dokładnie przestrzegać zaleceń związanych z terapią ARV.

Długoterminowe badania przeprowadzone w erze HAART pokazały, że dokładność przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania leków ARV (adherencja) jest niezwykle ważnym czynnikiem spowalniającym rozwój zakażenia HIV [1–4]. Adherencja jest ważna dla wszystkich osób seropozytywnych, ale może być szczególnie dobroczynna dla IDU, którzy nie czerpią takich korzyści z HAART, jak inni. Bezpośrednio nadzorowana terapia antyretrowirusowa (DAART – ang. directly administered antiretroviral therapy) nie tylko może być sposobem na rozpoczęcie terapii, może też zapewnić trwałą adherencję [5].

IDU żyjący z HIV są często marginalizowani z punktu widzenia medycznego i społecznego, pozostając poza tradycyjnymi systemami opieki. Często też dotyczą ich zaburzenia psychiczne towarzyszące zakażeniu HIV [6], co może stwarzać problemy z adherencją [7]. Aktywne przyjmowanie narkotyków zawsze łączono z nieprzestrzeganiem zaleceń [8;9] i chociaż w erze przed-HAART przebieg infekcji był podobny u wszystkich pacjentów, to w erze HAART obserwowano jej szybszy postęp u IDU, niż u pozostałych pacjentów [10–12].

Bezpośrednio nadzorowana terapia (DOT) okazała się niezwykle skuteczna w leczeniu gruźlicy, pokonując przeszkody często występujące również w leczeniu zakażenia HIV, pomagając w maksymalizowaniu adherencji, poprawie wyników leczenia i minimalizowaniu rozwoju oporności [13-15]. Jednak nieuleczalność HIV oraz złożoność zestawów terapeutycznych stawiają pod znakiem zapytania stosowanie DOT w leczeniu zakażenia HIV [16;17]. Jednakże ostatnie osiągnięcia, pozwalające na wprowadzenie zestawów leków przyjmowanych raz dziennie, wpływają na wzrost zainteresowania wykorzystaniem DOT w leczeniu pacjentów mających problemy z adherencją.

Podstawowe zasady programów bezpośrednio nadzorowanej terapii antyretrowirusowej (DAART)

Bezpośrednio nadzorowana terapia antyretrowirusowa (DAART), w przeciwieństwie do metod stosowanych w leczeniu gruźlicy, prawdopodobnie nie stanie się metodą leczenia dla wszystkich ludzi zakażonych HIV. Chociaż zarówno HIV, jak i gruźlica są ważnymi problemami światowego zdrowia publicznego, a niewłaściwie leczone lub nieleczone wcale wiążą się z dużą zachorowalnością i śmiertelnością, wymagają przyjmowania leków przynajmniej raz dziennie, a nieprzestrzeganie zaleceń związanych z leczeniem powoduje rozwój oporności na leki, to jednak HIV różni się od gruźlicy. Po pierwsze, HIV nie przenosi się przypadkowo, nie wymaga też takich działań w zakresie zdrowia publicznego mających na celu ochronę społeczeństwa, jak w przypadku gruźlicy. Po drugie, leczenie zakażenia HIV trwa przez całe życie i może być niewykonalne stałe, bezpośrednio wydawanie leków. Po trzecie, brak jest obecnie dostępnej infrastruktury dla ekspansywnego stosowania DAART w terapii

HIV. Dlatego też, jeśli programy DAART mają być skuteczne, muszą być przyjazne dla ich użytkowników i dostarczać usług uważanych za korzystne dla osób zakażonych HIV.

Przed wprowadzeniem programu DAART istotnym jest uwzględnienie kilku ważnych elementów. Po pierwsze, nie wszystkie osoby przyjmujące środki psychoaktywne mają problemy z adherencją. Po drugie, lekarze nie dość dobrze odróżniają pacjentów radzących sobie z przyjmowaniem leków, od tych, którzy tego nie potrafią. Po trzecie, osoba zakażona HIV, przyjmująca narkotyki, nieprzestrzegająca zaleceń związanych z leczeniem, może nie potrzebować DAART przez całe życie. Dlatego takie programy muszą być wystarczająco elastyczne, by akceptować zależne od potrzeb pacjentów wchodzenie do nich i wychodzenie z nich. Ponadto osoba przyjmująca narkotyki, która niedostatecznie dokładnie przestrzega zaleceń związanych z przyjmowaniem leków ARV może stać się bardziej adherenta w przyszłości (i odwrotnie), dlatego konieczne są konsekwentne, częste oceny adherencji.

Modele bezpośrednio nadzorowanej terapii antyretrowirusowej (DAART)

Powstało wiele modeli DAART, które dzielą się przede wszystkim na dwie główne kategorie (patrz Tabela 1): 1) działania oparte na pracy w środowisku (ang. community-based outreach) oraz 2) integracja w ramach istniejących struktur. Każda z metod ma wady i zalety, a w wielu względach się uzupełniają.

Działania oparte na pracy w środowisku (ang. community-based outreach)

Zaletą DAART opartej na pracy w środowisku jest jej większa elastyczność oraz możliwość pomocy społecznej poprzez budowanie relacji międzyludzkich pomiędzy pracownikiem działającym w tym środowisku, a pacjentem. Każdy z tych czynników wpływa korzystnie na adherencję. Wiele takich modeli okazało się wysoce skutecznych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi [18;19] i bezdomnych [20-23], co jest też częstym problemem osób uzależnionych od narkotyków. Zgodnie ze swoim charakterem DAART oparta na pracy w środowisku pozwala na respektowanie pacjenta, angażując go na jego własnym „terenie”. Skuteczne programy prowadzone są w domach [24], a także poprzez mobilną pracę w środowisku [25;26]. Ograniczenia związane z działaniem takich programów to ogromny wysiłek osób pracujących w środowisku oraz potencjalne koszty takich usług. Jednak mają szansę na odniesienie sukcesu, gdy pracuje się z pacjentami biorącymi narkotyki, cierpiącymi na zaburzenia procesów poznawczych, prowadzącymi chaotyczny tryb życia, a zakres działań programu jest bardzo elastyczny, możliwy do dostosowywania do zmieniających się potrzeb pacjentów [27].

Integracja w ramach istniejących struktur

Integracja DAART z istniejącymi strukturami realizowana jest w przychodniach (programach) metadonowych [28-30], w ramach programów buprenorfinowych [31], w więzieniach [32;33], mobilnych punktach opieki medycznej [25;26] oraz w ośrodkach pomocy

społecznej [34]. Programy terapii zastępczej, takie jak ośrodki leczenia metadonem lub buprenorfiną, są idealnym rozwiązaniem dla osób pozytywnie reagujących na leczenie agonistami receptorów opioidowych. Ich ograniczeniem jest jednak fakt, że bardzo niewiele osób uzależnionych, zakażonych HIV na świecie, ma do nich dostęp. Czynniki mogące pozytywnie wpłynąć na zmniejszenie lub zaprzestanie przyjmowania substancji odurzających przez pacjentów to leczenie zaburzeń psychicznych oraz osiągnięcie pewnego stopnia stabilizacji w ramach programu. Wprawdzie większość doświadczeń dotyczy programów metadonowych, w których dawki leku wydawane są zwykle codziennie, dopóki pacjent nie osiągnie znacznej stabilności, to jednak buprenorfina, jako skuteczna alternatywa, staje się coraz bardziej dostępna, pozwalając także na stabilność pacjenta, który w przeciwnym przypadku nie byłby uznany za spełniającego wymogi rozpoczęcia leczenia ARV. w niektórych krajach buprenorfina jest mniej zinstytucjonalizowana niż metadon, nie wymaga też sztywnych struktur narzuconych przez programy leczenia metadonem, dając tym samym nowe możliwości integracji leczenia HIV i uzależnienia od narkotyków w ośrodkach leczących osoby zakażone HIV [31].

Pomimo istnienia możliwości integracji leczenia ARV z terapią substytucyjną szereg barier utrudnia takie działania. Po pierwsze, istnieje wiele interakcji farmakokinetycznych pomiędzy lekami ARV a terapią za pomocą agonistów receptorów opioidowych (patrz rozdział 8, w którym dokładniej opisano najczęstsze znane interakcje pomiędzy terapią zastępczą a lekami ARV). na przykład, dwa z pierwszoplanowych zestawów leków, zalecanych w inicjatywie WHO 3 x 5, zawierają newirapinę i efawirenz, które mogą zmniejszać stężenia metadonu i w konsekwencji wpływać na pojawienie się objawów abstynencyjnych u znacznej liczby pacjentów [35-37]. Jeśli klinicyści nie są świadomi istnienia takich interakcji i nie zwiększą odpowiednio dawek metadonu, to po pojawieniu się objawów odstawienia opiatów pacjenci mogą przerwać leczenie ARV, leczenie substytucyjne lub nawet obie terapie [35]. Chociaż istnieje niewiele badań szczegółowo omawiających interakcje pomiędzy lekami ARV i buprenorfiną, z dotychczasowych obserwacji wynika, że choć efawirenz w znaczący sposób wpływa na zmniejszenie stężenia buprenorfiny, to nie musi się to wiązać z zespołem odstawienia, gdyż buprenorfina nie jest metabolizowana przez izoenzymy cytochromu P450 2B6, wykazuje też większą afinicję wiązania z opioidowymi receptorami niż w porównaniu z metadonem [38]. Po drugie, istnieje różnica w podejściu ekspertów zajmujących się leczeniem uzależnień a specjalistami zajmującymi się terapią zakażenia HIV. Leczenie uzależnień, a szczególnie programy metadonowe, zakładają nałożenie ścisłych wymagań dotyczących zachowania i karanie wszelkich, nawet bardzo niewielkich odchyśleń od regulaminu [39]. Natomiast specjaliści zajmujący się leczeniem zakażenia HIV nastawieni są bardziej na prawa pacjenta i stosują raczej system nagród, niż kar. Po trzecie, mimo że istnieje wiele efektywnych modeli włączania leczenia ARV [40;41], a nawet DAART do programów metadonowych [28;30;42], w wielu ośrodkach, szczególnie w tych, w których terapia agonistami opiatów jest ściśle regulowana, trudno jest zmienić przekonanie dotyczące trudności zintegrowania tych terapii. Wiele osób jest zwolennikami ich łączenia, ale

wiele uważa też, że pacjenci dobrze sobie radzący podczas przyjmowania metadonu mogą we własnym zakresie podjąć leczenie zakażenia HIV [43]. Wreszcie, aby leczenie zakończyło się powodzeniem, niezbędne jest zaangażowanie zarówno lekarzy prowadzących terapię ARV, jak i ekspertów terapii uzależnień. Zarówno lekarze, jak i terapeuci uzależnień powinni uczestniczyć w szkoleniach łączących obie dziedziny, wymieniać się doświadczeniami, a także pracować na rzecz zintegrowania obu terapii, w celu poprawienia poziomu opieki zdrowotnej oraz mniejszym koncentrowaniu się wyłącznie na klinicystach czy klinicznej stronie tej opieki.

Dogodność

Czynniki wpływające na dogodność (wygodę) należy podzielić na istotne dla pacjenta i istotne dla systemu opieki zdrowotnej. w ośrodkach, w których wymagany jest DAART, zanim pacjent będzie mógł rozpocząć terapię antyretrowirusową, wygoda pacjenta najprawdopodobniej poświęcana jest na rzecz wygody systemu opieki zdrowotnej. na dłuższą metę jest to podejście krótkowzroczne, ale z pewnością zrozumiałe, gdy środki finansowe są ograniczone. na szczęście w większości ośrodków, gdzie leki ARV są dostępne, DAART jest zwykle (choć nie wyłącznie) metodą dodatkową, mającą pomóc pacjentom nie radzącym sobie z adherencją. w ośrodkach, w których metoda DAART jest dostępna, najwyższym priorytetem jest wygoda pacjenta. w programach metadonowych pacjenci i tak już przychodzą na terapię nadzorowaną, więc otrzymywanie w ten sam sposób innych leków zwykle nie stanowi w nich problemu. Natomiast w warunkach społeczności ważne jest zrobienie wielu dodatkowych rzeczy dla zwiększenia prawdopodobieństwa wdrożenia programu DAART. na przykład, w ośrodkach, gdzie odległość stanowi przeszkodę do uczestniczenia w DAART, utworzenie wielu miejsc, w których można z takiej terapii skorzystać z pewnością zwiększyłoby jej wykorzystanie. Nie należy się spodziewać, że pacjenci będą podróżowali wiele kilometrów pieszo, samochodem czy autobusem, bo nie jest to na dłuższą metę wykonalne. Krążą opowieści o powodzeniu niektórych takich programów, szczególnie w miejscach, w których terapia HAART jest słabo dostępna, ograniczona do najciężej chorych pacjentów i kończąca się, gdy stan pacjentów poprawia się na tyle, że mogą powrócić do pracy.

Inne programy oparte na pracy w środowisku, w których przeszkoleni pracownicy służby zdrowia, zaangażowani w sieci pomocy społecznej, świadczą zarówno opiekę społeczną, jak i DAART [44], nie były testowane wśród osób aktywnie przyjmujących narkotyki. w programach proponujących pełniejsze, nastawione na pacjenta podejście do DAART dla osób uzależnionych dokonuje się szerokiego rozeznania środowiska pod kątem stosowania narkotyków oraz zakażenia HIV i oceny dostępności świadczeń dla IDU oraz pomocy społecznej dla osób żyjących z HIV, dzięki czemu prawdopodobieństwo ciągłości działania i wykorzystywania programu jest największe [25]. Inne działania, mające większy zasięg, choć jednocześnie droższe, polegają na dostarczaniu DAART przez przeszkolonych specjalistów

do domów poszczególnych pacjentów, obserwujących także przestrzeganie zaleceń [45]. Takie podejście wyklucza często osoby zakażone HIV, przyjmujące narkotyki, z podejmowania decyzji o sposobie organizowania swojej terapii. Podane wcześniej przykłady sugerują, że powodzenie programu może być znacznie większe, jeśli przy jego wprowadzaniu istnieje zrozumienie nastawienia lokalnej społeczności wobec DAART, jej możliwości i potrzeb wykorzystania [25].

Elastyczność programu

Programy DAART oparte na zasadach pracy w środowisku są znacznie bardziej elastyczne. Programy prowadzone na przykład wraz z terapią metadonową są bardzo sztywne, ze względu na mało elastyczny charakter programów metadonowych. Elastyczność może być zintegrowana z takimi programami poprzez tworzenie poufnych miejsc (ośrodków) do nadzoru przyjmowanych leków, szkolenia zespołu pod kątem kulturowych uwarunkowań opieki nad zakażonymi HIV, a także wprowadzanie działań polegających na pracy w środowisku i/ lub zezwalaniu pacjentom na posiadanie jednej lub dwóch dodatkowych porcji leków, by mogli je przyjąć, gdyby z jakichś przyczyn nie przyjęli ich w programie metadonowym. Niezależnie od wybranego modelu DAART, ważne jest by pamiętać, że życie pacjentów nie jest zorganizowane wyłącznie wokół przyjmowania leków, a programy leczenia muszą być elastyczne, szczególnie w takich sytuacjach, jak wakacje czy podróż pacjenta.

Poufność

Poufność dla osób żyjących z HIV jest niezwykle ważna w rozwoju działań typu DAART. Głównym powodem zapewnienia poufności w obrębie programu DAART jest minimalizowanie stygmatyzacji populacji, która często już jest piętnowana z powodu przyjmowania narkotyków oraz zakażenia HIV [46]. w ośrodkach leczenia uzależnień wydawanie przez personel leków ARV w obecności innych pacjentów leczonych metadonem może wpłynąć na zmniejszenie poufności. Podobnie, jeśli w programie metadonowym pacjenci otrzymujący leki ARV przyjmowani są w oddzielnych gabinetach lub stoją w osobnej kolejce, pozostali łatwo orientują się, kto spośród nich jest zakażony HIV. Sposobem rozwiązania tego problemu jest skonstruowanie programu w taki sposób, by wszyscy przyjmowali metadon pod nadzorem, w osobnym pomieszczeniu, w którym pielęgniarka może wydawać zarówno metadon, jak i wszelkie inne leki czy zabiegi na osobności, jak ma to miejsce w każdej standardowej przychodni. Podobne kwestie należy wziąć pod uwagę przy włączaniu terapii do struktur takich, jak szpitale i kliniki (gdzie pacjenci z HIV są często piętnowani jako „trudniejsi”), apteki czy programy mobilnej opieki zdrowotnej.

W programach DAART działających w środowisku, w którym pacjenci odwiedzani są w domach lub w miejscach publicznych, kwestia poufności przedstawia się nieco inaczej.

Wchodzący do domu pracownik DAART może często nie wiedzieć, kto z domowników zna status serologiczny pacjenta. Miejsca zamieszkania nie dają się tak łatwo kontrolować, jak inne środowiska, a zmieniająca się stale obecność przyjaciół, innych członków rodziny lub gości powoduje, iż dla osoby pracującej w środowisku niemożliwa jest ocena kto i w jakim momencie może nadejść. Sąsiedzi mogą też zauważyć regularne wizyty osoby pracującej w środowisku, a zależnie od tego, jak jej ubiór, wyposażenie i/lub środek transportu rzucają się w oczy, domyślić się, że pacjent jest osobą żyjącą z HIV/AIDS, co w przyszłości może być dodatkowym czynnikiem wpływającym na stygmatyzację. Dla uniknięcia takich sytuacji programy DAART muszą mieć dobrze wypracowane plany awaryjne, jak na przykład telefon na 10 minut przed przybyciem, który pozwala na dowiedzenie się, czy pacjentowi odpowiada miejsce spotkania, czy być może wolałby się spotkać gdzieś indziej.

Pełna a zmodyfikowana terapia nadzorowana

Na szczęście najskuteczniejsze zestawy leków dla pacjentów zakażonych HIV, którzy nie wykorzystali jeszcze wielu opcji terapeutycznych, mogą być przyjmowane raz dziennie [47–49]. u pacjentów, u których wcześniejsze leki okazały się nieskuteczne i/lub wystąpiła lekooporność, przyjmowanie leków może być częstsze. Decyzja, czy DAART będzie wymagał obserwowania każdej porcji przyjmowanych leków, czy nadzorowana będzie tylko część, a pozostałe będą przyjmowane samodzielnie, jest zwykle podyktowana dostępnością środków finansowych. Jedyne dane otrzymane ze zmodyfikowanego programu DAART sugerują, że adherencja jest niezwykle duża (>85%) dla wszystkich obserwowanych porcji leków, jednak spada do prawie 50% w przypadku dawek przyjmowanych bez nadzoru [25]. Te wyniki sugerowałyby konieczność nadzorowania wszystkich przyjmowanych leków. Jednak nie jest prawdopodobne, aby pacjenci oraz systemy opieki zdrowotnej były w stanie cały czas obserwować, czy pacjenci przyjmują wszystkie porcje leków we właściwym czasie. w takich przypadkach, w celu zoptymalizowania powodzenia terapii, warto wprowadzić takie metody, jak sygnalizacja, „przypominacze” i/lub włączenie do pomocy w adherencji rodziny i/lub przyjaciół. Innym rozwiązaniem dla osób stale przyjmujących narkotyki, mających przejściowo nieregularny tryb życia jest przyzwolenie na przerwy w leczeniu. w badaniach klinicznych to podejście okazało się gorsze od leczenia kontynuowanego, jednak może dotyczyć osób aktywnie przyjmujących narkotyki, pozostających w nieregularnym kontakcie ze służbą zdrowia [45].

Dobór oraz szkolenia personelu

Odpowiedzialność polegająca na nadzorowaniu przyjmowania leków ARV przez pacjentów nie powinna być składana na barki przypadkowych osób. w niektórych programach regulamin wymaga, aby leki wydawał wyłącznie przeszkolony personel, jak pielęgniarki czy far-

maceuci. Regulamin innych ośrodków pozostawia pielęgniarkom i farmaceutom przygotowywanie porcji leków, ale to osoby pracujące w środowisku, czyli osoby przeszkolone, nie należące do personelu medycznego, które często chętniej i lepiej radzą sobie z trudnymi populacjami, „nadzorują” ich przyjmowanie, chociaż ich nie „podają”. Taki podział jest niezwykle ważny dla uniknięcia niewłaściwego zarządzania pacjentami i personelem oraz zwiększenia kosztów wynagrodzenia pracowników, co z kolei spowodowałoby nieopłacalność DAART dla większości ośrodków.

Choć wydaje się, że nie istnieje żaden ustalony przepis obowiązujący osoby pracujące w środowisku DAART (które powinny być określane jako „specjaliści DAART”), należy wziąć pod uwagę kilka czynników. Po pierwsze, jeśli osoba pracująca w środowisku przyjmowała dawniej narkotyki, ważne jest zapewnienie jej wsparcia, by zapobiec sytuacjom, w których mogłaby wrócić do nałogu. Po drugie, osoby uzależnione w przeszłości mogą nie być najlepszymi osobami do pracy jako specjaliści DAART, jeśli mają negatywne nastawienie do samego brania narkotyków. Może to prowadzić do nieustannego wywierania presji na pacjenta, aby przestał je przyjmować, co z kolei powodować może unikanie spotkań z takim pracownikiem, ze wstydu lub poczucia stygmatyzacji. Po trzecie, osoby czynnie przyjmujące narkotyki nie mogą zostać zatrudnione w niektórych ośrodkach, z powodu oporu pracodawców lub kadr. Dla osób, które przyjmowały narkotyki w przeszłości lub nadal to czynią, ważne jest wsparcie i nadzór, jak również szybka i właściwa interwencja, kiedy przyjmowanie narkotyków przeszkadza w pracy. Dla wszystkich specjalistów DAART bardzo ważna jest edukacja, by spotykali pacjentów tam, gdzie się aktualnie znajdują, a także by stale dostarczali im informacji, motywacji i umiejętności zachowań, dla zapewnienia pozostania pod opieką, odwiedzania przez nich swoich lekarzy i przestrzegania zaleceń związanych z przyjmowaniem leków ARV oraz leczeniem uzależnienia. Rozmowy motywacyjne są jednym ze sposobów wzmocnienia takich umiejętności [50;51]. Niezależnie od tego specjaliści muszą rozumieć środowisko zakażonych HIV osób przyjmujących narkotyki, wykazywać empatię, nie oceniać, zachować równowagę w wyznaczaniu granic oraz potrafić motywować siebie samych do pracy. Bez tych cech, specjalista DAART nie będzie w stanie zapewnić takiego wsparcia społecznego, jakie jest uznawane za najbardziej efektywny element programów bezpośrednio nadzorowanej terapii [52;53].

Sygnalizacja i „przypominacze”

Sygnalizacja i „przypominacze” wydają się być przydatnymi narzędziami dla zwiększenia adherencji, szczególnie dla poprawy przyjmowania nie poddawanych nadzorowi porcji leków. Ale w dużym randomizowanym, kontrolowanym badaniu wykazano, iż uczestnicy korzystający z elektronicznych alarmów przestrzegali zaleceń gorzej, niż ci, którzy takiego „przypominacza” nie otrzymali. Jednakże wśród uczestników tego badania było niewielu czynnie przyjmujących narkotyki. Meta-analiza wszystkich badań, w których używano

sygnalizacji i „przypominaczy” wykazała podobnie negatywny ich wpływ na adherencję, ale znowu w analizowanych badaniach przyjmujący narkotyki stanowili niewielką grupę. Dalsze badania powinny pomóc w wyjaśnieniu kwestii dotyczących rodzajów używanej sygnalizacji, akceptacji „przypominaczy” przez pacjentów oraz wykonalność lub możliwość ciągłego stosowania używanej metody, co potencjalnie zależy od jej kosztów.

Dostępność zapasowych porcji leków

Nie należy sądzić, że wszyscy pacjenci będą stawiali się na wszystkie wizyty związane z terapią DAART. w czasie jej trwania prawdopodobnie nie zgłoszą się przynajmniej raz, z powodu takich wydarzeń, jak inne wyznaczone wizyty, zła pogoda, pilne sprawy osobiste, rozprawy sądowe i/lub kłopoty związane z transportem. w takich przypadkach pacjent nie powinien być karany odmową podania mu leków. Wiele programów DAART rozwiązuje takie problemy poprzez dostarczenie zapasowych 3 - 5 porcji przyjmowanych leków, z których pacjent będzie mógł skorzystać właśnie w takich sytuacjach. Zgodnie z „duchem” DAART, pacjent powinien skontaktować się ze specjalistą programu i wyjaśnić mu przyczynę swojej nieobecności, a także otrzymać poradę dotyczącą zażycia zapasowej porcji leków, wsparcie oraz sugestie, jak doprowadzić do następnej wizyty (dotyczące, na przykład, przewięzienia przeszkód). Specjalista powinien być stanowczy, lecz nie natarczywy w zachęcaniu pacjenta do kontynuowania DAART. Powodem do zmartwienia jest sytuacja, w której pacjent jest zmęczony DAART czy nawet samym braniem leków ARV i korzysta z pretekstu posiadania zapasowych porcji leków jako sposobu unikania spotkań ze specjalistą DAART, przez pewien czas nie przyjmując leków. w takich sytuacjach specjalista DAART powinien zachęcić pacjenta do pokazania mu tych zapasowych porcji, przyniesienia pustych opakowań. Pokazanie pustych opakowań może pomóc w potwierdzeniu, czy pacjent naprawdę przyjmował leki i dostarczeniu nowych do użycia w przyszłości.

Dostępność innych świadczeń

Liczne badania wykazały, że dodatkowe, zintegrowane świadczenia mają korzystny wpływ na leczenie zakażenia HIV [54], uzależnienia od narkotyków [55;56] i innych złożonych problemów medycznych [55;57] i psychiatrycznych [18;55-60]. Osoby żyjące z HIV, uzależnione od narkotyków, mają wiele niespełnionych potrzeb medycznych i społecznych, co w konsekwencji zwiększa ich zachorowalność i śmiertelność, w porównaniu z osobami nie używającymi narkotyków. Logicznym byłoby, na przykład, zintegrowanie leczenia HIV i leczenia uzależnienia od narkotyków, jednak zadziała to tylko w przypadku osób wystarczająco zmotywowanych lub będących w stanie kontynuować leczenie uzależnienia. Osoby przyjmujące narkotyki są bardziej narażone na zachorowanie na gruźlicę, więc szczególnie w biedniejszych regionach włączanie także leczenia gruźlicy jest racjonalnym i przyszłości-

wym sposobem myślenia. Rutynowa opieka medyczna ma sens także dla pacjentów objętych DAART. Mają oni więcej powikłań medycznych, wcześniej mogli nie przestrzegać zaleceń związanych z przyjmowaniem leków ARV z powodu działań niepożądanych, częściej – jak wykazano – odwiedzają oddziały ratunkowe i potrzebują natychmiastowej pomocy dla przezwyciężenia problemów. Ponadto, osoby uzależnione od narkotyków często mają niezaspokojone potrzeby społeczne, co przeszkadza w stałym korzystaniu z opieki zdrowotnej. w jednym z badań nad DAART, u osób, które korzystały z dwóch lub więcej dodatkowych usług (opieka medyczna, leczenie uzależnienia) wykazywano statystycznie większe obniżenie poziomu wirerii, wzrost liczby limfocytów CD4 i trzy razy rzadsze wizyty w oddziałach ratunkowych [61]. Programy świadczące innego rodzaju usługi także odnotowały pozytywne efekty, chociaż na dane empiryczne trzeba jeszcze poczekać [62].

Czas trwania DAART

Jak dotąd brak jest danych dotyczących optymalnego czasu trwania DAART. Badania nad takimi programami są zwykle długotrwałe i na ogół nie są projektowane tak, by poznać odpowiedź na pytanie, ile czasu powinna trwać efektywna terapia. Jedyne, jak dotąd, kontrolowane, randomizowane badanie dotyczące DAART dostarczyło informacji o imponujących zmianach poziomu wirerii i liczby komórek CD4 w czasie pierwszych sześciu miesięcy terapii. Jednak po 6 miesiącach od przerwania stosowania DAART wyniki były mniej zachęcające, co sugeruje, iż niektórzy potrzebują dłuższego leczenia prowadzonego w taki sposób. Podstawowym problemem jest to, że wciąż nie wiadomo, którzy pacjenci skorzystają z programów DAART oraz jak długo powinny one trwać. Oczywistym wydaje się to, że struktura, organizacja oraz wsparcie socjalne oferowane w ramach programów DAART przynoszą korzyści wielu pacjentom prowadzących nieuporządkowany tryb życia.

Wnioski

Bezpośrednio nadzorowana terapia antyretrowirusowa (DAART) jest jednym ze sposobów przezwyciężenia niektórych przeszkód, na które napotykać osoby uzależnione od narkotyków, żyjące z HIV. Nie wszystkie programy DAART są jednakowe. Różnią się warunkami – niektóre oparte są na zasadach pracy ze środowiskiem, inne zintegrowane są z istniejącą infrastrukturą służby zdrowia –rodzajem nadzorowania pacjentów przy podawaniu im leków, a także sposobem organizacji i prowadzenia dodatkowych świadczeń. w miejscach, gdzie DAART jest obowiązkowa, dostęp do niej osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych będzie prawdopodobnie ograniczony przez brak poufności. Wydaje się jednak oczywistym, że jeśli ta i inne bariery zostaną przełamane, DAART może być jedną ze skuteczniejszych metod dostarczania opieki i wsparcia dla osób zakażonych HIV, przyjmujących narkotyki.

Tabela 1. Modele bezpośrednio podawanej terapii antyretrowirusowej (DAART)

Bezpośrednio w środowisku osób żyjących z HIV

- » Praca w terenie
- » Dostawa do domu

W ramach struktury ośrodków leczenia

- » Programy metadonowe
 - » Programy buprenorfinowe
 - » Apteki
 - » Kliniki HIV
 - » DOT dla leczenia gruźlicy
 - » Mobilne jednostki opieki zdrowotnej
 - » Ośrodki opieki społecznej
-

Tabela 2. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę przy tworzeniu programu DAART

- » Koordynacja leczenia uzależnień i programów redukcji szkód
 - » Praca w środowisku osób żyjących z HIV a strukturalny system leczenia
 - » Wygoda
 - » Elastyczność programu
 - » Poufność
 - » Pełna a zmodyfikowana terapia nadzorowana
 - » Wybór i szkolenie personelu
 - » Sygnalizacja i „przypominacze”
 - » Dostępność zapasowych porcji leków
 - » Dostępność innych świadczeń
 - » Czas trwania DAART
-

Więźniowie⁶ są częścią społeczeństwa. Przychodzą ze społeczeństwa i do niego wracają. Chroniąc i opiekując się seropozytywnymi więźniami, chronimy i opiekujemy się całym społeczeństwem.

Leczenie zakażenia HIV w więzieniach

Ralf Jürgens⁷

Wstęp

W wielu krajach liczba zakażeń HIV wśród więźniów jest duża, a ich rosnąca liczba wymaga sprawowania nad nimi opieki, leczenia i udzielania wsparcia związanego z zakażeniem HIV, w tym leczenia antyretrowirusowego (ARV). Chociaż więzienia⁸ często postrzegane są jako miejsca odizolowane od społeczeństwa, kwestia opieki nad więźniami żyjącymi z HIV, sprawowanej przez służbę medyczną w ośrodkach penitencjarnych ma poważne konsekwencje dla opieki nad osobami żyjącymi z HIV/AIDS poza murami więziennymi.

W niniejszym artykule omówiono niektóre z najważniejszych kwestii dotyczących leczenia zakażenia HIV w więzieniach. Pokazano, że zapewnienie dostępu do leków ARV osobom skazanym na kary pozbawienia wolności, potrzebującym leczenia, jest wprawdzie trudne, ale konieczne i możliwe do zrealizowania. Jeśli więźniowie otrzymują opiekę medyczną i mają dostęp do leków, wówczas reagują dobrze na terapię ARV. Dane pochodzące z krajów rozwiniętych pokazują, że poziom adherencji w więzieniach może być co najmniej równy lub nawet wyższy od poziomu osiąganego przez pacjentów żyjących poza więzienia-

⁶ Na potrzeby tej publikacji terminem „osadzony” lub „więzień” określa się osobę dorosłą lub nieletnią, kobietę lub mężczyznę, zatrzymanych w aresztach śledczych i zakładach karnych w trakcie tymczasowego aresztowania, oraz po ogłoszeniu i uprawomocnieniu wyroku. Termin ten nie obejmuje oficjalnie osób zatrzymanych w związku z imigracją czy uchodźstwem, ani zatrzymanych bez postawienia zarzutów, ale większość naszych rozważań w tej książce będzie się odnosiło również do tych osób. Określenie „więzienie” stosowane jest w odniesieniu do wszystkich jednostek penitencjarnych.

⁷ Ralf Jürgens jest konsultantem w dziedzinie HIV/AIDS, zdrowia, strategii i praw człowieka w Montrealu, Kanada.

⁸ Określenie „więzienia” dotyczy zarówno zakładów karnych, jak i aresztów śledczych.

mi oraz podkreślają istotę starannego planowania wyjścia tych osób na wolność. Należy przedsięwziąć szczególne kroki, aby zapewnić więźniom z krajów rozwijających się oraz krajów znajdujących się w trakcie transformacji, możliwość uzyskania korzyści związanych z ogólnym wzrostem dostępu do terapii ARV.

Dwie epidemie — zakażeń HIV i kar pozbawienia wolności

Prewalencja zakażeń HIV w więzieniach

Na całym świecie odsetek osób żyjących z HIV w populacji więźniów [1] jest wyższy, niż w populacji ogólnej:

- W Europie Zachodniej szczególnie wysoki odsetek zakażeń HIV obserwowany jest w więzieniach na południu Europy, w Portugalii i Hiszpanii, gdzie ich prewalencja wynosi odpowiednio 20% i 14% [2].
- W Stanach Zjednoczonych wiele systemów więziennych wykazuje prewalencję poniżej 1%, chociaż w kilku wynosi 7% lub więcej wśród mężczyzn i 15% wśród kobiet [3].
- W Kanadzie odnotowano prewalencję oscylującą pomiędzy 1% a 11,9% [4].
- W krajach Europy Środkowej i Wschodniej oraz krajach byłego Związku Radzieckiego prewalencja HIV wśród osadzonych szczególnie wysoka jest w Rosji i na Ukrainie, a także na Litwie, w Łotwie i Estonii [5]. w Rosji pod koniec 2002r. liczba zarejestrowanych przypadków HIV/AIDS w placówkach penitencjarnych przekraczała 36 000, co stanowiło około 20% znanych przypadków zakażeń HIV [6].
- W Ameryce Łacińskiej prewalencja wśród więźniów w Brazylii i Argentynie jest szczególnie wysoka – w Brazylii wynosi od 3 do 20%, w Argentynie od 4 do 10%. Dane pochodzące z innych krajów, w tym z Meksyku, Hondurasu, Nikaragui i Panamy, wykazują także dużą prewalencję [7].
- W Indiach, jak wykazano w jednym z badań, najwyższa prewalencja obserwowana jest wśród osadzonych kobiet (9,5%), [8].
- W Afryce badania z Zambii wykazały prewalencję wynoszącą 27% [9]. w Afryce Południowej szacuje się, że prewalencja zakażeń w więzieniach w 2002 roku wynosiła 41% [10].

Przenoszenie HIV w więzieniach

Większość więźniów żyjących z HIV lub AIDS nabywa zakażenie poza murami więziennymi, przed trafieniem do ośrodka penitencjarnego. Jednakże w prowadzonych badaniach wykazano, że stosowanie środków odurzających w iniekcjach występuje powszechnie w więzieniach wielu krajów, a osadzenie zwiększa ryzyko zakażenia HIV osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach, które kontynuują ich przyjmowanie w więzieniu [11]. Dzieje się tak dlatego, że osoby przyjmujące środki odurzające w iniekcjach (IDU) w więzieniu prawie

zawsze korzystają ze wspólnych igieł i strzykawek, co w łatwy sposób może prowadzić do zakażenia HIV. Igieł i strzykawki są produktem deficytowym, ponieważ trudniej przemycić je do więzienia, niż same narkotyki. Najczęściej tylko niewielka liczba igieł krąży wśród dużej populacji więźniów przyjmujących narkotyki w iniekcjach. Często 15 - 20 osób używa tego samego sprzętu do iniekcji [12].

Kontakty seksualne są na ogół uważane za mniej znaczący czynnik ryzyka zakażenia HIV, niż używanie wspólnego sprzętu do iniekcji w więzieniach. Niemniej jednak mają one miejsce i narażają osadzonych na zakażenie HIV.

Ryzykowne zachowania połączone z brakiem dostępu do środków profilaktycznych w wielu więzieniach mogą prowadzić do bardzo szybkiego rozprzestrzeniania się zakażeń HIV. Niektóre kraje wcześniej zdały sobie z tego sprawę. w Tajlandii pierwszy wybuch epidemii HIV miał miejsce w więzieniach w Bangkoku w 1988r. właśnie wśród IDU. w sześciu tajskich badaniach wykazano, iż odbycie kary pozbawienia wolności w znaczny sposób wiązało się z zakażeniem HIV [13]. Wybuchy zakażeń HIV w więzieniach zostały udokumentowane również w innych krajach [14], między innymi w Szkocji [15], Australii [16], Rosji [17] oraz na Litwie [18].

Epidemia kar pozbawienia wolności

Duży wzrost populacji więziennych zbiegł się w czasie z epidemią HIV. w 2003r. specjaliści szacowali, iż w więzieniach na całym świecie przebywało 8,75 mln ludzi, przy czym ponad połowa z nich w Stanach Zjednoczonych, Chinach i Rosji [19]. w wielu częściach świata bezprecedensowy wzrost populacji osób osadzonych w więzieniach spowodowany jest zaostrzeniem prawa związanego z narkotykami, który jest próbą dążenia do zmniejszenia dostaw i używania nielegalnych substancji odurzających. w samych Stanach Zjednoczonych populacja osadzonych wzrosła w latach 1980-1995 o 239%, zaś liczba skazanych w związku z narkotykami przyczyniła się do tego wzrostu o 30 do 60% [20].

Duża liczba więźniów skazanych za przestępstwa związane z narkotykami spowodowała, iż charakterystyka demograficzna i epidemiologiczna populacji więziennych w wielu krajach różni się znacznie od obserwowanej dwie dekady wcześniej. Zgodnie z naturą przestępstw, za które zostali skazani, więźniowie często uzależnieni są od narkotyków, wykazują zaburzenia psychiczne, chorują na choroby zakaźne, są też zakażeni HIV [21]. w większości krajów, poza tymi, w których epidemia rozprzestrzeniła się głównie poprzez kontakty heteroseksualne, prewalencja HIV w więzieniach ściśle wiąże się z odsetkiem zakażeń wśród IDU poza murami więziennymi oraz z odsetkiem więźniów skazanych za przestępstwa związane z narkotykami.

Uwięzienie jest częstym zdarzeniem w życiu wielu IDU. w narodowych badaniach prowadzonych w Stanach Zjednoczonych wykazano, że około 80% osób z 25 000 przyjmujących narkotyki w iniekcjach było kiedyś w więzieniu [22]. w badaniu 12 miast, przeprowadzonym przez WHO, dotyczącym ryzykownych zachowań wśród IDU, od 60 do 90% respondentów zgłaszało przynajmniej jeden pobyt w więzieniu w okresie przyjmowania nar-

kotyków w iniekcjach, większość z nich – pobyty wielokrotne [23]. Decydując się na masowe umieszczanie w więzieniach IDU, państwa wprowadziły de facto politykę pozbawiania wolności coraz większej liczby osób zakażonych HIV [24], na przykład w 1997r. w Stanach Zjednoczonych każdego dnia przebywało w więzieniach ponad 35 000 osadzonych zakażonych HIV. w tym samym roku ponad 150 000 osób wychodzących na wolność było zakażonych HIV. Według danych szacunkowych w 1997r. 20 –26% wszystkich osób żyjących z HIV (oraz 29 – 43% wszystkich osób zakażonych HCV) w Stanach Zjednoczonych przebywało w zakładach karnych [25]. w Rosji ostatnio na wolność wychodzi około 300 000 więźniów rocznie, w tym wielu zakażonych HIV, HCV i/lub gruźlicą [26]. Według raportu z 1997r. w Irlandii średnia roczna liczba osadzonych wynosiła około 2 200 osób, około 10 000 więźniów wchodziło i opuszczało co roku system penitencjarny, odbywając kary trwające średnio od 3 do 4 miesięcy. w Irlandii spośród, jak się szacuje, 1 600 osób żyjących z HIV, od 300 do 500 przebywało w więzieniach [27].

Wielu więźniów odbywa krótkie kary, często dochodzi do recydywy. w konsekwencji, osoby żyjące z HIV (oraz osoby szczególnie narażone na zakażenie) często poruszają się pomiędzy więzieniem a swoim miejscem pobytu na wolności, przy czym często w ciągu kilku lat trafiają ponownie do więzienia. Wysoki stopień mobilności między więzieniami a społeczeństwem oznacza, że choroby zakaźne i związane z nimi infekcje nabyte lub ulegające zaostrzeniu w placówkach penitencjarnych przenoszone są poza ich mury. Kiedy osoby żyjące z HIV i HCV (i/lub gruźlicą) wychodzą na wolność, problemy zdrowotne więźniów stają się także problemami zdrowotnymi społeczeństwa.

Wyzwania dla więziennej opieki zdrowotnej

Fakt, że nawet jedna czwarta populacji osób żyjących z HIV miała kontakt z więzieniem stanowi ogromne wyzwanie, ale jednocześnie wielką szansę na zapewnienie im opieki, leczenia oraz pomocy, w tym również terapii ARV. Ośrodki penitencjarne są jednymi z głównych miejsc kontaktu z milionami osób żyjących z HIV lub szczególnie narażonych na zakażenie, które na wolności pozostają często poza zasięgiem systemu opieki zdrowotnej [28]. w większości krajów populacje będące w mniejszości, licznie reprezentowane w populacji osadzonych, są często najbardziej dotknięte przez HIV i mają nieproporcjonalnie mniejszy dostęp do opieki zdrowotnej na wolności [29]. Dlatego dla wielu więźniów osadzenie może stać się jedną z niewielu okazji do otrzymania niezbędnej opieki zdrowotnej i poradnictwa. Według Bobrika:

Odpowiednio zorganizowana służba zdrowia w zakładach karnych może w dłuższej perspektywie przysłużyć się społeczeństwu poprzez oferowanie opieki medycznej i promocji zdrowia, diagnostyki i leczenia wielu przypadków gruźlicy i zakażeń przenoszonych drogą płciową, zapewnienie szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B oraz poradnictwo w kierunku HIV, a także kierowanie osa-

dzonych do ośrodków opieki zdrowotnej po opuszczeniu więzienia oraz wspieranie ich w procesie resocjalizacji. Okres pozbawienia wolności powinien wpływać pozytywnie zarówno na zdrowie jednostki, jak i całego społeczeństwa [30].

Choć taka możliwość istnieje, to jednak zapewnienie dobrej opieki, leczenia i wsparcia w więzieniach stanowi duże wyzwanie. w wielu krajach największym problemem jest brak środków finansowych przeznaczanych na opiekę medyczną w więzieniach, a także na systemy penitencjarne. w niewielu przypadkach, gdy w więzieniach istnieje właściwa opieka zdrowotna, to koszty z nią związane często są kwestionowane, a próby ich obniżenia prowadzą do pogorszenia jakości opieki [31].

Problemy pogłębiają złe czy wręcz godne pożałowania warunki, w jakich żyje większość więźniów na świecie. Najczęstszą przyczyną śmierci w więzieniach są choroby. Międzynarodowe organizacje pozarządowe takie, jak Amnesty International, Human Rights Watch i inne regionalne instytucje nadzorujące przestrzeganie praw człowieka systematycznie badają oraz dokumentują warunki bytowe osadzonych, w tym znęcanie się władz więziennych nad osadzonymi. Większość organizacji ocenia, że przeludnienie więzień stanowi główny problem wpływający na poziom stresu, słabe warunki higieniczne oraz ograniczenia prywatności [32]. Human Rights Watch tak podsumowuje warunki istniejące w ośrodkach penitencjarnych:

Warunki zatrzymania różnią się znacznie w poszczególnych krajach oraz w poszczególnych ośrodkach, jednak w większości panujące standardy są szokująco niskie. Więzienia i areszty nawet w państwach najbogatszych i najbardziej rozwiniętych są przeludnione, ich infrastruktura fizyczna rozpada się, brakuje opieki medycznej, dochodzi do nadużyć i korupcji ze strony strażników, a także do przemocy wśród więźniów. Ponieważ opinia publiczna skupia się bardziej na zamykaniu przestępców, a nie warunkach w jakich przebywają, niewiele zrobiono w celu poprawy sytuacji [33].

Poza ograniczeniami finansowymi i trudnymi warunkami panującymi w więzieniach, zapewnienie odpowiedniej opieki w związku z HIV/AIDS wśród osadzonych utrudniają często ideologie i przekonania preferujące kary, a nie resocjalizację [34]. Opieka zdrowotna w zakładach karnych ma często niski status w ramach systemu penitencjarnego, którego priorytety i zasady są nierzadko sprzeczne z opieką medyczną. Po prostu „zakłady penitencjarne prowadzą działania związane z bezpieczeństwem publicznym lub egzekwowaniem prawa, a nie dotyczące zdrowia publicznego” [35]. Harding wskazuje, że

medycyna więzienna ma dziwną tożsamość – rzucona na ziemię niczyją znajduje się pomiędzy dwoma wielkimi systemami socjalnymi: opieki zdrowotnej i wymiaru sprawiedliwości. Niewygodny i zmarginalizowany status tej dyscypliny nie jest wynikiem wyborów czy orientacji osób pracujących w więziennej służbie zdrowia. Spowodowa-

ny jest naciskiem wywieranym przez politykę wymiaru sprawiedliwości — szczególnie politykę ośrodków penitencjarnych — oraz dziesiątkami lat zaniedbań ze strony „establishmentu służby zdrowia”: ministerstw zdrowia, towarzystw i wydziałów medycznych, uważających więzienia za miejsca eksterytorialne, odległe od tego, na czym koncentruje się opieka zdrowotna. do czasu epidemii AIDS Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) nie poświęciła środowisku więziennemu żadnych działań, konsultacji czy badań. Przed dziesięć laty żadne z wiodących czasopism medycznych nie poruszało niemal nigdy tematu zdrowia czy opieki medycznej w więzieniach. Niewydolna opieka zdrowotna doprowadziła do poważnych problemów zdrowia publicznego w obrębie wielu systemów penitencjarnych [36].

Międzynarodowe prawa człowieka i odpowiedzialność systemów penitencjarnych

Mimo że osadzeni utracili prawo do wolności, to zachowali inne prawa i przywileje, z wyjątkiem tych, które zostały im zabrane lub ograniczone poprzez fakt przebywania w więzieniu. Państwa zobowiązane są szczególnie do zapewnienia więźniom wysokiego poziomu opieki zdrowotnej, obejmującej zdrowie fizyczne i psychiczne, porównywalnego z opieką dostępną poza murami więzienia [37].

Niepowodzenie zapewnienia więźniom dostępu do niezbędnych środków zapobiegania i leczenia zakażenia HIV, porównywalnych z dostępnymi na wolności, stanowi – zgodnie z prawem międzynarodowym – pogwałcenie ich prawa do zdrowia. Jest także niezgodne z międzynarodowymi instrumentami dotyczącymi praw osadzonych, więziennej służby zdrowia oraz kwestii HIV/AIDS w więzieniach, w tym Podstawowych Zasad Traktowania Więźniów opracowanych przez Narody Zjednoczone [38], wytycznych WHO na temat HIV i AIDS w więzieniach [39] oraz Międzynarodowych Zaleceń dotyczących HIV/AIDS i Praw Człowieka przygotowanych przez ONZ [40].

Zgodnie z zaleceniami WHO „wszyscy więźniowie mają prawo do opieki zdrowotnej, w tym do środków profilaktycznych, takich samych, jakie są dostępne poza murami więzienia, nie powinni też podlegać dyskryminacji, szczególnie ze względu na swój status prawny czy narodowość.”

Zalecenia zawierają wyraźne rekomendacje dotyczące dostępu do opieki i wsparcia dla zakażonych HIV więźniów, w tym opieki medycznej i poradnictwa psychologicznego, leczenia, informacji o opcjach terapeutycznych, dostępu do badań klinicznych współmiernych do istniejących poza więzieniem, a także wolności od zmuszania do uczestniczenia w badaniach klinicznych oraz otrzymywania opieki medycznej po opuszczeniu placówki penitencjarnej, za ich zgodą.

Zalecenia międzynarodowe dotyczące HIV/AIDS i praw człowieka wyodrębniają następujące działania specyficzne dla jednostek penitencjarnych:

Władze więzienne powinny podjąć wszelkie niezbędne środki, w tym odpowiednie przygotowanie personelu, zapewnienie dobrze działającego nadzoru oraz właściwych środków dyscyplinarnych w celu ochrony osadzonych przed gwałtami, przemocą seksualną oraz wymuszeniami. Władze więzienne powinny zapewnić więźniom (w razie potrzeby także personelowi więziennemu) dostęp do informacji oraz szkoleń na temat zapobiegania HIV, dobrowolnego testowania połączonego z poradnictwem, środków profilaktycznych (prezerwatyw, wybielaczy⁹, czystego sprzętu do iniekcji), leczenia i opieki medycznej oraz dobrowolnego udziału w związanych z HIV badaniach klinicznych, a także zapewnić poufność i zakazać obowiązkowego testowania, segregacji lub zakazu dostępu do pomieszczeń więziennych, wprowadzić przywileje oraz programy wychodzenia na wolność osadzonych, żyjących z HIV. Należy rozważyć wcześniejsze zwolnienia z więzienia osób żyjących z AIDS [41].

Skuteczna terapia ARV w warunkach więziennych

Dostęp do opieki i leczenia w krajach rozwijających się, w tym terapii ARV oraz leczenia zakażeń oportunistycznych i innych infekcji, różni się znacznie między krajami rozwiniętymi i bogatymi a krajami przechodzącymi transformację i krajami rozwijającymi się.

W rozwiniętych, bogatych krajach prawo do opieki zdrowotnej o najwyższym możliwym do osiągnięcia standardzie (dotyczącej zdrowia fizycznego i psychicznego), zgodne z zasadą równego dostępu do opieki, oznacza, iż więźniowie powinni mieć dostęp do opieki na wysokim poziomie, w tym do konsultacji specjalistycznych, testów diagnostycznych (CD4, wiramia, oporność wirusa na leki) oraz pełnego zestawu leków ARV zarejestrowanych w danym kraju.

Skojarzona terapia antyretrowirusowa, a w szczególności HAART, dała pozytywne rezultaty zarówno w rozwiniętych krajach, jak i w „trudnych” regionach takich, jak kraje rozwijające się [42] i w „trudnych” populacjach osób żyjących z HIV, takich jak IDU [43]. w tym kontekście i w tych grupach skojarzona terapia ARV okazała się skuteczna, powodując maksymalne i trwałe obniżenie wiramii, odtworzenie i zachowanie funkcji układu immunologicznego, poprawę jakości życia oraz zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności związanych z zakażeniem HIV [44]. Jeśli ludzie żyjący z HIV nie będą leczeni, większość z nich zapadnie na choroby związane z HIV, w następstwie czego umrą. Jeśli dostaną leki ARV, będą mogli żyć zachowując stosunkowo dobry stan zdrowia przez wiele lat. Kolejne akapity dostarczą więcej informacji o terapii ARV w ośrodkach penitencjarnych w krajach rozwiniętych, przechodzących zmianę ustroju politycznego oraz rozwijających się.

⁹ Wybielacze, zawierające podchloryn sodu, zalecane są w USA do płukania sprzętu do iniekcji, jeśli niemożliwe jest używanie sterylnych igieł i strzykawek do każdego podania narkotyku (przyp. tłum. DR5z).

Leczenie w więzieniach w krajach rozwiniętych

W krajach rozwiniętych wielu żyjących z HIV więźniów otrzymuje leki ARV, a wiele osób zakażonych HIV rozpoczyna leczenie właśnie w więzieniu [45]. w konsekwencji w placówkach penitencjarnych liczba zgonów związanych z AIDS uległa znacznemu zmniejszeniu. w Stanach Zjednoczonych w 1995r. 34% wszystkich zgonów w więzieniach stanowych wiązało się z AIDS [46]. Badanie przeprowadzone przed wprowadzeniem HAART pokazało, że liczba komórek CD4 u nieleczonych więźniów obniżała się szybciej, niż u osób nieleczonych, przebywających na wolności, co przypisywano stresowi związanemu z samą karą pozbawienia wolności [47]. Jednakże w latach 1995-1999 liczba zgonów z powodu AIDS w więzieniach amerykańskich uległa zmniejszeniu o ponad 75%, dzięki dostępności HAART. w 1999r. w całym kraju zmarło z przyczyn związanych z AIDS 242 więźniów (20 na 100 000 więźniów), w 1995r. –1 010 [48]. Departament Więziennictwa stanu Nowy Jork w 1990r. odnotował liczbę zgonów związanych z AIDS wynoszącą 40,7 na 10 000 osadzonych, która w 1998 r. zmalała do 6,1 na 10 000 więźniów [49]. Podobne wyniki obserwowano w innych państwach, w których terapia ARV stała się dostępną w więzieniach.

Badania podjęte w więzieniach w Stanach Zjednoczonych i w kilku innych krajach rozwiniętych pokazały, że jeśli więźniowie otrzymują opiekę medyczną i leki, wówczas dobrze reagują na terapię ARV. Springer i wsp. w badaniu retrospektywnym wykazali, że w czasie pobytu więźniów w ośrodkach penitencjarnych w stanie Connecticut u leczonych ARV przez ponad sześć miesięcy obserwowano wzrost liczby komórek CD4 oraz spadek wirēmii: 59% z nich osiągnęło niewykrywalny poziom wirēmii pod koniec odbywania kary pozbawienia wolności [50].

Przestrzeganie zaleceń związanych z przyjmowaniem leków ARV (adherencja)

Kluczowym czynnikiem pozwalającym na uzyskanie optymalnych korzyści ze stosowania leków ARV jest niezwykle dokładne przestrzeganie zaleceń związanych z ich przyjmowaniem (adherencja). Wprawdzie środowisko więzienne stwarza liczne, małe i duże, utrudnienia dla dokładnego przestrzeganiu zaleceń związanych z przyjmowaniem leków, może je także ułatwiać [51].

W większości badań wykazywano, że adherencja więźniów jest równie duża, jak osób zakażonych HIV, korzystających z podstawowej opieki medycznej przy szpitalach miejskich, uczestniczących w programach metadonowych czy badaniach populacji IDU [52]. w jednym z badań obejmujących dwa hiszpańskie więzienia wykazano nawet lepsze przestrzeganie zaleceń związanych z przyjmowaniem leków, niż poza ich murami [53].

Tak dobre przestrzeganie zaleceń jest robi wrażenie ze względu na wiele trudności instytucjonalnych, na które napotykają osadzeni. Wśród problemów najczęściej wymienianych przez więźniów znajduje się niedostępność opieki medycznej oraz zakaz lub niemożność odbycia wizyt u lekarza spowodowana karną izolacją lub przeniesieniem do innego więzienia [54]. w większości przypadków akceptacja oraz dokładność przestrzegania zaleceń związa-

nych z terapią ARV przez osadzonych zależą od różnych czynników. Akceptacja terapii przez więźniów wiązała się z zaufaniem do lekarza i z zaufaniem do leków ARV. Mniej dokładne przestrzeganie zaleceń związanych z leczeniem wiązało się zwykle ze skutkami ubocznymi, izolacją społeczną i skomplikowanym schematem terapeutycznym [55]. w jednym z badań izolacja społeczna wiązała się z dwunastokrotnie wyższym ryzykiem nieprzestrzegania zaleceń, zaś każdy element komplikujący schemat terapeutyczny zwiększał to ryzyko trzykrotnie [56]. w innym badaniu, przeprowadzonym wśród osadzonych kobiet żyjących z HIV, zarówno akceptacja, jak i przestrzeganie zaleceń związanych z terapią okazały się w znacznym stopniu wiązać z relacjami pomiędzy osadzoną a lekarzami i innymi osadzonymi kobietami [57].

Sposoby wydawania leków

Sposób prowadzenia terapii ARV może w znaczący sposób wpłynąć na adherencję. Niektóre jednostki opieki zdrowotnej w zakładach karnych wydają leki ARV pod bezpośrednim nadzorem (DOT). Wymaganie ścisłego przestrzegania zaleceń związanych z przyjmowaniem leków w celu utrzymania niskiego poziomu wirerii (ponad 95% leków przyjętych dokładnie [58]) może usprawiedliwić DOT. Alternatywnymi rozwiązaniami są zmodyfikowana DOT, w ramach której pacjenci dawkę poranną przyjmują w obecności personelu, a pozostałe sami oraz „przechowywanie u siebie” (ang. “keep on person” – KOP), kiedy pacjenci przechowują leki w celi (gdy nie jest potrzebna lodówka) i przyjmują je samodzielnie [59]. Możliwy jest wybór każdej z tych strategii, czasem stosowane są jednocześnie w tej samej placówce, w zależności od pacjentów. Pontali opisuje dokładnie zalety i wady każdej z metod [60]. Wyniki dotychczasowych badań różnią się między sobą i nie dostarczają dowodów, która metoda jest najlepsza.

W badaniach włoskich, porównujących DOT ze zmodyfikowaną DOT wykazano, że w grupie DOT pacjenci osiąkali znamienne lepsze wyniki wirusologiczne i immunologiczne [61]. Fischl i wsp. przedstawili również wyniki dokumentujące skuteczność DOT. w ramach tego samego badania prowadzonego przez AIDS Clinical Trials Group dokonano porównania wyników wirusologicznych zakażonych HIV więźniów i osób żyjących z HIV na wolności, przyjmujących trzy lub czteroskładnikowe zestawy leków. w 80. tygodniu badania u 95% więźniów otrzymujących leki w ramach DOT wiremia była niższa od 400 kopii/ml, a tylko u 75% osób przebywających na wolności, mimo iż to więźniowie mieli niższą wyjściową liczbę komórek CD4 oraz wyższy poziom HIV RNA [62]. Nie jest jednak jasne, czy w tym badaniu obserwacyjnym właśnie DOT wpłynął na różnice efektów wirusologicznych, czy też osoby przebywające w więzieniach przestrzegały lepiej zaleceń związanych z przyjmowaniem leków z innych przyczyn, którymi mogło być leczenie zaburzeń psychicznych czy rzadsze przyjmowanie narkotyków [63]. w innym badaniu obserwacyjnym, prowadzonym w więzieniu, Wohl i wsp. wykazali, że nie było znaczących różnic w adherencji – mierzonej przy pomocy opakowań MEMS – między samodzielnym przyjmowaniem leków a DOT [64]. Altice i wsp. również wykazali, że stopień przestrzegania zaleceń związanych z

terapią był podobny u pacjentów samodzielnie przyjmujących leki (85%) oraz u leczonych DOT (82%), [65].

Poufność

Oczekiwanie w długich kolejkach na otrzymanie leków w ramach DOT może zniechęcić niektórych więźniów do rozpoczęcia lub kontynuowania terapii. Osadzeni mogą się obawiać naznaczenia, gdy widywani są w kolejce po leki kilka razy dziennie, tak więc DOT może wiązać się ze złamaniem poufności [66]. Altice i wsp. relacjonowali, że znaczna liczba uczestników ich badania czuła się odizolowana społecznie z powodu zakażenia HIV, a wielu ukrywało swój status serologiczny przed współwięźniami [67]. Wohl i wsp. odnotowali, że 68% uczestników odpowiedziało, iż woleliby samodzielnie przyjmować leki, niż otrzymywać je w ramach DOT. Częste stanie w kolejce, które narażało poufność na szwank stanowiło największą obawę tych więźniów [68].

Ciągłość opieki

Zarówno Wood i wsp. [69], jak i Palepu [70] oraz Stephenson i wsp. [71] wykazali, że wyjście na wolność często wiąże się z przerwą w opiece i leczeniu, co negatywnie wpływa na wyniki wirusologiczne i immunologiczne. Springer i wsp. udokumentowali skuteczność terapii ARV wśród seropozytywnych więźniów, ale osoby trafiające do więzienia ponownie miały zwykle wyższą wiramię i niższą średnio o 80/ μ l liczbę limfocytów CD4 [72]. Wyjście z więzienia może się wiązać z powrotem do narkotyków, przerwaniem terapii, czy nawet niekontrolowanymi zaburzeniami psychicznymi. Poprawa stanu zdrowia osiągnięta podczas odbywania kary pozbawienia wolności zniknęła u osób ponownie trafiających do więzienia, co podkreśla konieczność leczenia zakażonych HIV po wyjściu na wolność [73].

Byli więźniowie po powrocie do społeczeństwa stawiają czoła wielu wyzwaniom, dlatego tak ważna jest dalsza pomoc, szczególnie dla osób przyjmujących narkotyki wcześniej lub obecnie. Dla więźniów żyjących z HIV te wyzwania mogą być znaczącą przeszkodą w kontynuowaniu opieki zdrowotnej. Ponieważ w większości przypadków pobyt w więzieniu jest tymczasowy, sposobem na utrzymanie dobrego stanu zdrowia osiągniętego w więzieniu jest staranne planowanie momentu wyjścia na wolność, co wymaga wszechstronnego podejścia [74]. Skuteczne planowanie dotyczy takich kwestii, jak praca, leczenie uzależnienia od narkotyków, rozpoznanie i leczenie zaburzeń psychicznych, omówienie wizyt u lekarza związanych z HIV i innymi problemami zdrowotnymi oraz pomoc w zapewnieniu dachu nad głową. Dobre planowanie może też pomóc byłym więźniom w przestrzeganiu zaleceń związanych z lekami ARV poprzez pomoc mającą na celu stabilizację socjalną, zapewnienie transportu oraz opieki nad dzieckiem [75]. na Rhode Island programy zajmujące się odpowiednim planowaniem wyjścia na wolność, które rozpoczynano na długo przed opuszczeniem więzienia przez osadzonego, zmniejszyły w ciągu dwunastu miesięcy odsetek recydywy wśród kobiet zakażonych HIV z 39% do 17% [76], a w badaniach prowadzonych w więzieniu w Massachusetts w ciągu dwóch lat odsetek ten zmniejszył się z 72% do 49% [77]. Domyślano się, że wyniki te przypisać można dalszej opiece oraz regularnej kontynu-

acji leczenia ARV [78]. Wstępne doświadczenia wskazują, że powiązanie opieki w więzieniach i poza nimi jest możliwe, a także niezwykle istotne dla ciągłości opieki nad pacjentami żyjącymi z HIV [79]. Planowanie momentu wyjścia na wolność oraz umożliwienie dalszej opieki zdrowotnej nie tylko zapewnia jej ciągłość, ale także ułatwia wtórne działania profilaktyczne [80].

Znaczenie ciągłości leczenia po opuszczeniu więzienia podkreśla też istotność utrzymania jego ciągłości podczas przemieszczania się osadzonych w obrębie systemu penitencjarnego. Przenoszenie więźniów z jednego więzienia do drugiego czy stawianie się na rozprawę może utrudniać koordynację opieki medycznej oraz dostarczania leków we właściwym czasie [81].

Inne schorzenia

Wiele osób żyjących z HIV w więzieniach jest też także zakażonych HCV, a wielu seropozytywnych więźniów jest już zakażonych prątkami gruźlicy, zakaża innych lub nabywa infekcję.

Kilka niedawnych badań pokazało, że leczenie HCV jest możliwe i może być skuteczne w populacjach przebywających w jednostkach penitencjarnych [82], (więcej informacji na temat leczenia współzakażenia HIV i wirusowego zapalenia wątroby znajduje się w rozdziale 5 i 6);

Gruźlica stanowi poważne zagrożenie dla więźniów żyjących z HIV. Zakażenie HIV jest najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na gruźlicę, zaś gruźlica – główną przyczyną śmierci osób żyjących z HIV. Istnieją dowody, że gruźlica może przyspieszać namnażanie wirusa HIV. Według szacunków, gruźlica występuje w więzieniach 100 razy częściej, niż poza nimi. Złe warunki bytowe, w tym przeludnienie, słaba wentylacja oraz nieodpowiednie żywienie wpływają negatywnie na próby przeciwdziałania występowaniu gruźlicy w więzieniach. Co więcej, w więzieniach w różnych geograficznie miejscach, od Tajlandii poprzez Nowy Jork po Rosję, odnotowano więcej przypadków gruźlicy odpornej na leczenie w porównaniu z populacją ogólną [83], (więcej informacji na temat leczenia współzakażenia HIV i gruźlicą znajduje się w rozdziale 7).

Leczenie ARV więźniów w krajach rozwijających się i krajach będących w trakcie transformacji: czas na działanie

W krajach będących w trakcie transformacji i krajach rozwijających się sprawdzana jest, w ramach kampanii WHO 3 X 5, zgoda na zasadę równości opieki w społeczeństwie i w więzieniach, jak również gotowość rządów do finansowego wspierania tej zasady. Jak dotąd niewiele jest informacji o tym, co zrobiono, aby systemy penitencjarne stanowiły integralną część tych działań, nie opublikowano też wyników badań, czy chociażby wytycznych odnoszących się do tej kwestii. w grudniu 2005r. w czasopiśmie British Medical Journal opisano

przypadek skazanego za morderstwo, chorego na AIDS południowoafrykańskiego więźnia, który uzyskał prawo do śmierci w domu, ze swoją rodziną. w artykule wspomniano, że więźniów nie otrzymywał leków ARV, „mimo że leczenie to powinno być dostępne w więzieniach tego kraju.” Liczba zgonów wśród południowoafrykańskich więźniów z „przyczyn naturalnych” znacznie wzrosła, a większość z nich powoduje AIDS [84]. Pomimo wcześniejszej decyzji sądu na temat zapewnienia osadzonym dostępu do leczenia ARV, nie wiadomo, ilu z nich otrzymuje leki [85]. Departament Służby Więziennej Południowej Afryki, na wniosek skazanych, poddaje obecnie rewizji strategię dotyczącą HIV/AIDS, w wyniku czego oznajmiono, iż więźniowie będą uczestniczyli w procesie wdrażania terapii ARV w poszczególnych prowincjach. Departament przyznał, że stoi przed licznymi wyzwaniem, jakimi są zwiększająca się prevalencja HIV w więzieniach, rosnące powikłania leczenia gruźlicy, zapewnienie bezpieczeństwa osadzonym otrzymującym leki ARV oraz przeprowadzanie kontroli w ośrodkach leczenia działających w środowiskach osób zakażonych, pomagających im w przyjmowaniu leków, a także zapewnienie dostępu do leczenia po wyjściu na wolność. w komentarzu stwierdzono, że departament musi niezwłocznie zapewnić dostęp do leczenia ARV ze względu na negatywne konsekwencje zarówno dla pacjentów, jak i dla zdrowia publicznego spowodowane przez przerwanie lub zakończenie leczenia [86]. w marcu 2006r. ponad 200 zakażonych HIV więźniów zakończyło dwudniową głodówkę po tym, jak władze zgodziły się na ich żądania dotyczące leczenia [87]. w analizie dotyczącej Zambii z grudnia 2005r., Simooya i Sanjobo zauważają, że „życie z HIV/AIDS, jak i z innymi chorobami przewlekłymi w więzieniach stanowi wciąż podwójny wyrok dla więźniów w wielu częściach świata” [88]. Autorzy wskazują, że niewielu krajom udaje się zapewnić równy dostęp do opieki zdrowotnej. Tylko w 2004r. w zambijskich więzieniach z powodu chorób związanych z AIDS zmarło 449 osadzonych, a tylko kilku więźniów żyjących z HIV lub AIDS otrzymywało leki ARV — pomimo faktu, że w ostatnich latach udało się Zambii znacznie zwiększyć dostęp do leczenia [89]. w podsumowaniu Simooya i Sanjobo napisali:

Biorąc pod uwagę istniejącą sytuację, niezbędne jest pilne przeprowadzenie zdecydowanej kampanii na rzecz poprawy poziomu opieki zdrowotnej oraz warunków bytowych w więzieniach Zambii i innych krajów dotkniętych pandemią AIDS. Opieka powinna być taka sama, jak oferowana poza murami więziennymi, powinna zawierać poradnictwo, jak również dostęp do leczenia ARV. Na całym świecie osoby z HIV/AIDS żyją teraz dłużej, znacznie wyższa jest jakość ich życia, a przebywający w więzieniach nie muszą cierpieć z powodu zakażenia, którego leczenie jest już dobrane. Nie istnieje żadne prawne, medyczne czy moralne usprawiedliwienie, by HIV/AIDS w więzieniach był nadal wyrokiem podwójnym.

Niektóre systemy więzienne w Europie Wschodniej i byłym Związku Radzieckim rozpoczynają niewielkie programy lecznicze lub szkolenia więziennej służby zdrowia dla przygotowy-

wania takich programów. Niemniej jednak, w porównaniu z realnymi potrzebami, dzieje się niewiele. Na przykład według szacunków Bobrika z 2004r. uważano, że jedynie 2 - 3% więźniów zakażonych HIV lub chorych na AIDS (tj. około 1 000 osób) w Federacji Rosyjskiej miało wskazania kliniczne do rozpoczęcia leczenia ARV [90]. Ale w ciągu pięciu lat takiego leczenia będzie potrzebowało już około 70% więźniów z HIV/AIDS (25 000 osób). Zapewnienie stabilnych programów leczenia zakażenia HIV, zintegrowanych lub przynajmniej powiązanych z ogólnymi programami leczenia HIV w Rosji, skutecznie spełniające potrzeby rosnącej liczby więźniów żyjących z HIV/AIDS, będzie stanowiło ogromne wyzwanie.

Wnioski i zalecenia

1. Więzienia muszą zapewnić osadzonym opiekę, wsparcie oraz leczenie na takim samym poziomie, jak osobom żyjącym z HIV/AIDS na wolności, w tym nieprzerwaną HAART.

Wprowadzenie skojarzonej terapii antyretrowirusowej spowodowało znaczne zmniejszenie śmiertelności związanej z HIV i AIDS w krajach świata, w których leczenie ARV stało się dostępne. W tych krajach odnotowano też zmniejszenie śmiertelności wśród osadzonych w więzieniach. Zapewnienie dostępu do terapii ARV osobom jej potrzebującym, przebywającym w więzieniach jest wyzwaniem, którego podjęcie jest konieczne i jest też wykonalne. Badania wykazały, że otrzymując opiekę medyczną i leki, osadzeni dobrze reagują na terapię ARV. Wskaźniki dotyczące adherencji są w więzieniach równie wysokie – lub wyższe – jak u pacjentów przebywających na wolności, ale poprawa stanu zdrowia podczas odbywania kary pozbawienia wolności może zostać zaprzepaszczona, jeśli moment wyjścia na wolność nie zostanie starannie zaplanowany i nie zostanie zapewniona opieka zdrowotna po opuszczeniu więzienia.

2. Wzrasta dostępność terapii ARV w krajach rozwijających się i w krajach w trakcie transformacji, dlatego niezwykle ważnym jest zapewnienie jej również w więzieniach. Zapewnienie ciągłości opieki przy przejściu ze społeczności do więzienia i z powrotem, jak też kontynuowanie jej w systemie więziennym jest podstawowym elementem działań mających na celu poprawę skuteczności leczenia. Działania te muszą być prowadzone na poziomie międzynarodowym, narodowym, regionalnym i lokalnym.

Poziom międzynarodowy

Na poziomie międzynarodowym, inicjatywy dotyczące dostępności do leczenia zarówno WHO, jak i innych organizacji, muszą uwzględniać elementy specyficzne dla ośrodków penitencjarnych oraz zapewnić włączenie systemów więziennych do działań w zakresie pomocy technicznej. Inicjatywy te muszą także gromadzić oraz publikować dane o dostępie i zasięgu leczenia w więzieniach, podkreślać, rozwijać i rozpowszechniać dobre i najlepsze

praktyki, zwracać uwagę decydentów i sponsorów na kwestie zdrowia publicznego i praw człowieka implikacje niewystarczającego dostępu do leczenia w więzieniach. Globalny Fundusz i międzynarodowi sponsorzy muszą zostać uwrażliwieni na kwestię HIV/AIDS w więzieniach, należy też uruchomić środki na inicjatywy w zakresie HIV/AIDS, w tym działania mające na celu poprawę opieki zdrowotnej w więzieniach oraz ogólne warunki wpływające na zdrowie osadzonych.

Poziom krajowy

Na poziomie krajowym konieczne są następujące kroki: (1) departamenty odpowiedzialne za więziennictwo muszą uczestniczyć w krajowych komitetach koordynujących działania dotyczące HIV/AIDS, a kwestie związane z więziennictwem powinny znaleźć się w uzgodnionych strategiach dotyczących HIV/AIDS oraz w ogólnokrajowych systemach monitoringu i ewaluacji; (2) departamenty odpowiedzialne za więziennictwo powinny angażować się we wszystkie aspekty związane z poprawą dostępności leczenia, od wniosków o dofinansowanie (w celu zapewnienia środków dla jednostek penitencjarnych), po tworzenie, wdrażanie oraz monitoring i ewaluację programów leczenia; (3) ministerstwa odpowiedzialne za zdrowie oraz ministerstwa odpowiedzialne za system więzienny powinny za sobą blisko współpracować, uznając iż zdrowie więźniów jest zdrowiem publicznym; alternatywą jest przekazanie przez rządy odpowiedzialności za służbę zdrowia w więzieniach tym samym ministerstwom, departamentom i agendum, które zajmują się opieką zdrowotną ogółu społeczeństwa (patrz niżej); (4) należy tworzyć zalecenia zezwalające osobom z HIV lub AIDS na posiadanie swoich leków lub umożliwiające ich dostarczanie w czasie aresztowania, pobytu w więzieniu oraz wówczas, gdy są przenoszone do innych ośrodków penitencjarnych lub na rozprawę sądową. Policja i personel zakładów karnych powinni być edukowani o ogromnym znaczeniu ciągłości leczenia.

Poziom regionalny i lokalny

Więzienia na poziomie regionalnym i lokalnym powinny tworzyć partnerstwa z przychodniami, szpitalami, uniwersytetami i organizacjami pozarządowymi (w tym organizacjami zrzeszającymi osoby żyjące z HIV lub AIDS) w celu zapewnienia osadzonym opieki zdrowotnej i innych świadczeń oraz tworzenia raczej zintegrowanych, a nie równoległych, programów opieki i leczenia.

3. Udostępnienie terapii substytucyjnej w więzieniach i uznanie jej rosnącego znaczenia w ułatwianiu terapii antyretrowirusowej IDU.

W wielu krajach duży odsetek osób wymagających leczenia antyretrowirusowego to IDU. Dostęp do terapii substytucyjnej często umożliwia im rozpoczęcie leczenia ARV. Terapia substytucyjna pozwala osobie uzależnionej od opiatów na ustabilizowanie trybu życia oraz uniknięcie czy poradzenie sobie z wieloma komplikacjami, jakie niesie ze sobą przyjmowanie narkotyków iniekcjach, jest więc niezwykle ważnym elementem strategii mających na celu utrzymanie tych osób w terapii [91]. Przyczynia się do zwiększenia liczby miejsc,

w których możliwe jest rozpoczęcie terapii ARV, poprawia adherencję i zwiększa dostęp do leczenia [92]. Tam, gdzie terapia zastępcza dostępna jest na wolności, powinna być również w więzieniach, aby osoby otrzymujące terapię zastępczą oraz terapię lekami ARV mogły kontynuować je bez przeszkód.

4. w celu zwiększenia dostępu do opieki i leczenia, w tym ARV, systemy więzienne powinny rozszerzać dostęp do testów w kierunku HIV, a szczególnie:

- oferować osadzonym testowanie w kierunku HIV na początku kary pozbawienia wolności oraz rutynowo w trakcie jej trwania, by mogli korzystać z prawa do poznania swojego statusu serologicznego oraz by ci, których wynik testu jest pozytywny, mogli otrzymać opiekę medyczną, leczenie (w tym terapię ARV) oraz wsparcie;
- zapewnić testowanie w kierunku HIV oparte wyłącznie na zasadzie dobrowolności, z udzielaniem świadomej zgody przez wszystkich poddających się badaniu oraz dostępem do poradnictwa przed i po teście;
- połączyć testowanie w kierunku HIV i poradnictwo z dostępem do opieki, leczenia oraz wsparcia dla osób otrzymujących pozytywny wynik. Testowanie i poradnictwo powinny być także elementem całościowych programów dotyczących HIV/AIDS, obejmujących dostęp do profilaktyki.

Istnieją dowody, że w ramach programów, w których rutynowo oferuje się testy w kierunku HIV na początku kary pozbawienia wolności, duża liczba więźniów wyraża na nie zgodę [93], szczególnie, gdy są one częścią całościowych programów opieki zdrowotnej i leczenia więźniów zakażonych HIV, wyniki testów są poufne, zaś dobrowolnie ujawniający swój status serologiczny nie spotykają się z dyskryminacją czy przemocą [94]. w przeciwieństwie do takich programów strategia obowiązkowego testowania i segregacji więźniów hamuje wszelkie pozytywne zmiany [95]. HIV nie przenosi się poprzez przypadkowe kontakty (jak na przykład czynna gruźlica), dlatego nie są potrzebne obowiązkowe testy i segregacja osób żyjących z HIV w więzieniach z punktu widzenia zdrowia publicznego. Co więcej, obowiązkowe testy i segregacja mogą mieć negatywne konsekwencje zdrowotne dla więźniów poddawanych takim praktykom. w Stanach Zjednoczonych segregacja zakażonych HIV osadzonych w więzieniu w Południowej Karolinie wpłynęła na wybuch gruźlicy – u 71% osadzonych przebywających w tym samym miejscu wykazano konwersję tuberkulinowego testu skórnoego lub rozpoznano gruźlicę. Trzydziestu jeden więźniów i jeden student medycyny przebywający w tamtejszym szpitalu zachorowało na czynną gruźlicę [96].

5. Potrzeby zdrowotne więźniów muszą być odpowiednio finansowane, a obecny model późnego reagowania musi się zmienić w system zapobiegania.

Już w 1992 roku dokument wydany wspólnie przez American College of Physicians, National Commission on Correctional Health Care oraz stowarzyszenie American Correctional Health Services Association mówił o „kryzysie opieki zdrowotnej w zakładach karnych.” Dokument pokazywał, w jaki sposób uwięzienie dużej liczby osób uzależnionych od nar-

kotyków, wśród nich wielu żyjących z HIV lub AIDS, pogłębiło istniejące problemy z zapewnieniem opieki zdrowotnej w ośrodkach penitencjarnych. Zalecał, między innymi, aby budżet opieki zdrowotnej w więzieniach odzwierciedlał rosnące potrzeby populacji osadzonych; aby opieka zdrowotna w zakładach karnych stanowiła integralną część sektora zdrowia publicznego oraz aby opieka w więzieniach zmieniła obecny model późnego reagowania w system prewencyjny, w którym ważne jest wczesne wykrywanie i leczenie choroby, promocja zdrowia oraz profilaktyka [97]. Rekomendacje te są zgodne z wynikami uzyskanymi z niedawno przeprowadzonego badania dotyczącego opieki zdrowotnej w federalnych więzieniach w Kanadzie. Przyznano, że istnieje potrzeba wprowadzenia infrastruktury zdrowia publicznego, aby w więzieniach możliwe było spełnianie podstawowych zadań, jakie ma przed sobą zdrowie publiczne, poprzez stopniowe wdrażanie metod pozwalających na ocenę, ochronę i promocję zdrowia osadzonych, skuteczny nadzór nad chorobami zakaźnymi i przewlekłymi, koordynowanie działań mających na celu zapobieganie chorobom i urazom oraz ewaluację skuteczności, dostępności i jakości usług zdrowotnych. Na zakończenie stwierdzono, że „zajęcie się potrzebami zdrowotnymi [więźniów] przyczyni się do ich resocjalizacji i udanej reintegracji społecznej”, [98].

6. Wskazane jest rozważenie pozytywnego wpływu przekazania nadzoru nad opieką zdrowotną w więzieniach autorytetom zajmującym się zdrowiem publicznym

W większości systemów więziennych na świecie opieka zdrowotna leży w gestii tych samych ministerstw czy departamentów, które odpowiadają za zarządzanie ośrodkami penitencjarnymi, a nie ministerstw odpowiedzialnych za opiekę zdrowotną. Więzienia nie powstawały – i nie są zwykle odpowiednio wyposażone – z myślą o opiece nad osadzonymi, którzy cierpią na przewlekłe, potencjalnie śmiertelne choroby, takie jak HIV/AIDS, wirusowe zapalenia wątroby czy gruźlica. Nie mają wystarczającej liczby odpowiednio przeszkolonego personelu ani właściwego wyposażenia, aby zapewnić dobrą opiekę pacjentom z takimi schorzeniami. Autorytet i wpływ władz więziennych może stać w sprzeczności z obowiązkami etycznymi pracowników służby zdrowia. w sytuacjach, gdy pracownicy więziennej służby zdrowia chcą spełnić swój etyczny obowiązek i zapewnić odpowiednią opiekę zdrowotną, często uniemożliwiają im to władze więzienia i strażnicy. Zaufanie jest podstawą budowy skutecznych, etycznych relacji pomiędzy pacjentem a lekarzem. Gdy więzienna służba zdrowia podlega administracji więzienia, trudno o zaufanie osadzonych do ich lekarzy. Ten brak zaufania przyczynia się do niedostatecznej opieki zdrowotnej w więzieniach [99].

Doświadczenia pochodzące z różnorodnych systemów więziennych pokazały, iż opieka zdrowotna w jednostkach penitencjarnych może być świadczona skuteczniej przez władze publiczne odpowiadające za służbę zdrowia, niż przez zarządy więzień. Jest to korzystne dlatego, że wzmacnia powiązania pomiędzy zdrowiem na zewnątrz i wewnątrz więzień [100]. Norwegia była jednym z pierwszych krajów, który wprowadził taką zmianę w administracji więziennej służby zdrowia, a Francja osiągnęła dobre wyniki po przeniesieniu w 1994r.

więziennej opieki medycznej pod nadzór ministerstwa zdrowia oraz stworzeniu powiązań pomiędzy wszystkimi więzieniami i szpitalami publicznymi [101].

7. Systemy więzienne, tworząc i wdrażając programy lecznicze i opiekuńcze, powinny zwracać szczególną uwagę na informacje i świadczenia uwzględniające potrzeby osadzonych w nich kobiet

Ponieważ w więzieniach przebywa mniej kobiet niż mężczyzn, opieka zdrowotna dla kobiet jest niekiedy minimalna lub gorszej jakości. Wraz z pojawieniem się HIV/AIDS powstał nowy problem dla osadzonych kobiet. Kobiety przebywające w więzieniach potrzebują takich samych środków profilaktycznych oraz takiego samego poziomu opieki, leczenia i pomocy, jak więźniowie – mężczyźni. Jednakże istnieje pilna potrzeba tworzenia inicjatyw przyznających, iż problemy kobiet, często odzwierciedlające ich słabszą pozycję społeczną i przemoc doświadczaną przez wiele z nich poza więzieniem, ulegają wzmocnieniu podczas pobytu w placówce penitencjarnej. Ochrona osadzonych kobiet przed zakażeniem HIV i zapewnienie tym, które żyją z HIV lub AIDS opieki, leczenia i wsparcia stanowi odrębne, czasem trudniejsze zadanie, niż w przypadku osadzonych mężczyzn.

8. Kwestią zasadniczą jest zmniejszenie liczby osób przebywających w więzieniach.

Kara pozbawienia wolności nie może stanowić krótko- czy długoterminowego rozwiązania problemu przyjmowania narkotyków dotyczącego zarówno jednostek, jak i populacji. Badania dowiodły, iż strach przed aresztowaniem i karami nie stanowi istotnego czynnika przy podejmowaniu decyzji o tym, czy wziąć lub sprzedawać narkotyki. Wykazały też niewielką zależność między odsetkiem osób odbywających karę pozbawienia wolności a prevalencją przyjmowania środków psychoaktywnych w poszczególnych państwach czy miastach, a także znacznie mniejszy wpływ intensyfikowania działań na ceny narkotyków, niż innych czynników rynkowych [102]. Ze względu na znaczne koszty wiążące się z karami pozbawienia wolności, używanymi jako sposób na zmniejszenie problemu narkotykowego, trudno uzasadnić strategię stawiającą na pierwszym miejscu aresztowania i wysokie kary dla osób przyjmujących środki psychoaktywne. Wiele problemów wywołanych zakażeniem HIV i przyjmowaniem narkotyków w więzieniach można zmniejszyć, gdyby powstały i stały się dostępne rozwiązania alternatywne dla pozbawienia wolności, szczególnie w sprawach dotyczących przestępstw związanych z narkotykami. Już w 1987r. WHO w oświadczeniu z pierwszych Konsultacji na Temat Zapobiegania i Kontroli AIDS w Więzieniach stwierdziło, że „rządy mogą (...) przeanalizować własne strategie dotyczące kar pozbawienia wolności, szczególnie w odniesieniu do osób nadużywających środków psychoaktywnych, w obliczu epidemii AIDS i jej wpływu na więzienia.” [103]. Fakt, że wiele rządów pominęło to zalecenie pogłębia ciągle kryzys zdrowia publicznego i wymiaru sprawiedliwości.

Ponad 1 000 pacjentów leczono lekami antyretrowirusowymi w 13 placówkach służby zdrowia przez 8 miesięcy, około 15% z nich w więzieniach.
Przez ten czas nieprzerwało leczenia około 95% osób.

Projekt GLOBUS: pierwsze kroki w leczeniu antyretrowirusowym osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach w Rosji

Alexei Bobrik, Valeria Letyagina, Natalia Vasileva¹⁰

Wprowadzenie

Pierwszy przypadek zakażenia HIV rozpoznano w Rosji w 1985r., ale sytuacja epidemiologiczna zaczęła się znacząco pogarszać od 1996r., kiedy z wielu regionów Rosji zaczęto zgłaszać duże ogniska zakażeń HIV wśród osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach. od roku 1996 do 2001 liczba nowych zakażeń rosła szybko, później rejestracja nowych przypadków uległa spowolnieniu. Wzrosty i spadki liczby zakażeń są różnie interpretowane przez analityków. Zmniejszenie częstości nowych zakażeń wiązane jest przez niektórych ze słabością systemu nadzoru i znacznym zmniejszeniem liczby sponsorowanych przez państwo testów HIV [1]. Inni twierdzą, iż rosyjska epidemia HIV osiągnęła stabilizację i rozwija się według względnie optymistycznego scenariusza [2;3]. Jeszcze inni uważają zmniejszenie częstości zakażeń za zjawisko tymczasowe, związane przede wszystkim z przejściem zakażenia w fazę drugą, charakteryzującą się przeniesieniem HIV z osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach na populację ogólną [4]. do maja 2006r. całkowita liczba zarejestrowanych oficjalnie

¹⁰ Alexei Bobrik jest szefem Projektu GLOBUS przy Open Health Institute w Moskwie (Rosja). Valeria Letyagina jest dyrektorem programu z ramienia Open Health Institute. Natalia Vasileva jest dyrektorem Open Health Institute.

przypadków przekroczyła 350 000 [5], ale aktualna liczba zakażeń wydaje się być znacznie wyższa. Zgodnie z danymi UNAIDS szacuje się, iż w Rosji żyje obecnie z HIV/AIDS około 860 000 osób – od 420 000 do 1,4 miliona [6; 7].

Szacunki dotyczące liczby śmierci związanych z HIV w Rosji w ciągu ostatnich 10 lat wahają się od 1 200 [2] do ponad 6 000 [5]. Interpretacja tych danych powinna uwzględnić fakt, iż zakażenia HIV zaczęły rozprzestrzeniać się szybko w drugiej połowie lat dziewięćdziesiątych, dlatego u większości osób zakażonych nie doszło jeszcze do rozwoju AIDS, a pełny obraz strat demograficznych i innych konsekwencji HIV/AIDS dla kraju nie jest obecnie znany.

Szacunki dotyczące liczby osób potrzebujących leczenia antyretrowirusowego w Rosji także są różne. Według danych oficjalnych do maja 2006r. nie więcej, niż 20 000 osób żyjących z HIV/AIDS miało wskazania do rozpoczęcia terapii [2]. Jednakże wielu ekspertów krajowych i zagranicznych szacuje tę liczbę na ponad 50 000. do maja 2006r. otrzymywało leki antyretrowirusowe około 5 000 osób, co oznacza, iż tylko około 10% osób potrzebujących leczenia ma do niego dostęp [5].

Reakcja Rosji na HIV/AIDS została ukształtowana przez pozostałości radzieckiego systemu służby zdrowia. Rejestracja pierwszego przypadku zakażenia HIV w Związku Radzieckim w latach osiemdziesiątych XX wieku doprowadziła do powstania osobnego, zcentralizowanego systemu ośrodków AIDS, które ponosiły wyłączną odpowiedzialność za testy w kierunku zakażenia HIV, jak i opiekę zdrowotną nad ludźmi żyjącymi z HIV/AIDS.

W wyniku tych decyzji nie zintegrowano profilaktyki i leczenia HIV z systemem podstawowej opieki zdrowotnej, co spowodowało pozostawienie pracowników tego systemu bez szkoleń i podstawowych informacji o HIV/AIDS. Ośrodki zajmujące się HIV/AIDS dotykało przez wiele lat powszechne niedofinansowanie służby zdrowia, a problemy dodatkowo zwiększała strategia finansowania masowych badań przesiewowych, a nie celowy nadzór nad grupami podwyższonego ryzyka czy edukacja, profilaktyka i leczenie. Systematyczne testowanie dużych populacji w kierunku HIV nie wychwytywało zakażeń w małych grupach wysokiego ryzyka, w których z dużym prawdopodobieństwem występowały. Ponadto zgłaszanie do centralnego rejestru nazwisk osób, których wynik okazał się dodatni spowodowało prawdopodobnie zmniejszenie dobrowolnego wykonywania testów, przyczyniła się do tego także homofobia, uprzedzenia wobec osób uzależnionych od narkotyków, stygmatyzacja osób żyjących z HIV/AIDS i ograniczona dostępność do leczenia ARV. Wszystko to powoduje, iż oficjalne dane dotyczące częstości i prevalencji zakażeń HIV, jak też potrzeb w zakresie leczenia ARV uważane są za znacząco niedoszacowane [1].

Projekt GLOBUS

Pod koniec 2004r., przy wsparciu finansowym Globalnego Funduszu do Walki z HIV/AIDS, Gruźlicą i Malarią, organizacje pozarządowe rozpoczęły program kontroli HIV/

AIDS w Rosji, pod nazwą GLOBUS. Celem programu jest stymulowanie skutecznej reakcji na HIV/AIDS w Federacji Rosyjskiej i kierowanie nią w wybranych regionach kraju. GLOBUS dąży do osiągnięcia tych celów poprzez angażowanie w profilaktykę HIV populacji ogólnej, ludzi młodych, grup szczególnie podatnych na zakażenie, zapewnianie opieki i leczenia ludziom żyjącym z HIV/AIDS oraz prowadzenie polityki promującej bardziej skuteczną walkę z epidemią. Chociaż głównym celem programu jest profilaktyka zakażeń HIV, to jednak znaczącym jego składnikiem jest leczenie, prowadzone wspólnie przez Open Health Institute (OHI) i AIDS Foundation East-West.

Największymi przeszkodami dla wprowadzenia terapii ARV były wysokie koszty leków zarejestrowanych w Rosji, brak krajowych zaleceń dotyczących terapii, znaczące różnice w praktyce klinicznej występujące między różnymi regionami kraju oraz tradycyjne niedoszacowanie i niedostateczne wykorzystanie personelu medycznego innego, niż lekarze. Kolejnym problemem była niewielka zdolność docierania państwowych ośrodków AIDS do osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach i rutynowego reagowania na ich potrzeby, takie jak leczenie chorób współtowarzyszących, rozwiązywanie problemów socjalnych oraz narastających trudności w stosowaniu się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków antyretrowirusowych. Swoistym problemem Rosji dotyczącym leczenia HIV/AIDS jest także duża częstość współzakażeń wirusami zapalenia wątroby typu B i C, a także prątkami gruźlicy.

Na podstawie dokonanej przez program pełnej oceny potrzeb w 10 regionach Rosji, [8], GLOBUS został nakierowany na poprawę dostępu do leków ARV, tworzenie warunków dla powstania trwałych programów leczenia HIV oraz stworzenie i wprowadzenie realistycznego modelu leczenia ARV osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach w Rosji.

Pierwszych kilka miesięcy działalności programu poświęconych zostało rozwojowi właściwych warunków dostaw leków ARV i negocjacji z firmami farmaceutycznymi, mającym na celu obniżenie ich cen. Powstało także specjalne oprogramowanie komputerowe, zapewniające ściśle zindywidualizowane zarządzanie lekami ARV. OHI opracowało główne dokumenty, w tym zalecenia dotyczące terapii ARV i zdefiniowało – dla programu GLOBUS – zasady leczenia HIV, gdyż nie istniały dotąd zalecenia krajowe. Ze względu na znaczną liczbę pacjentów w przeszłości przyjmujących narkotyki stworzono także program promujący dokładne stosowanie się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków antyretrowirusowych (ang. adherence), oparty na doświadczeniach programu Jumpstart z Columbia Medical Center w Nowym Jorku (USA). Dla zapewnienia podobnego podejścia do terapii, opartego na akceptowanych standardach, przeprowadzono serię szkoleń dla pracowników służby zdrowia ze wszystkich regionów, w których działa GLOBUS, z udziałem konsultantów zagranicznych.

Po powstaniu niezbędnych dokumentów i odbyciu szkoleń GLOBUS zorganizował dostawy leków i wyposażenia laboratoryjnego do regionów uczestniczących w programie, dzięki czemu pierwsi pacjenci rozpoczęli HAART. Po kilku tygodniach działalności programu leczenia doradcy zagraniczni i krajowi odwiedzili wszystkie regiony, by wspomóc

zespoły leczące w tym niezwykle istotnym stadium projektu. Ciągłe wsparcie techniczne zapewniają konsultacje telefoniczne, poczta elektroniczna, a także powtarzalne wizyty ekspertów OHI w regionach.

Projekt programu leczenia antyretrowirusowego

We wszystkich regionach, w których działa GLOBUS, leczenie prowadzone jest przez instytucje państwowe, certyfikowane zgodnie z prawem rosyjskim. w większości przypadków instytucje te są ośrodkami AIDS, w niektórych miastach – szpitale chorób zakaźnych. Wszystkie usługi medyczne w ramach programu GLOBUS świadczone są bezpłatnie. Około 80% pacjentów programu podaje w wywiadzie przyjmowanie obecnie narkotyków w iniekcjach, często wielu równocześnie (zwykle są to opioidy domowej produkcji, heroina, vint – postać metamfetaminy w iniekcjach – i alkohol). Większość pacjentów uczestniczyła w przeszłości w jakichś formach terapii uzależnień.

Mimo uczestniczenia w terapii uzależnień większość pacjentów nie była świadoma istnienia leków ARV. Miejsca, w których działa program GLOBUS, posiadają zespoły terapeutyczne zajmujące się wieloma problemami pacjentów, składające się z klinicystów, pielęgniarek, pracowników socjalnych i – w większości tych miejsc – wyszkolonych edukatorów rekrutowanych spośród osób borykających się z takimi samymi problemami. We wszystkich tych miejscach specjaliści z ośrodków AIDS zachęceni są do ścisłej współpracy z lokalnymi szpitalami chorób zakaźnych i gruźliczymi. Lokalne programy redukcji szkód włączane są aktywnie do programu GLOBUS i zapewniają zarówno rekrutację pacjentów spośród populacji przyjmujących narkotyki w iniekcjach, jak i nadzór socjalny.

Po zakwalifikowaniu do programu wszyscy pacjenci edukowani są intensywnie w kwestiach dotyczących HIV i podstaw HAART. Dla pacjentów potencjalnie mogących stwarzać problemy podejmowane są starania mające na celu zaadaptowanie kompleksowych interwencji w celu wykorzystania indywidualnych zdolności do leczenia i opieki. na przykład w sytuacji, kiedy możliwe jest opóźnienie rozpoczęcia HAART, osoba przyjmująca narkotyki może być najpierw skierowana do miejsca, gdzie świadczone są usługi związane z redukcją szkód i/lub terapią uzależnień.

Pacjenci trafiający do programu badani są przez lekarzy i – jeśli to niezbędne – leczeni z powodu innych chorób (np. przenoszonych drogą płciową, gruźlicy), stosowana jest także profilaktyka infekcji oportunistycznych, mająca na celu przygotowanie do przyjmowania bardziej złożonych zestawów leków ARV. Regularne wizyty w ośrodku AIDS także pomagają pacjentom w adaptacji do długotrwałej terapii. Wskazania programu GLOBUS do rozpoczęcia terapii ARV opierają się na protokołach WHO dla Wspólnoty Niepodległych Państw (CIS – Commonwealth of Independent States), [9]. Preferowane jest stosowanie uproszczonych zestawów leków, wymagających przyjmowania ich dwa razy dziennie [10].

Wszyscy pacjenci po rozpoczęciu terapii ARV otrzymują dodatkowe konsultacje i wsparcie innych pacjentów. Otrzymują też małe książeczki z listą zaplanowanych dla nich zajęć, w tym wizyt u lekarzy, a także z określonymi godzinami przyjmowania kolejnych dawek leków. Planowane jest wprowadzenie dystrybucji leków w pojemnikach zawierających zapas tygodniowy, a także działania poprawiające adherencję. w początkowym stadium terapii lekarze przygotowują zindywidualizowany dla każdego pacjenta plan wizyt, oceniają działania niepożądane leków i wzmacniają adherencję. Wraz z upływem czasu częstość wizyt zmniejsza się do jednej w miesiącu, podczas której odbierane są leki i prowadzona obserwacja kliniczna i laboratoryjna. Jeśli pacjent opuści wyznaczoną wizytę u lekarza, wówczas pracownik lokalnego ośrodka redukcji szkód pyta go o powody nieobecności. Jeśli wykazuje oznaki niedokładnego stosowania się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków wówczas wprowadzane są dodatkowe konsultacje, a kiedy wydaje się to konieczne, pacjent może zostać skierowany ponownie do ośrodka AIDS, w celu zwiększenia częstości wizyt.

We wszystkich regionach, w których prowadzony jest program GLOBUS, leczenie – jako program pilotażowy – prowadzone jest także w więzieniach. Podejście do więźniów jest takie samo, tak samo przygotowuje się ich do rozpoczęcia leczenia, konsultuje, prowadzi opiekę kliniczną. Jedynym wyjątkiem jest wydawanie leków antyretrowirusowych pod bezpośrednią kontrolą personelu medycznego więzienia.

Wnioski z dotychczasowych doświadczeń

Do 2006r. dostarczono 3 transze leków ARV (razem 2 000 zestawów leków wystarczających na 9 miesięcy) do 10 regionów, w których działa program GLOBUS. Ponad 1 000 pacjentów leczonych w 13 instytucjach otrzymywało leki ARV przez okres do 8 miesięcy, około 15% z nich stanowili więźniowie. w tym okresie nie przerwało leczenia około 95% pacjentów. Czas trwania programu terapeutycznego jest na razie zbyt krótki, by móc wysnuwać wnioski o jego postępie, nie jest też dotąd jasne, który składnik programu przyczynia się najbardziej do sukcesu. Jednakże możliwe są pierwsze, wstępne konkluzje.

Duża częstość występowania innych chorób wśród pacjentów sugeruje konieczność powstania dodatkowych usług, w tym leczenie uzależnień, leczenie chorób, którymi nie zajmują się rutynowo ośrodki AIDS. Obecny system nie realizuje tych potrzeb w dostatecznym stopniu.

Brak leków ARV w większości miast Rosji nakazywał ludziom żyjącym z HIV/AIDS i lekarzom oczekiwanie na HAART przez kilka lat, a leki ARV postrzegane są często jako interwencja ostatniej szansy, ratująca życie. Leczenie ARV nie jest uważane przez lekarzy i pacjentów za terapię, która może być planowana wspólnie i z wyprzedzeniem. w konsekwencji rozpoczynanie leczenia często połączone jest z obawami i nieracjonalnym strachem. w Petersburgu, na przykład, istnieje tendencja do hospitalizowania pacjentów przez pierwsze 2 tygodnie leczenia „dla oceny tolerancji i adherencji”. Z programu GLOBUS można

wysnuć wniosek, iż rozpoczęcie leczenia powinno zostać zdemistyfikowane w oczach zarówno pacjentów, jak i lekarzy, a okres poprzedzający wprowadzenie leków powinien zostać wykorzystany na zbudowanie wzajemnego zaufania i zaplanowanie stosownych kontroli.

Istniejący obecnie system ośrodków AIDS poważnie ogranicza możliwość leczenia ARV osób, które nie mieszkają w ich pobliżu. Należy podjąć starania stopniowego włączania terapii HIV i opieki nad pacjentami do ogólnego systemu opieki zdrowotnej.

I wniosek ostatni: restrykcje prawne w stosowaniu terapii substytucyjnych uzależnień od opiatów stanowią poważną przeszkodę w upowszechnieniu leczenia ARV w Rosji. Dostęp do takich terapii jest bardzo ograniczony i pozostaje pod ścisłą kontrolą, mimo potwierdzonych dowodów, iż zmniejszają one używanie nielegalnych opioidów, pomagają w normalizacji życia osób od nich uzależnionych, wspomagają także kontynuowanie leczenia i adherencję. Ze względu na duży odsetek IDU wśród wymagających terapii ARV w Rosji niezwykle ważnym jest, by programy takie, jak GLOBUS były kopiowane i rozpowszechniane w całym kraju, dając możliwość stosowania wszystkich sprawdzonych i skutecznych opcji leczenia.

Migawka: Koktajle¹¹ leków i terapia

Shona Schonning i Alexandra Volgina¹²

Ira dowiedziała się o swoim zakażeniu HIV w 2000r. Równocześnie rozpoznano także zakażenie wirusami zapalenia wątroby typu B i C. Nie była tym zaskoczona, jednak mimo wszystko bardzo się tym przejęła. Po teście było żadnych konsultacji, nie miała nawet pojęcia, że istnieje jakakolwiek możliwość leczenia, choć w tym czasie leki ARV były już dostępne w jej mieście. Miała 9-letnią córkę. Świadoma stygmatyzacji związanej z HIV bała się, by ktokolwiek dowiedział się o jej statusie serologicznym, by jej córka nie została usunięta ze szkoły. Świadomie unikała poszukiwania opieki medycznej. Ze strachu i zdenerwowania nie mogła podawać sobie heroiny, zaczęła więc dużo pić.

Cztery lata później trafiła do szpitala. Jej liczba CD4 wynosiła 23. Po 2 tygodniach nie dającego się zahamować krwawienia ani jej lekarz, ani ona sama nie mieli nadziei, że przeżyje. Ale krwawienie ustało i rozpoczęła leczenie ARV. w 2006r., po 2 latach terapii, jej liczba CD4 wynosiła 170, a poziom wirerii był niewykrywalny.

Przez te dwa lata przyjmowania leków Ira doświadczyła faz nadużywania alkoholu i narkotyków, a kwestie zdrowotne bywały też wyzwaniem dla dokładnego stosowania się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków i zmieniły rodzaj potrzebnego jej wsparcia.

Sukces Iry wymagał starannie zaplanowanego podejścia, skupionego na niej samej. Otrzymała wsparcie i opiekę, co skłoniło ją do pracy przy wspieraniu innych osób zakażonych HIV w tym samym szpitalu, w którym rozpoczął się jej własny powrót do zdrowia. Pomaga pacjentom w rozpoczęciu i wytrwaniu w terapii wykorzystując własne doświadczenia.

Rozpoczęcie leczenia

Kiedy Ira trafiła do szpitala nie spodziewała się, że przeżyje, a nawet nie chciała przeżyć. Któregoś dnia odwiedziła ją wolontariuszka z lokalnej organizacji pozarządowej, prowadzonej przez osoby zakażone HIV i wówczas rozpoczął się nowy rozdział jej życia. Założycielka tej organizacji, Natalia, była pacjentką tego samego szpitala. Natalia opowiedziała Irze o życiu z HIV, mimo iż po zobaczeniu jej liczby komórek CD4 miała poważne wątpliwości co do jej szans na przeżycie. Spróbowała przekonać Iłę do wizyty u specjalisty z ośrodka AIDS, ale ta się opierała. Jedną z największych przeszkód w dostępie do terapii ARV w Rosji i dawnym Związku Radzieckim było to, że osoby najbardziej jej potrzebujące, wśród nich wiele osób uzależnionych od przyjmowania narkotyków w iniekcjach, nie mogły się leczyć.

„Przez lata lekarze mówili nam, że nie jesteśmy nic warci”, mówi Ira. „Teraz zdecydowali się nas leczyć. Ale niewielu z nas zgłasza się do klinik. Ludzie nie wierzą lekarzom z powodu tego, co działo się w przeszłości – to trzyma ich z dala od lekarzy.”

¹¹ W początkach stosowania skojarzonej terapii ARV określano tak zestawy przyjmowanych leków (przyp. tłum. DRSz).

¹² Shona Schonning jest Dyrektorem Programu w Community of People Living with HIV/AIDS w Rosji. Alexandra Volgina jest regionalnym doradcą programu GLOBUS w zakresie leczenia i profilaktyki HIV w Rosji.

Natalia powiedziała Irze, że zna dobrego specjalistę z ośrodka AIDS, który może jej pomóc. Po wyjściu ze szpitala Ira go odnalazła, ale szybko przekonała się, że jako narkomanka i alkoholiczka nie była traktowana z respektem. Podczas jednej z wizyt konsylium lekarskie dyskutowało o jej losie, gotowe skazać ją na śmierć, kiedy stała na wprost nich.

„Mówili o mnie, jak bym była jakimś przedmiotem”, mówi Ira. „Powiedzieli, że mój alkohol i narkotyki czynią mnie niewartą leczenia. Mówili o mnie, jakby mnie tam nie było. Chciałam uciec i nigdy tam nie wrócić”.

Jednak jej doradczynie, również żyjąca z HIV, nie pozwoliła jej się poddać. Pomogła jej skutecznie zawalczyć o prawo do leków, które były jej potrzebne. Wreszcie Ira poczuła, że ktoś traktuje ją poważnie i rozpoczęła leczenie ARV.

Poza brakiem wrażliwości niektórych lekarzy Ira doświadczyła na początku terapii poważnych działań ubocznych leków. Natalia zapewniała ją, że ustąpią wraz z czasem trwania leczenia. i Ira wytrzymała. Teraz, jako doradca, przywiązuje dużą wagę do sposobu, w jaki mówi swoim pacjentom o działaniach ubocznych: „Zasadą jest, że nie mówię o działaniach niepożądanych podczas pierwszego spotkania”, mówi. „Ale później powinni się dowiedzieć”. Chociaż nie mówi bezpośrednio o działaniach ubocznych, mówi o tym, czego można się spodziewać. I, jak Natalia, zapewnia, że te działania leków ustąpią.

„Moim priorytetem”, mówi Ira, „jest chronienie ludzi przed poczuciem, że przychodzą do kliniki w której będą traktowani tylko jako przyczynki do statystyk”. Daje do zrozumienia, że traktuje ludzi poważnie i że oni sami mogą podejmować ważne dla nich decyzje. „Mówię pacjentom, że nie powinni zaczynać terapii natychmiast”. „Mówię im, że mają czas na zebranie informacji, przemyślenie i podjęcie decyzji, że to powinna być ich własna decyzja, nie lekarza lub kogoś innego”. Po nawiązaniu kontaktu z pacjentem Ira oprowadza go po klinice. Poza mówieniem o jego prawach próbuje także pomóc w osiągnięciu poczucia komfortu, oprowadzając go po systemie, mówiąc o tym, czego się może spodziewać i przekazując informacje, dzięki którym może podejmować decyzje dobre dla siebie.

Wybór zestawu leków i przestrzeganie zaleceń związanych z ich przyjmowaniem

Kiedy w ośrodku AIDS przepisano Irze leki nie powiedziano jej nic o konieczności dokładnego ich przyjmowania. „Jedynie, co lekarz mi powiedział, to to, że mam przyjmować jedną białą i jedną brązową tabletkę o 8 rano i o 8 wieczorem, a żółtą o 1 w nocy. Nie wiedziałam nawet, że jest to terapia do końca życia”. Ira przestrzegała zaleceń, mimo że było to trudne, gdyż godziny przyjmowania leków były bardzo niewygodne. Po roku otrzymała zestaw leków bardziej pasujący do jej trybu życia, znacznie wygodniejszy do stosowania. Zdobyte doświadczenia pomogły jej w pracy z pacjentami przy wybieraniu zestawów pasujących do ich trybu życia, pozwalających na właściwe przyjmowanie. Celem Iry jest od początku danie pacjentom poczucia panowania nad sytuacją, gdyż to ułatwia dokładne przestrzeganie zaleceń związanych z przyjmowaniem leków.

Wielu pacjentów Iry boryka się z szeregiem poważnych problemów psychologicznych i społecznych. Niektórzy są bezdomni. Większość ma problemy z alkoholem i narkotykami. Ira ocenia ich potrzeby i pomaga znaleźć właściwą pomoc. Dla niektórych ludzi pierwszym kro-

kiem do właściwego przyjmowania leków jest otrzymanie dowodu osobistego, niezbędnego do korzystania z pomocy medycznej i socjalnej w Rosji. Telefon komórkowy Iry jest nieformalną gorącą linią, dzięki której jej pacjenci mogą uzyskać pomoc i odpowiedzi na swoje pytania.

Picie, narkotyki i leki antyretrowirusowe

Przez pierwszych 6 miesięcy terapii ARV Ira nie piła i nie brała heroiny. Jednak później zaczęła więcej pić, średnio około 1 litra wódki dziennie. Jej doradca, także żyjący z HIV uznał, że trzeba częściej przypominać jej o przyjmowaniu leków. Sposób picia Iry był stały: piła codziennie w tym samym otoczeniu i w tych samych ilościach. Kontynuowała pracę, a jej sytuacja socjalna była względnie stabilna. Przyjmowała leki ARV zanim zaczęła pić.

Dzięki swoim własnym doświadczeniom i pracy ze swoimi pacjentami Ira zrozumiała, jak alkohol może zaburzyć właściwe przyjmowanie leków. Wielu pacjentów Iry było alkoholikami i zauważyła, że ci, którzy mieli względnie stały sposób picia przyjmowali leki dokładniej, niż ci, którzy pili nadmiernie, „chodzili w tango”. „Chodzący w tango” często zapominali o poszczególnych dawkach, przespali czas przyjmowania leków i/lub zapominali o wzięciu ich ze sobą. Często też nie pamiętali, czy przyjęli swoje leki, czy nie. Swoim dużo pijącym pacjentom przypominała częściej o przyjmowaniu leków, zachęcała do picia mniej, prosiła rodziny i przyjaciół o intensywniejsze przypominanie o lekach.

Chociaż stabilne picie Iry nie zagrażało dokładnemu przyjmowaniu leków, stworzyło inne problemy zdrowotne. Zaczęła mieć kłopoty z trzustką i wątrobą, często czuła się tak źle, że nie mogła przyjmować leków. Lekarze myśleli o odstawieniu jej leków ARV. Cierpiała także na bóle stawów spowodowane wcześniejszą, niewłaściwie leczoną, chorobą. Czuła się tak źle, że nie chciała żyć i przez trzy dni odmawiała przyjmowania leków. Natalia ciężko pracowała, by zapewnić ją, że bóle miną, a jej własny przykład sprawił, że Ira zaczęła znowu chcieć żyć. Zaczęła znowu przyjmować leki.

Ira cierpiała w dalszym ciągu. Wkrótce heroina stała się kuszącym sposobem zmniejszenia bólu. Jako doświadczona narkomanka wiedziała jak przyjmować heroinę i gdzie ją znaleźć. Wkrótce powróciła do dawek i częstości przyjmowania z czasów sprzed odstawienia heroiny. Mimo używania narkotyku w dalszym ciągu przyjmowała leki we właściwy sposób, ale czynniki socjalne zaczęły pogarszać jej życie. Zaczęła mieć problemy z pracą, coraz więcej czasu zajmowało jej poszukiwanie heroiny.

Ira doświadczała tych samych problemów, które mieli jej pacjenci przyjmujący narkotyki. Problemy alkoholików z właściwym przyjmowaniem leków różnią się od problemów osób uzależnionych od narkotyków i wiążą się często z kwestiami socjalnymi. Spożywanie alkoholu i ludzie pijący są akceptowani w Rosji, jednak przyjmowanie narkotyków jest silnie piętnowane. Osoby uzależnione od narkotyków, będąc często kozłami ofiarnymi wielu problemów społecznych, doświadczają napiętnowania i dyskryminacji ze strony populacji ogólnej, lekarzy, niekiedy także własnych rodzin. Ira, jako pomagająca pacjentom, wspierała ich w odtworzeniu zaufania do samych siebie i do lekarzy w szpitalach i ośrodkach AIDS. Ale mimo tego,

że zaufanie jest niezwykle istotne, nie wystarcza do trwania pacjentów w dokładnym stosowaniu się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków ARV.

Chociaż osoby uzależnione od narkotyków potrzebują pomocy podobnej do pomocy udzielanej osobom uzależnionym od alkoholu, Ira czuła, że czasem łatwiej jest pracować z osobami uzależnionymi od narkotyków. „Jeśli przyjmujesz narkotyki w iniekcjach, przyjmujesz je przez cały czas”, mówi Ira. „Dokładnie przyjmujesz kolejne dawki, dlaczego więc nie mógłbyś przyjmować leków ARV?”. Alkohol powoduje dodatkowe problemy. „Jeśli pijesz, możesz nie pamiętać co działo się poprzedniego wieczora. Ale, jeśli jesteś narkomanem, nigdy nie zapomnisz o przyjęciu heroiny... Narkomani są bardziej stabilni, bardziej pozbierani w sobie”.

Stygmatyzacja osób uzależnionych od narkotyków w porównaniu z uprzedzeniami wobec osób uzależnionych od alkoholu stwarza nieco inne wyzwania dla IDU. Dla uzależnionych od alkoholu jest znacznie więcej miejsc, w których mogą otrzymać pomoc, na ogół nie odmawia się im pomocy medycznej, co często zdarza się osobom uzależnionym od narkotyków, którym odmawia się pomocy nawet w ośrodkach urazowych. Ludzie kupując alkohol nie łamią prawa, uzależnionym od narkotyków ciągle zagraża możliwość aresztowania. Ira konstatuje: „Trudno jest kontrolować swoje życie, kiedy łamie się prawo kilka razy dziennie”. Zdobywanie narkotyków jest zajęciem czasochłonnym. To wszystko powoduje, że osobom uzależnionym od narkotyków trudno jest utrzymać pracę. Bezrobocie dodatkowo destabilizuje ich życie i ma negatywny wpływ na adherencję. Ponieważ terapia substytucyjna, stabilizująca życie osoby uzależnionej od narkotyków i pozwalająca mu na dokładne przyjmowanie leków, jest ciągle w Rosji nielegalna, dlatego uzależnieni potrzebują szczególnie intensywnego wsparcia dla osiągnięcia skutecznej adherencji.

Chociaż Ira podczas przyjmowania heroiny zażywała leki we właściwy sposób, to jej uzależnienie stworzyło problemy w pracy. Po kilku nieskutecznych próbach odstawienia heroiny na własną rękę udała się, za radą przyjaciół, do ośrodka rehabilitacji. Kolegom w szpitalu bardzo jej brakowało, ale nakłaniali ją do zakończenia terapii, a miejsce pracy czekało na nią.

Ira jako pacjentka jest przykładem zarówno złożoności, jak i wykonalności skutecznego leczenia ARV osoby używającej narkotyków i alkoholu, a jako doradca – egzemplifikuje znaczenie i wartość starań docierania z terapią do osób uzależnionych od narkotyków i osób żyjących z HIV.

2. Najważniejsze współzakażenia

Wydaje się być pewnym, że zakażenie HIV ma negatywny wpływ na postęp choroby związanej z zakażeniem HCV i może zwiększać częstość zachorowań i śmierci powodowanych marskością i rakiem wątroby. Stanowi to szczególnie problem obszarów świata, w których epidemia HIV podsycana jest przez wzrost zakażeń wśród przyjmujących narkotyki w iniekcjach.

Przebieg zakażenia HIV i współzakażenia HCV

Gail V. Matthews i Gregory J Dore¹

Wprowadzenie

Wiadomo już, że zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (ang. HCV – hepatitis C virus) będzie przyczyniać się do zwiększania zachorowań i śmierci wśród osób zakażonych HIV w nadchodzących latach. Wiadomości o obecnej prewalencji zakażeń HCV wśród osób żyjących z HIV, jak również częstości nowych zakażeń pozwala na ocenę skali problemu. Badania nad przebiegiem zakażeń, wpływem HIV na przebieg zakażenia HCV i vice versa pozwalają na dokładniejsze zrozumienie wzajemnych interakcji między tymi wirusami [patrz Załącznik 1, podsumowujący wpływ HIV na HCV]. Jest to szczególnie ważne, gdy pojawiają się sposoby leczenia obu zakażeń. Przewidzenie przyczynienia się chorób wątroby do związanych z HIV zachorowań i śmierci pozwoli na bardziej właściwe ułożenie środków i usług służby zdrowia, zarówno w krajach rozwiniętych, w których leczenie obu infekcji jest powszechnie dostępne, jak i w krajach rozwijających się, w których rośnie dostęp do terapii HIV, ale leczenie zakażenia HCV stosowane jest rzadko.

¹Gail V. Matthews jest wykładowcą w *Viral Hepatitis Clinical Research Program of the National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research*, Uniwersytet Nowej Południowej Walii, Australia.

Gregory J. Dore jest profesorem i szefem *Viral Hepatitis Clinical Research Program of the National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research*, Uniwersytet Nowej Południowej Walii, Australia.

Prewalencja współzakażeń HIV/HCV na świecie

Zazębiające się drogi zakażenia HIV i HCV powodują, iż znaczny odsetek ludzi zakażonych jest oboma wirusami. Jednakże prewalencja współzakażeń w poszczególnych populacjach różni się znacznie w zależności od obszaru geograficznego, czynników ryzyka zakażenia HIV, zależy także od tego, czy ocenia się prewalencję zakażeń HIV u osób zakażonych HCV, czy HCV u osób zakażonych HIV. Różnice w łatwości nabywania zakażeń poprzez krew oznaczają, iż w większości populacji zakażonych HCV odsetek zakażeń HIV jest niewielki (zwykle między 1 a 10%), [1;2], lecz szczególnie tam, gdzie do zakażeń HIV doszło przede wszystkim poprzez przyjmowanie narkotyków w iniekcjach – często jest duży (15 - 50%). Różnice geograficzne w prewalencji zakażeń wirusami HCV i HIV odzwierciedlają po prostu różnice czynników ryzyka dla zakażenia HIV w populacji. w analizie retrospektywnej międzynarodowego badania dotyczącego terapii antyretrowirusowej (CAESAR) wykazano, iż prewalencja współzakażeń HIV/HCV waha się od 2% w Afryce Południowej do 49% we Włoszech [3]. Znaczne różnice w częstości występowania koinfekcji HIV/HCV obserwowano także w Europie [4-6] i w USA [7;8]. w analizie obejmującej ponad 3 000 pacjentów obserwowanych w ramach badania EuroSIDA średnia częstość zakażeń równocześnie HIV i HCV wynosiła 33% [9], ale na niektórych obszarach Europy południowej aż 50 - 60%, podczas gdy w Europie północnej 10 - 37%. Różnice te wiążą się przede wszystkim z wyższym odsetkiem zakażeń HIV nabytych w konsekwencji przyjmowania narkotyków w iniekcjach w Europie południowej. w USA wiele osób zakażonych jest równocześnie HIV i HCV, dane szacunkowe mówią o 240 000 – 300 000 (prewalencja 30%), [10], ale liczby współzakażonych różnią się znacząco między poszczególnymi stanami [8]. w analizie 1 687 pacjentów zakażonych HIV, obserwowanych w amerykańskich badaniach klinicznych ACTG, prewalencję zakażeń HCV określono na 16% [7], ale wykazano znaczne różnice w zależności od czynników ryzyka dla HIV (zgłaszane przez pacjentów przyjmowanie narkotyków w iniekcjach lub hemofilia). Wśród pacjentów wykazujących „duże ryzyko” współzakażenie wykazano u 73%, podczas gdy u pacjentów o „małym ryzyku” tylko u 4% badanych.

Prewalencja współzakażeń HIV/HCV w populacjach osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach

Na całym świecie przyjmowanie narkotyków w iniekcjach jest jednym z dwóch głównych czynników ryzyka zakażenia HCV (drugim są niesterylne iniekcje dokonywane podczas opieki medycznej) i głównym czynnikiem ryzyka dla zakażenia HIV. Czas trwania dokonywania iniekcji, ich częstość i inne zachowania związane z iniekcjami, wiążane są zarówno z ryzykiem zakażenia zarówno HIV, jak i HCV, jednakże HCV przenosi się znacznie łatwiej wśród osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach, niż HIV. Strategie redukcji szkód, jak

programy wymiany igieł i strzykawek, mają większy wpływ na zapobieganie zakażeniom HIV, niż HCV. w krajach, w których wcześniej i na dużą skalę wprowadzono programy wymiany igieł i strzykawek, wśród IDU prevalencja HIV jest niewielka, ale HCV wysoka. na przykład w Australii wśród osób regularnie wstrzykujących narkotyki zakażonych HIV jest 1%, a HCV 50 - 60% [1]. Współzakażenie HIV/HCV jest więc w tym kraju rzadkie. Natomiast w krajach takich, jak USA, gdzie strategia redukcji szkód jest bardzo ograniczona, w populacji osób uzależnionych od narkotyków przyjmowanych w iniekcjach częstość współzakażeń HIV/HCV jest znacznie większa.

Na wielu obszarach rozwijającego się świata, w których narastająca epidemia HIV jest związana z przyjmowaniem narkotyków w iniekcjach, częstość współzakażeń HIV/HCV jest wysoka. w Manipur (Indie) 92% osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach zakażonych jest i HIV i HCV [11]. w badaniu 500 młodych osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach w Pakistanie prevalencja zakażeń HCV wynosiła 42%, HIV – 3,4%. na tym obszarze obserwowano dużą częstość używania wspólnego sprzętu do iniekcji, a roczna częstość zakażeń HCV wynosiła 22%, HIV – 2% [12]. w południowych Chinach rośnie szybko liczba osób zakażonych równocześnie HIV i HCV z powodu ciągłego wzrostu liczby osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach. w badaniu 138 osób uzależnionych od narkotyków, zakażonych HIV w prowincji Yunnan częstość współzakażeń HIV/HCV wynosiła 99% [13]. Po roku przyjmowania narkotyków w iniekcjach zakażenie HIV wykryto u 68% osób, co wskazuje na dużą częstość używania wspólnego sprzętu do iniekcji. w późniejszych badaniach 547 osób uzależnionych od narkotyków z Guangksi w południowych Chinach średni odsetek zakażeń HIV/HCV określono na 18%, przy czym 95% zakażonych HIV osób przyjmujących narkotyki miało przeciwciała anti-HCV [14]. w Armenii, gdzie wprowadzono ostatnio program leczenia ARV, 51% badanych pacjentów było zakażonych równocześnie HIV/HCV [15], w Petersburgu (Rosja) 81% osób zakażonych HIV okazało się zakażonych także HCV [16]. Te wysokie odsetki współzakażeń HIV/HCV będą miały prawdopodobnie znaczący wpływ na choroby wątroby w przyszłości.

Wpływ HIV na poziom wirēmii HCV, przenoszenie i przewlekłość zakażenia

Po ostrym zakażeniu HCV prawdopodobieństwo przejścia w zakażenie przewlekłe wzrasta z 70 – 85% u osób niezakażonych HIV do ponad 90% u osób zakażonych HIV, szczególnie u osób z zaawansowanym upośledzeniem układu immunologicznego [17-19]. Wykazywano, iż u współzakażonych HIV/HCV poziom wirēmii HCV w surowicy krwi jest wyższy, niż u zakażonych samym HCV [20-22], a w niektórych badaniach jej wyższy poziom korelował z bardziej zaawansowaną immunosupresją [23]. Wysoki poziom wirēmii HCV zwiększa prawdopodobnie zarówno ryzyko transmisji, jak i zmniejsza skuteczność terapii [24]. Jednakże wyższy poziom wirēmii HCV u osób zakażonych także HIV nie tłumaczy

większej częstości postępu choroby wątroby, nie wykazano też korelacji między poziomem wirēmii HCV i postępem włóknienia wątroby [25].

Wpływ HIV na postęp choroby wątroby

Istnieją przekonujące dowody, że współzakażenie HIV znamienne pogarsza rokowanie choroby wątroby związanej z HCV. Przewlekła infekcja HCV może prowadzić do marskości, niewydolności (ang. end stage liver disease – ESLD) i raka wątroby, które wiążą się z dużą częstością zachorowań i śmiertelnością. Meta-analiza ośmiu badań, w których porównywano ryzyko rozwoju marskości i ESLD u osób zakażonych HIV i HCV oraz u zakażonych samym HCV wykazała, iż jest ono dwukrotnie wyższe dla marskości i sześciokrotnie wyższe dla niewydolności wątroby u zakażonych jednocześnie HIV i HCV [26]. Meta-analiza obejmowała badania chorych na hemofilię [27-30], osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach [31;32] i badania populacji mieszanych [23;33]. Czynniki ryzyka dla postępu choroby wątroby u pacjentów zakażonych równocześnie HIV/HCV były: nadużywanie alkoholu, wiek > 25 lat przy nabyciu zakażenia HCV i bardziej zaawansowana infekcja HIV (liczba CD4 < 200-250 komórek/ μ l), [31; 34]. Dodatkowymi czynnikami były: większa zmienność subtypów HCV [35], utajona infekcja HBV [36] i wpływ leków antyretrowirusowych na włóknienie [patrz dalej: podsumowanie ESLD u pacjentów współzakażonych HIV/HCV – załącznik 2].

Mimo wyższego odsetka postępu choroby wątroby u osób zakażonych równocześnie HIV/HCV, stopień zapalenia wątroby, mierzony aktywnością enzymów wątrobowych lub wynikiem histologicznym badania biopsyjnego, jest podobny jak u osób zakażonych samym HCV. Około 10% osób zakażonych oboma wirusami wykazuje prawidłową aktywność enzymów wątrobowych (jak ALT), jednak wiele z nich wykazuje znaczące zwłóknienie wątroby [37]. Tak więc prawidłowy poziom ALT nie może być kryterium wyłączenia takich pacjentów z badania biopsyjnego i innych ocen wskazań do rozpoczęcia leczenia HCV.

Wpływ HAART na postęp choroby wątroby związanej z HCV

Wprowadzenie wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART) znacząco zmniejszyło liczbę zachorowań i śmierci związanych z HIV. Jednakże wydłużenie życia spowodowane zmniejszeniem ryzyka wystąpienia infekcji oportunistycznych zwiększyło prawdopodobieństwo zachorowań związanych z samym HAART lub wystąpienia innych schorzeń, jak choroby wątroby związane z zakażeniami wirusami zapalenia wątroby. Choroby nie związane z HIV, jak choroby wątroby, stanowią coraz większy odsetek wśród przyczyn zgonów osób żyjących z HIV.

Wyniki badań kontrolujących wpływ HAART na choroby wątroby i śmiertelność osób zakażonych jednocześnie HIV i HCV są często sprzeczne. w jednym z wczesnych badań

francuskich wykazano, iż HAART zawierający inhibitory proteazy może opóźnić postęp włóknienia, choć mechanizm tego zjawiska nie jest znany [38]. Możliwość korzystnego bezpośredniego wpływu terapii ARV na wątrobę wspierały także wyniki innych badań, w tym niemieckich, w których wykazano znaczne zmniejszenie śmiertelności osób współzakażonych HIV/HCV, leczonych HAART [39]. w badaniu pochodzącym z Francji obserwowano większy stopień włóknienia u pacjentów zakażonych HIV/HCV z dłuższym odstępem czasu między datą prawdopodobnego zakażenia HIV a rozpoczęciem HAART, co sugeruje możliwość opóźniania włóknienia przez HAART [40]. Podobne dane pochodzą z USA, z badań obejmujących zakażonych oboma wirusami osób uzależnionych od ankratyków, w których wykazano, iż mniej zaawansowana infekcja HIV, skutecznie leczona ARV (wiramia HIV < 75 kopii/ml) u pacjentów nie będących Latynosami wiąże się z mniejszym ryzykiem postępu choroby wątroby [41]. Jednakże inne badania nie potwierdziły związku między terapią ARV a zmniejszeniem włóknienia [42;43]. w europejskich wielośrodkowych analizach wyników biopsji wątroby 914 pacjentów współzakażonych HIV/HCV, z których większość (83%) stanowili dawni IDU, ciężkie zwłóknienie wątroby korelowało ze starszym wiekiem, nadużywaniem alkoholu (> 50 g/dobę) i liczbą komórek CD4 < 500/mm³, ale nie korelowało ze stosowaniem HAART [43].

Mimo sprzecznych danych wydaje się, iż HAART zmniejsza śmiertelność zarówno całkowitą, jak i związaną z chorobami wątroby wśród osób zakażonych równocześnie HIV/HCV. To zmniejszenie chorób i śmierci związanych z chorobami wątroby obserwowane jest pomimo dobrze znanego potencjału HAART do powodowania działań hepatotoksycznych. Jednakże wiele epizodów hepatotoksyczności przebiega bezobjawowo, trwa krótko i leczone jest poprzez zmianę leków ARV i/lub okresowe przerwanie leczenia.

W kilku badaniach kontrolowano poziom wiramii HCV pod wpływem HAART i uzyskiwano sprzeczne wyniki. w większości badań nie wykazywano wpływu HAART na wiramię HCV [44-46], chociaż w kilku obserwowano przejściowy jej wzrost po rozpoczęciu HAART, wraz ze wzrostem aktywności transaminaz [47; 48]. Mimo niewielkiego bezpośredniego wpływu na poziom wiramii HCV istnieją też doniesienia o eliminacji HCV po rozpoczęciu leczenia ARV – prawdopodobnie poprzez mechanizmy immunologiczne – ale takie przypadki są rzadkie [49].

Przyczyny zachorowań i śmierci osób zakażonych jednocześnie HIV i HCV

Spektrum chorób dotyczących osoby żyjące z HIV zmieniło się radykalnie w erze HAART. Zmiany te obejmują także wzrost częstości występowania chorób nie związanych z HIV, jak przewlekłe choroby wątroby. w jednym z badań w USA wykazano, iż HCV stał się wiodącą przyczyną śmierci osób zakażonych HIV, a niewydolność wątroby stanowiła 50% zgonów w późnych latach dziewięćdziesiątych [50]. Podobne doniesienia o dużej częstości hospitalizacji i śmierci z powodu chorób wątroby pochodzą także z innych krajów, jak na przykład

Hiszpania [51]. w kohorcie francuskiej osób zakażonych HIV [52] wśród 265 śmierci zgłoszonych w 2001r. 49% związanych było z AIDS, 14% z ESLD, a 37% spowodowanych było innymi przyczynami. w innej kohorcie francuskiej choroby wątroby były najczęstszą przyczyną śmierci osób zakażonych równocześnie HIV i HCV, a prawie 40% zgonów dotyczyło osób z $CD4 > 200$ komórek/ mm^3 [53].

Chociaż choroby wątroby występują dość często wśród osób zakażonych równocześnie HIV i HCV, to szczególnie wśród IDU dominują inne schorzenia i przyczyny zgonów nie związane z HIV. Wśród ponad 1 000 osób obserwowanych przez ponad 2 lata w kohorcie szwajcarskiej [5] niewydolność wątroby przyczyniła się do 6 – 11% zgonów w populacji osób współzakażonych HIV/HCV, zgony związane z HIV stanowiły 40%, a przedawkowanie narkotyków – 11%.

Niewydolność wątroby wśród osób zakażonych HIV/HCV

Jeśli u osoby zakażonej HIV/HCV rozwinie się marskość wątroby, wówczas ryzyko dekomensacji (niewydolności wątroby) jest znacznie większe, niż u osób zakażonych tylko HCV. Czas przeżycia po dekomensacji wątroby jest niewielki: około 35% po roku i 11% po 2 latach, a dowody na poprawę tego stanu w erze HAART są niewielkie [54;55].

Pojawia się coraz więcej dowodów, iż ryzyko wystąpienia raka wątroby u osób zakażonych HCV może zwiększać współzakażenie HIV. w badaniu hiszpańskim, w którym obserwowano 7 pacjentów zakażonych HIV/HCV i 31 zakażonych tylko HCV, u których rozpoznano raka wątroby wykazano, iż u zakażonych HIV/HCV diagnozowano go u ludzi młodszych, u których zakażenie HCV trwało krócej [56]. w analizie retrospektywnej 160 przypadków raka wątroby z USA i Kanady (49 pacjentów zakażonych HIV/HCV i 119 samym HCV) również wykazano krótszy czas trwania zakażenia HCV (26 versus 35 lat) i młodszy wiek (średnio 52 versus 61 lat) zakażonych równocześnie HIV i HCV. Rokowanie pacjentów z rakiem wątroby było złe, niezależnie od tego, czy byli zakażeni oboma czy tylko jednym wirusem [57].

Dla osób współzakażonych HIV i HCV z niewydolnością wątroby jedyną skuteczną opcję terapeutyczną stanowi transplantacja wątroby. w ostatnich latach przeszczepy narządu dokonywane są coraz częściej i doniesiono już o wynikach kilku małych serii [58-60]. od czasu HAART przeżywalność jest podobna u osób zakażonych samym HCV i zakażonych HIV i HCV, a główną przyczyną śmierci jest agresywna reinfekcja HCV po przeszczepie i marskość. Utrata kontroli nad zakażeniem HIV i infekcje związane z AIDS zdarzają się rzadko, choć generalnie pacjenci współzakażeni HIV/HCV, znajdujący się w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (liczba $CD4 < 100/mm^3$ lub aktywne infekcje oportunistyczne) wykluczani są z transplantacji. Znaczny odsetek pacjentów współzakażonych HIV/HCV, u których wystąpi niewydolność wątroby, umiera w czasie oczekiwania na przeszczep, prawdopodobnie wskutek szybszego pogorszenia się ich stanu.

Wpływ HCV na postęp zakażenia HIV

Mimo rosnącej liczby badań nie rozstrzygnięto dotąd, czy współzakażenie HCV negatywnie wpływa na postęp zakażenia HIV. Zakażenie HCV może wpływać na przebieg infekcji HIV albo bezpośrednio przyspieszając postęp do AIDS i śmierci, albo poprzez wpływ na właściwą rekonstrukcję immunologiczną po rozpoczęciu HAART [patrz załącznik 3 – podsumowanie wpływu HCV na przebieg zakażenia HIV].

Porównanie przebiegu zakażenia samym HIV ze współzakażeniem HIV/HCV jest trudne ze względu na znaczne różnice charakterystyki demograficznej i sposobów zachowania między obiema grupami pacjentów. Dla osób zakażonych samym HIV głównym czynnikiem ryzyka są kontakty seksualne, wśród zakażonych HIV i HCV dominuje natomiast przyjmowanie narkotyków w iniekcjach [61;62]. Podejście do leczenia i dokładność stosowania się do związanych z nim zaleceń również jest różna w obu tych populacjach [63]. Niemożność właściwego kontrolowania tych odmienności ma znaczący wpływ na wyniki tych badań.

Ponadto HAART ma również znaczący wpływ na przebieg zakażenia HIV i współzakażenia HIV i HCV. W erze przed- i po- HAART przeprowadzono wiele badań w tym zakresie. W erze przed- HAART w kilku badaniach nie wykazano znaczącego wpływu HCV na przebieg zakażenia HIV [64-66], w innych stwierdzano szybszy postęp do AIDS osób współzakażonych HIV i HCV [67].

W ostatnich latach, po wprowadzeniu HAART do powszechnego stosowania, pojawiło się znacznie więcej doniesień o wpływie HCV na przebieg zakażenia HIV, ale ich wyniki w dalszym ciągu są sprzeczne. W 2002r. badania z USA, prowadzone u ponad 1 900 osób zakażonych równocześnie HIV i HCV, nie wykazały różnic między zakażonymi jednym lub oboma wirusami w częstości występowania AIDS, śmierci lub spadku liczby komórek CD4 [68]. Co istotne, wzrostu liczby komórek CD4 po włączeniu HAART nie zakłócało zakażenie HCV. Jednakże osobom zakażonym równocześnie HIV i HCV rzadziej włączany jest HAART. W jednym z niedawnych doniesień z obserwacji kohorty europejskiej, EuroSIDA, w której obserwowany jest postęp zakażenia HIV, przeżywalność oraz odpowiedź wirusologiczna i immunologiczna na leczenie prawie 6 000 pacjentów, z których 33% zakażonych jest HIV i HCV, u zakażonych HIV/HCV wykazano znacznie wyższy odsetek zgonów spowodowanych chorobami wątroby, ale nie obserwowano zwiększenia ryzyka postępu do AIDS, podobne były odsetki zgonów pacjentów w grupie zakażonych HIV i współzakażonych HIV i HCV [9]. Nie obserwowano także różnic między obiema grupami pacjentów w supresji HIV i wzroście liczby limfocytów CD4 w odpowiedzi na HAART. Chociaż pacjentom współzakażonym HIV i HCV przepisywano rzadziej HAART, to w obu grupach rozpoczynano terapię przy takiej samej wyjściowej liczbie komórek CD4 (między 200 a 250/mm³), używano także podobnych zestawów leków. W badaniu Women and Infants Transmission Study, prowadzonym wśród 652 kobiet, z których 29% było zakażonych

HIV i HCV, obserwowany czas do wystąpienia pierwszej choroby definiującej AIDS był podobny w obu badanych grupach [69].

W jednym z niewielu badań pochodzących z krajów rozwijających się, z tajskiej kohorty HIV-NAT, porównywano wpływ zakażenia HCV wśród pacjentów rozpoczynających ARV [70]. Częstość współzakażeń HCV była niska – 7%, nie obserwowano znaczących różnic w postępie do AIDS między zakażonymi HIV i współzakażonymi HIV/HCV w ciągu pierwszych 48 tygodni terapii. Po 4 tygodniach stwierdzano wprawdzie niższe liczby komórek CD4 u zakażonych HIV i HCV, jednak różnice te zniknęły po 48 tygodniach. w badaniu prowadzonym na Tajwanie, w którym częstość współzakażeń HIV/HCV wynosiła 12%, nie obserwowano różnic w odpowiedzi wirusologicznej i immunologicznej na leczenie ARV [71].

Przedstawione wyniki badań, obejmujących także duże populacje, wykazały niewielki, jeśli w ogóle, wpływ zakażenia HCV na przebieg infekcji HIV. Istnieją jednak badania wskazujące odmienne rezultaty. w roku 2002 w Swiss HIV Cohort Study w populacji osób otrzymujących HAART wykazano nieco większe ryzyko postępu do AIDS i śmierci pacjentów współzakażonych HCV, wykazano także szybszy postęp infekcji HIV wśród IDU [5]. Mimo podobnej odpowiedzi wirusologicznej na leczenie, u osób zakażonych HIV i HCV rzadziej obserwowano wzrost liczby komórek CD4 o przynajmniej $50/\text{mm}^3$ w ciągu roku po rozpoczęciu HAART. Autorzy postulowali, iż może być to spowodowane pewnym bezpośrednim wpływem immunologicznym na komórki CD4. Podobnie w prowadzonych w USA badaniach Atlanta VA Cohort Study (HAVACS), obejmujące duży odsetek Afroamerykanów będących IDU, osoby współzakażone HIV i HCV wykazywały krótszą przeżywalność od rozpoznania zakażenia HIV i rozpoznania AIDS [72]. Pacjentom zakażonym HIV i HCV rzadziej przepisywano HAART, ale nie wykazano różnic w odpowiedzi komórek CD4 na rozpoczęcie leczenia. Z kolei w badaniu obejmującym ponad 2 000 osób zakażonych HIV (6% współzakażonych HCV) z kliniki w centrum Londynu wykazano, iż prawdopodobieństwo wystąpienia choroby definiującej AIDS lub spadku liczby komórek CD4 $< 200/\text{mm}^3$ było większe u zakażonych HIV i HCV, choć nie obserwowano słabszej odpowiedzi na leczenie komórek CD4 [75].

Ale nawet u osób, które rozpoczynają HAART, kwestia słabszej odpowiedzi komórek CD4 na leczenie, powodowanej przez HCV, pozostaje nierozwiązana. Mimo kilku badań dużych kohort pacjentów należących do różnych populacji wykazujących brak różnic między zakażonymi tylko HIV a zakażonymi HIV i HCV [9; 68], niedawna meta-analiza przeprowadzona w celu wyjaśnienia tej kwestii zakończyła się konkluzją, iż liczba komórek CD4 po 48 tygodniach HAART u osób zakażonych HIV i HCV jest średnio o $33/\text{mm}^3$ niższa, niż u zakażonych samym HIV [75].

Podsumowując: pozostaje do wyjaśnienia, czy HCV rzeczywiście wpływa negatywnie na postęp infekcji HIV w erze skutecznej, skojarzonej terapii antyretrowirusowej i czy wyniki omawianych badań wykazujących taki wpływ nie odzwierciedlają różnic w badanych grupach, stosowanych zestawach leków antyretrowirusowych lub innych jeszcze czynnikach.

Warte zauważenia jest, iż niemal we wszystkich z tych badań nie zwraca się baczniejszej uwagi na HCV, nie wspomina o genotypie wirusa, wiremii, aktywności transaminaz, wynikach badań biopsyjnych wątroby i szczegółach leczenia HCV. Wszystkie te czynniki mogą mieć znaczący wpływ nie tylko na postęp choroby wątroby i związaną z HAART hepatotoksyczność, mogą mieć także wpływ na postęp infekcji HIV. Istnieją biologicznie uzasadnione powody, dla których HCV może wpływać negatywnie na liczbę komórek CD4 i ich funkcję [76-78]. Dalsze wyjaśnienie wirusologicznych i immunologicznych mechanizmów interakcji między HIV i HCV, a także stałe informacje pochodzące z długo obserwowanych kohort pacjentów, miałyby ogromne znaczenie.

Wnioski

Wpływ jednoczesnego zakażenia wirusami HIV/HCV na postęp i przebieg tych zakażeń nie jest do końca jasny. Jest to spowodowane w dużym stopniu trudnościami związanymi z przeprowadzeniem właściwie zaplanowanych badań dotyczących ich przebiegu klinicznego, szczególnie w stale rozwijającym się obszarze medycyny dotyczącej HIV i HCV. Ciągłe wydaje się oczywistym, iż obecność zakażenia HIV, szczególnie związanego ze znaczną immunosupresją, ma negatywny wpływ na postęp zakażenia HCV, co powoduje zwiększenie częstości występowania chorób wątroby, takich jak jej marskość i rak oraz zgonów nimi spowodowanych. Jest to szczególnym problemem tych obszarów świata, w których epidemia HIV podsycana jest przez niedawny wzrost liczby IDU i w których odsetek współzakażeń HCV jest prawdopodobnie wysoki. Zapobieganie współzakażeniom zależy zarówno od skutecznego leczenia infekcji HIV i wczesnej identyfikacji ale także, jeśli to możliwe, skutecznego leczenia zakażenia HCV. Kwestia, czy zakażenie HCV pogarsza rokowanie u osób zakażonych HIV, nie została dotąd wyjaśniona. Pozytywnym jest, iż istnieją dowody, że możliwe jest osiągnięcie satysfakcjonującej wirusologicznej i immunologicznej odpowiedzi na HAART u większości pacjentów współzakażonych HIV i HCV, w tym także IDU, a także iż skuteczna terapia ARV w tej populacji może zwolnić postęp choroby wątroby [41]. Połączenie skutecznej terapii HAART, zwiększenia częstości stosowania terapii anty-HCV i większe doświadczenie klinicystów w leczeniu współzakażeń HIV i HCV może z dużym prawdopodobieństwem znacząco zmniejszyć śmiertelność spowodowaną chorobami wątroby w przyszłości.

Załączniki

Załącznik 1.

Wpływ HIV na zakażenie HCV

- » zwiększone prawdopodobieństwo przejścia ostrej infekcji w **infekcję przewlekłą**
 - » większy poziom wirerii HCV RNA podczas infekcji pierwotnej
 - » znamienne większe ryzyko postępu do marskości i niewydolności wątroby
 - » większy postęp włóknienia u osób z zaawansowaną immunosupresją
 - » prawdopodobieństwo zmniejszenia rozwoju włóknienia o osób skutecznie leczonych HAART
-

Załącznik 2.

Niewydolność wątroby (ESLD) u osób zakażonych HIV i HCV

- » ESLD staje się obecnie jedną z wiodących przyczyn zachorowań i śmierci u osób zakażonych równocześnie HIV i HCV
 - » współzakażenie HIV skraca czas do wystąpienia pierwszego epizodu dekompensacji wątroby po rozwoju marskości
 - » rak wątroby u zakażonych jednocześnie HIV i HCV występuje po krótszym okresie trwania zakażenia HCV i u ludzi młodszych, niż u zakażonych samym HCV
 - » coraz częściej przeprowadzane są przeszczepy wątroby u osób zakażonych równocześnie HIV i HCV
-

Załącznik 3.

Wpływ HCV na postęp zakażenia HIV

- » sprzecznie doniesienia dotyczące wpływu zakażenia HCV na postęp infekcji HIV zarówno z ery przed-, jak i po HAART
 - » znaczne różnice w stosowaniu HAART, toksyczności i charakterystyki badanych populacji może się przyczyniać do różnic w związanej z HIV przeżywalności obserwowanej w różnych badaniach
 - » brak dowodów na upośledzenie supresji wirusologicznej HIV po HAART stosowanej u osób zakażonych HCV
 - » w niektórych badaniach obserwowano potencjalne zmniejszenie odpowiedzi komórek CD4 (około 33 – 50/mm³ mniej po 48 tygodniach) po włączeniu HAART
-

Przewlekłe zakażenie HCV jest jednym z ważniejszych problemów zdrowia publicznego wśród populacji osób zakażonych HIV, przyjmujących narkotyki... Ze względu na dużą liczbę osób współzakażonych, przyjmujących narkotyki w iniekcjach na całym świecie, kwestia postępowania z IDU zakażonymi równocześnie HIV i HCV powinna być poddana pod dyskusję. Najważniejszym pytaniem jest jak najskuteczniej można im pomóc.

Zmniejszanie szkód powodowanych przez przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C u osób zakażonych HIV uzależnionych od narkotyków: profilaktyka i leczenie

Lynn E. Taylor, Beth Schwartzapfel i Piere M Cohlan²

Wprowadzenie

Przewlekłe zapalenie wątroby spowodowane wirusem typu C (HCV) jest pandemią i według danych szacunkowych dotyczy 170 do 400 milionów osób na świecie [1]. Około 4 – 5 milionów osób zakażonych jest równocześnie HCV i HIV [2]. w krajach, w których dostęp do HAART jest powszechny HCV stał się wiodącą przyczyną marskości, niewydolności wątroby, raka wątrobowokomórkowego oraz śmierci wśród osób zakażonych HIV [3-6]. w krajach rozwijających się wiodącą przyczyną śmierci osób zakażonych HIV pozostaje

² Lynn E. Taylor jest profesorem medycyny w *Division of Infectious Disease* przy *Brown Medical School* i Dyrektorem *HIV/Hepatitis C Coinfection Program* w *The Miriam Hospital, Providence, Rhode Island (USA)*.

Beth Schwartzapfel jest Badaczem Seniosem w *The Miriam Hospital, Providence, Rhode Island (USA)*.

Piere M Cohlan jest profesorem medycyny w *Case School of Medicine* i lekarzem w *Division of Gastroenterology and Hepatology, University Hospitals of Cleveland*.

staje gruźlica i inne infekcje oportunistyczne [7-10], jednakże wraz z rosnącą dostępnością leków odtwórczych [11] choroby przewlekłe, takie jak zakażenie HCV, staną się większym problemem.

Prewalencja HCV wśród osób zakażonych HIV różni się znacznie w zależności od regionu i czynników ryzyka zakażenia HIV (patrz tabela na końcu artykułu), co prawdopodobnie spowodowane jest różną charakterystyką badanych grup, jak również niespójnymi metodami zbierania danych.

Przewlekłe zakażenie HCV jest jednym z najważniejszych problemów zdrowia publicznego wśród populacji osób zakażonych HIV, przyjmujących narkotyki. Choć prewalencja HCV w populacjach osób zakażonych HIV różni się, to jednak wśród zakażonych HIV przyjmujących narkotyki w iniekcjach (IDU) jest ciągle duża: w kohortach zakażonych HIV osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach waha się od 70 do 90% [12;14;15;22;23]. w badaniu prowadzonym w Brazylii wykazano, iż 85% IDU zakażonych HIV, zakażonych jest także HCV, a w badaniu przeprowadzonym wśród osób uzależnionych w południowych Chinach 95% pacjentów było zakażonych HIV i HCV (70% zakażeń HCV stwierdzano wśród osób niezakażonych HIV), [24]. Badanie młodych IDU z Vancouver (Kanada) wykazało częstość współzakażeń wynoszącą 5,2 na 100 osobolat [23].

Profilaktyka

Biorąc pod uwagę fakt, iż większość HIV-seropozytywnych IDU zakażonych jest także HCV, działania profilaktyczne muszą być trojaki: po pierwsze, osoby uzależnione od narkotyków, **które** nie robią sobie iniekcji lub ci, którzy zaczęli dokonywać ich niedawno muszą stać się celem profilaktyki pierwotnej. Istnieje tylko „małe okienko” dla interwencji, zanim osoba zaczynająca przyjmowanie narkotyków w iniekcjach nie stanie się zakażona HCV [23]. Po drugie, celem profilaktyki powinni stać się partnerzy seksualni i osoby przyjmujące wspólnie narkotyki. Po trzecie, osoby zakażone HIV i HCV powinny mieć dostęp do opieki pomagającej zwolnić postęp choroby. Istotnym elementem wszystkich tych strategii jest identyfikacja osób zakażonych HCV poprzez dostępne testy [25;26]. Szeroka profilaktyka HCV będzie dawała korzyści zarówno dla zdrowia jednostek, jak i zdrowia publicznego, powodując zmniejszanie się częstości nowych zakażeń, rozprzestrzenianie istniejących, zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności.

W celu budowania skutecznych programów profilaktycznych pracownicy służby zdrowia muszą znaleźć najpierw dostęp do społeczności IDU, a osoby uzależnione muszą mieć dostęp do opieki zdrowotnej. Wiele barier socjoekonomicznych i instytucjonalnych przeszkadza w zapewnieniu opieki tym populacjom. Ze względu na nielegalność przyjmowania narkotyków i stygmatyzację IDU, wiele osób uzależnionych unika kontaktu z systemem opieki zdrowotnej lub nie jest w stanie przezwyciężyć przeszkód w dotarciu do niej (takich jak brak środków transportu lub ubezpieczenia zdrowotnego), [27-29]. Wielu lekarzy ma

błędne wiadomości o przyjmowaniu narkotyków. w niedawnym badaniu przeprowadzonym w USA wśród lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej wykazano, iż nauka o uzależnieniach w szkołach medycznych i późniejsza edukacja ustawiczna nie są prowadzone właściwie [30]. Co gorsza, wielu lekarzy było otwarcie wrogo nastawionych do osób uzależnionych, co ma negatywne konsekwencje dla zdrowia i dobrostanu ich pacjentów [31]. Nierówności i stronniczość w systemie opieki prowadzą w praktyce do gorszej opieki i jej wyników dla wielu IDU [32-36]. w celu zwiększenia zaufania i wiarygodności u osób żyjących na marginesie społeczeństwa pracownicy służby zdrowia muszą stosować empatyczne, nieoceniające podejście do opieki nad nimi [37;38].

Testy w kierunku HCV

Spośród około 4 milionów osób zakażonych HCV w USA prawie 50% nie jest tego świadomych [39]; szczególnie często nie wiedzą o swoim zakażeniu IDU [40]. Zwiększenie liczby badań przesiewowych i wiedza o zakażeniu HCV zmniejsza przenoszenie wirusa [40;41], gdyż osoby świadome swej infekcji z mniejszym prawdopodobieństwem angażują się w ryzykowne zachowania związane z transmisją HCV. Osoby zakażone HCV, objęte opieką, powinny zostać zaszczepione przeciwko wirusom zapaleń wątroby typu a i B, powinny otrzymać informację o konieczności zmniejszenia spożycia lub odstawienia alkoholu, edukację o tym, jak nie przenosić zakażenia i o konieczności pozostawania pod obserwacją medyczną. Diagnozowanie i leczenie towarzyszącej często depresji i innych schorzeń psychicznych może prowadzić do zmniejszenia ryzyka zachowań pociągających za sobą niebezpieczeństwo dalszego rozprzestrzeniania HCV i HIV lub nabywania innych zakażeń oraz umożliwia leczenie oparte na interferonie, które nie jest wskazane w przypadku nieleczonych ciężkich chorób psychicznych.

Bezpłatne lub niewiele płatne anonimowe testowanie w kierunku HIV jest szeroko dostępne w USA [42]. Niestety nie ma takiego systemu dla HCV³. Zintegrowanie testowania w kierunku HCV z infrastrukturą testowania w kierunku HIV byłoby podejściem praktycznym i bardzo potrzebnym, gdyż populacje docelowe zazębiają się, a integracja badań może pozwolić na zaoszczędzenie środków.

Wszystkie osoby zakażone HIV powinny być testowane w kierunku HCV, choć optymalna częstość powtarzania tych badań przy istnieniu czynników ryzyka zakażenia nie została dotąd określona [43]. Dostępność testów w kierunku HCV dla partnerów osób uzależnionych, zakażonych HIV i HCV byłaby kolejnym ważnym krokiem. Partnerzy przyjmujący narkotyki wspólnie z osobą zakażoną HCV mają duże ryzyko zakażenia i powinni być testowani w regularnych odstępach czasu [25], choć optymalna częstość wykonywania tych badań nie jest jeszcze znana. Przenoszenie w kontaktach seksualnych wśród

³ W roku 2004 dokonano badań surowic krwi osób poddających się testom w kierunku obecności przeciwciał anty-HCV w Punkcie Konsultacyjno-Diagnostycznym w Białymstoku, jednym z wielu miejsc w Polsce, w których badania wykonywane są bez skierowania, bezpłatnie i anonimowo; przeciwciała anty-HCV wykryto w 6 spośród 211 surowic (2,4%), nie stwierdzono obecności przeciwciał anty-HIV. (Chlabicz S, Rogowska-Szadkowska D, Sokołowska M i wsp. *Przeegl Epidemiol.* 2005;59:21-9), (Przyp. tłum. DRSz).

długotrwałych, monogamicznych partnerów o różnym statusie serologicznym wydaje się zdarzać rzadko [44-47]. Konsekwentnie więc amerykańskie Ośrodki Kontroli Chorób i Zapobiegania (ang. Centers for Disease Control and Prevention – CDC) uznają testowanie w kierunku HCV długotrwałych stałych partnerów osób zakażonych HCV za „potrzebę niepewną” [25]. Ryzyko transmisji heteroseksualnej przy częstych zmianach partnerów seksualnych wydaje się być wyższe [48;49], być może z powodu towarzyszących chorób przenoszonych drogą płciową, choć testowanie w kierunku HCV osób podających w wywiadzie wielu partnerów seksualnych lub choroby przenoszone drogą płciową jest uważane również za „niepewną potrzebę” [25]. Wcześniejsze doniesienia wydawały się wskazywać, iż ryzyko przeniesienia HCV podczas kontaktów seksualnych między mężczyznami jest niewielkie [50]. Ostatnie doniesienia o pojawieniu się ognisk ostrych zapaleń wątroby, spowodowanych HCV, wśród mężczyzn homoseksualnych może im przeczyć [43;51-56], choć dowody nie są ostateczne [57;58].

Zapobieganie nabyciu HCV przez IDU, zakażonych HIV

Odstawienie lub zmniejszenie częstości przyjmowania narkotyków w iniekcjach jest najprostszą strategią zapobiegania zakażeniom HCV. Leczenie uzależnień okazało się zmniejszać częstość zakażeń HCV [59], HIV [60] i dokonywania ryzykownych zachowań [61], a także promować adherencję terapii HCV i HIV, jak i jej skuteczność [62-64]. Z kolei bez dostępu do terapii uzależnień zakażone HIV osoby przyjmujące narkotyki mają utrudniony dostęp do opieki i stosowania się do terapii [65-71].

Dla osób, które nie są zdolne lub nie chcą zaprzestać przyjmowania narkotyków w iniekcjach najistotniejszym sposobem profilaktyki zakażeń HCV jest dostęp do sterylnych igieł i strzykawek oraz edukacja dotycząca bezpieczniejszych iniekcji [72-74]. w dobie takich działań nastawionych na profilaktykę, jak wymiana strzykawek [38], wypisywanie strzykawek na receptę [75], sprzedaż strzykawek w aptekach [78-79], powstawanie nadzorowanych medycznie pomieszczeń do bezpiecznych iniekcji [80-82] i przepisywanie heroiny [83;84], wstrzykiwanie narkotyków nie musi się wiązać z ekspozycją na infekcje transmitowane parenteralnie [85;86].

Przyjmowanie narkotyków w iniekcjach obejmuje wiele etapów, które mogą stwarzać ryzyko przeniesienia zakażenia HCV [87;88], a podejście redukcji szkód musi uwzględniać każdy z nich. Podczas przygotowywania narkotyków użytkownicy często rozpuszczają heroinę w wodzie (podgrzewając ją lub nie nad płomieniem, proces znany jako gotowanie - „cooking”), po czym wciągają płyn do strzykawki poprzez bawełniany filtr. Ryzyko przeniesienia HCV, co wykazano, wiąże się zarówno ze wspólnym używaniem wody, filtrów, jak i naczyń do podgrzewania [89;90]. Jeśli wiele osób wstrzykuje narkotyki wspólnie, wówczas często jedna strzykawka używana jest do odmierzania porcji narkotyku, po czym przelewa się go do innych strzykawek (tak zwane „backloading”) lub z powrotem do garnka, by mógł być pobierany indywidualnie. Jeśli strzykawka używana do porcjowania narkotyku nie jest jałowa, wówczas wszystkie korzystające z niej osoby narażają się na ryzyko zakażenia HCV,

choć do wstrzykiwania narkotyków używają strzykawek nowych, sterylnych [89]. Aspiracja krwi do strzykawki przed dokonaniem iniekcji może również przyczynić się do zwiększenia ryzyka zakażenia HCV. Czynniki takie, jak objawy odstawienia występujące u osoby wstrzykującej w momencie dokonywania iniekcji, miejsce jej dokonywania – bezpieczna prywatna przestrzeń w przeciwieństwie do miejsc publicznych – również wpływają na ryzyko zakażenia [89;92].

Powinno być także uwzględniane ryzyko zakażenia HCV niezwiązane z iniekcjami [93]. Szczególnie wymienianie między sobą słomek do wciągania kokainy lub fajek do jej palenia może ułatwiać przeniesienie zakażenia poprzez podrażnienie wnętrza nosa lub popękane, poparzone, krwawiące usta [94;95]. Wysoce ryzykowne zachowania seksualne, jak sprzedaż usług seksualnych lub wymiana seksu za narkotyki, często towarzyszące przyjmowaniu nielegalnych narkotyków, są również niezależnym czynnikiem ryzyka zakażenia HCV [90].

Interwencje kierowane do osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach działają najlepiej wówczas, kiedy są zintegrowane z działaniami innych placówek często odwiedzanych przez osoby uzależnione od narkotyków, jak ośrodki terapii i instytucje penitencjarne [96-100]. Zintegrowanie edukacji dotyczącej profilaktyki HCV z placówkami leczenia uzależnień okazywało się skuteczne w zmniejszeniu ryzykownych zachowań [101]. Programy profilaktyki HCV wśród IDU, oparte na dowodach, nie zostały jeszcze opracowane. Jednakże, nawet przy braku takich danych, istniejąca literatura może być wykorzystywana do dostosowanych kulturowo, opartych na społeczności i kierowanych przez osoby mające takie same problemy działań profilaktycznych, które mogą być wykonalne i skuteczne w wielu miejscach, zarówno w krajach uprzemysłowionych [102-104], jak i rozwijających się [105].

Zapobieganie przenoszeniu zakażenia do grup osób utrzymujących kontakty społeczne, seksualne i przyjmujących narkotyki

Główną strategią zapobiegania zakażeniom partnerów osób HCV (+), jak już wspomiano, jest dostęp do testów w kierunku HCV. Używanie grup społecznych dla identyfikowania osób mających duże ryzyko zakażenia okazała się metodą efektywną dla innych chorób zakaźnych, jak na przykład kiła [106]. CDC przedstawiło niedawno pilotażowy program, w którym osoby zakażone HIV i osoby niezakażone, wykazujące duże ryzyko, rekrutują członków swoich sieci społecznych do testów w kierunku HIV [58]. Niektórzy proponowali wynagrodzenie finansowe dla IDU zdolnych do angażowania swoich partnerów w opiekę medyczną [107], (program pilotażowy CDC również uwzględnia niewielkie wynagrodzenie dla rekrutujących). Po włączeniu w opiekę medyczną profilaktyka HCV wśród partnerów osób współzakażonych, tak jak wśród samych współzakażonych osób uzależnionych, musi polegać na opiece niskoprogowej, nieoceniającej oraz na dostępie do sterylnych strzykawek i edukacji o bezpieczniejszych technikach iniekcji (o czym już wspomiano).

Zakażenia osób mieszkających pod jednym dachem lub zakażenia wewnątrzrodzinne wydają się rzadkie, nawet jeśli ktoś z domowników jest zakażony jednocześnie HIV i HCV [108]. w niedawnym badaniu pochodzącym z Egiptu wykazano ścisły związek między se-

ropozytywnością HCV i posiadaniem zakażonego HCV członka rodziny [109]. Jednakże zgromadzone dowody wydają się sugerować, iż wielu członków rodziny zostało zakażonych HCV przez to samo źródło, zwykle przez iniekcje medyczne z użyciem niesterylnych strzykawek, a nie przez członka swojej rodziny. Mimo to sensownym jest zalecanie osobom zakażonym HIV i HCV nie wymieniania z innymi osobami przedmiotów osobistych, takich jak szczoteczki do zębów, maszynki do golenia lub cążki do paznokci, które mogą być zanieczyszczone krwią zawierającą HCV.

Zapobieganie perinatalnej transmisji HCV

Wertykalna transmisja HCV jest dobrze udokumentowana. w jednym z badań wykazano wiremii HCV (mierzoną przez obecność HCV RNA metodą PCR [ang. polymerase chain reaction – reakcja łańcuchowa polimerazy]) u około 5,6% dzieci urodzonych przez HCV-seropozytywne matki. w tym i także w innych badaniach ryzyko przeniesienia wydaje się wzrastać wraz ze wzrostem matczynej wiremii HCV [110-112], choć nie potwierdzają tego wszystkie badania [113;114]. Wiele z nich, ograniczonych niewielką liczbą badanych i brakiem długotrwałej obserwacji sugeruje, iż wśród matek zakażonych równocześnie HCV i HIV ryzyko transmisji wertykalnej jest wyższe, niż u zakażonych samym HCV, a częstość przenoszenia HCV określana była na aż 40% [115-117]. w meta-analizie obejmującej 2 382 dzieci z 10 badań kobiet zakażonych HCV, współzakażonych lub nie wirusem HIV, ryzyko przeniesienia HCV na dziecko matki zakażonej HIV i HCV było 2,82 razy większe, niż ryzyko przeniesienia wirusa na dziecko matki zakażonej samym HCV. w analizie danych dotyczących 1 327 dzieci urodzonych przez matki z wykrywalną wiremii (HCV RNA pozytywnie) wykazano, że ryzyko przeniesienia HCV jest 1,97 razy większe, gdy matki są zakażone dodatkowo HIV w porównaniu z niezakażonymi [118]. Przyjmowanie narkotyków w iniekcjach niektórzy badacze przedstawiali również jako zwiększające ryzyko transmisji wertykalnej [114], ale nie wszyscy [113;119;120]. Wydłużony czas między pęknięciem błon płodowych a porodem jest także prawdopodobnym czynnikiem zwiększającym ryzyko transmisji HCV [120].

Karmienie piersią nie zwiększa ryzyka zakażenia HCV noworodka [121;122]. Jednakże w regionach świata, w których matki zakażone HIV mają dostęp do właściwej opieki zdrowotnej, czystej wody i pokarmów zastępujących mleko matki, doradzane jest odstawienie karmienia piersią ze względu na potencjalne ryzyko transmisji HIV [123]. w regionach, w których matki nie mają dostępu do opieki, czystej wody, pokarmów zastępczych, a ryzyko nabycia innych chorób zakaźnych i niedoborów żywieniowych powoduje wzrost śmiertelności dzieci, wówczas ryzyko śmierci związane z karmieniem zastępczym może przeważać możliwe ryzyko zakażenia HIV [124].

Czynniki zmniejszające ryzyko transmisji perinatalnej są celem kilku badań prowadzonych przede wszystkim wśród kobiet zakażonych samym HCV. Jednakże działania profilaktyczne powinny być kierowane na poprawę zdrowia matek i zapobieganie zachowaniom, które mogą niekorzystnie oddziaływać na płód, jak przyjmowanie heroiny, kokainy, palenie

tytoniu czy picie alkoholu podczas ciąży. Obecny stan wiedzy nie wspiera dokonywania elektrywnych cesarskich cięć [125]. Ponieważ aktualnie dostępne terapie anty-HCV są przeciwwskazane w ciąży i przez 6 miesięcy przed zajściem w ciążę z powodu teratogenności, to ich wpływ na zapobieganie zakażeniom perinatalnym nie może być bezpiecznie badany.

Zatrzymanie lub spowolnienie postępu choroby powodowanej przez HCV

Dane z literatury dostarczają sprzecznych danych o wpływie HCV na postępowanie zakażenia HIV [126;127]. Jednakże jest oczywiste, iż równoczesne zakażenie HIV przyspiesza postępowanie infekcji HCV [128-131]. Dlatego spowolnienie lub zatrzymanie postępu choroby jest szczególnie istotne u osób współzakażonych.

Dla współzakażonych IDU leczenie licznych chorób towarzyszących może być propozycją ważną. Na szczęście osoby przyjmujące narkotyki w iniekcjach, które pracują ze swoimi lekarzami nad metodycznym leczeniem i kontrolą zakażenia HIV mają, przynajmniej w pewnym stopniu, leczoną infekcję HCV i powinny być do tego zachęcane. Ponieważ zakażenie HIV przyspiesza chorobę wątroby [132], a większy stopień włóknienia koreluje z większym stopniem immunosupresji powodowanej przez HIV [133], dlatego rekonstrukcja immunologiczna powodowana przez HAART uważana jest za spowalniającą przebieg infekcji HCV, zmniejszającą zachorowalność i śmiertelność powodowaną przez choroby wątroby. Kilka badań sugeruje długotrwały, pozytywny wpływ HAART na przebieg zakażenia HCV [134-137]. Wcześniejsze rozpoczęcie HAART może przynosić korzyści współzakażonym pacjentom, opóźniając postępowanie włóknienia związanego z HCV [138]. Te pierwsze, retrospektywne doniesienia są zachęcające, ale konieczne są dalsze, planowane badania.

Abstynencja alkoholowa jest innym ważnym składnikiem zapobiegania postępowaniu choroby u osób współzakażonych. Prewalencja HCV rośnie wśród alkoholików [139-142]. Nadużywanie alkoholu (zwykle definiowane jako picie ≥ 50 g alkoholu dziennie) ułatwia postępowanie włóknienia i zwiększa ryzyko wystąpienia marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego u osób zakażonych HCV [142-147]. Nawet umiarkowane spożywanie alkoholu ma negatywny wpływ na postępowanie zakażenia HCV, choć nie ma zgody co do określenia „picie umiarkowane”: w różnych badaniach pojawiają się różne definicje, jak 30-40g/dobę [148], ≥ 50 g/dobę [149], 10g/dobę [150] i < 140 g/tydzień [151]. Spożywanie alkoholu może zmniejszyć prawdopodobieństwo spontanicznego usunięcia HCV z organizmu podczas infekcji pierwotnej [152], może też zmniejszyć skuteczność terapii [142]. Pozostają jednak w dalszym ciągu ważne pytania dotyczące spożywania alkoholu i HCV. Jaką rolę odgrywa HIV? czy różne modele picia wywierają różny wpływ na postępowanie infekcji HCV? Ze względu na to, iż niemożliwe jest udzielanie osobom współzakażonym właściwej informacji o tym, jaka ilość alkoholu, jeśli w ogóle, uważana jest za „bezpieczną”, dlatego najbardziej właściwe jest przekazywanie pacjentom, iż najbezpieczniejsza jest eliminacja alkoholu. Zalecanie zmniejszenia spożycia alkoholu, jeśli niemożliwe jest jego odstawienie, jest uzasadnionym podejściem zmniejszającym szkodę.

Innym środkiem zapobiegającym uszkodzeniu wątroby współzakażonych pacjentów są szczepienia przeciwko innym wirusom powodującym zapalenia wątroby. Ze względu na nakładające się czynniki ryzyka dla nabycia tych zakażeń, ryzyko piorunującej niewydolności wątroby spowodowane superinfekcją HAV [153] i szybszy postęp choroby wątroby w obecności HBV [154], dlatego wszystkie osoby zakażone HCV powinny być zaszczepione przeciwko HAV i HBV, jeśli są wrażliwe na te zakażenia [43;155;156]. Istnieją pewne obawy, iż osoby zakażone HIV mogą wykazywać zmniejszoną immunogenność szczepionek. w jednej z niedawno przeprowadzonych meta-analiz szczepień przeciwko HAV osób zakażonych HIV wykazano, iż tylko 48% odpowiedziało na szczepienie (w porównaniu ze 100% osób niezakażonych), a wyższa liczba komórek CD4 była czynnikiem zwiększającym immunogenność [157]. Chociaż zalecenia dotyczące niektórych szczepień, jak na przykład przeciwko pneumokokom, dokonywanych u osób zakażonych HIV zależą od liczby CD4, nie opracowano dotąd zaleceń dotyczących szczepień przeciwko HAV lub HBV [156].

Ponieważ strategie te mogą pomóc w opóźnieniu lub zmniejszeniu ciężkości postępu indukowanej przez HCV choroby wątroby, uzasadnionym jest by przyjąć, iż mogą też prawdopodobnie przygotować pacjentów do terapii HCV. Osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej, która oznacza trwałe usunięcie wirusa, zatrzymuje postęp stanu zapalnego i włóknienia wątroby, w niektórych badaniach wykazano także regresję włóknienia wątroby. Ponadto terapia HCV powinna być postrzegana nie tylko jako sposób zapobiegania postępowi zakażenia HCV, ale także jako sposób zapobiegania transmisji HCV, gdyż osoba, która osiągnęła trwałą odpowiedź wirusologiczną nie *może* przenosić HCV (jeśli nie nabędzie re-infekcji).

Hepatotoksyczność

Problem hepatotoksyczności wśród osób współzakażonych jest kolejnym istotnym elementem opieki. Hepatotoksyczność w erze HAART jest jednym z najczęściej spotykanych działań niepożądanych u osób żyjących z HIV, szczególnie u zakażonych HIV i HCV. Badania prowadzone w Hiszpanii i Tajlandii zidentyfikowały współzakażenie HCV wraz ze spożywaniem alkoholu i współzakażeniem HBV jako niezależne czynniki ryzyka dla związanej z HAART hepatotoksyczności [158;159]. Choć wzrosty aktywności enzymów wątrobowych zdarzają się często u pacjentów rozpoczynających HAART, to kliniczne zapalenie wątroby i zagrażająca życiu hepatotoksyczność związana z lekami antyretrowirusowymi zdarza się rzadko. Jednakże współzakażenie HCV zwiększa częstość występowania wzrostów aktywności enzymów wątrobowych i ciężkiej hepatotoksyczności [160], wykazano także zmniejszenie tolerancji HAART [161]. w jednym z dużych retrospektywnych badań, prowadzonych wśród osób zakażonych HIV i HCV przeprowadzonym we Włoszech wykazano, iż częstość występowania ciężkiej hepatotoksyczności wynosiła 17,7 na 100 osobołat obserwacji u pacjentów nieleczonych HAART i 8,22 na 100 osobołat u pacjentów leczonych HAART [162]. Ponadto hepatotoksyczność związana z HAART wydaje się korelować z ciężkością włóknienia wątroby u współzakażonych pacjentów [163].

Przyczynianie się różnych klas leków ARV do uszkodzeń wątroby pozostaje przedmiotem kontrowersji, ale wszystkie leki mogą ją powodować. w wielu badaniach z ciężkimi uszkodzeniami wątroby wiązano nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – newirapinę i efawirenz – a spośród inhibitorów proteazy HIV – ritonawir w pełnej dawce – szczególnie przy współtowarzyszącym wirusowym zapaleniu wątroby [160;164]. Ponieważ zakażenie HCV wydaje się niezależnym czynnikiem ryzyka dla hepatotoksyczności związanej z lekami ARV, pojawiają się wstępne dowody sugerujące, że wcześniejsze leczenie HCV u osób współzakażonych może zmniejszyć hepatotoksyczność związaną z późniejszą terapią antyretrowirusową [165].

Osoby zakażone HIV i HCV, które przyjmują narkotyki, wykazują również większe ryzyko hepatotoksycznych uszkodzeń związanych z heroiną [160], kokainą [167] i amfetaminami [168]. Osoby chorujące dodatkowo na choroby psychiczne, leczone farmakologicznie, mają także większe ryzyko hepatotoksyczności związanej z selektywnymi inhibitorami wychwytu serotoniny [163], trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi [170] i antypsychotycznymi [171]. Także leki przeciwgruźlicze wykazują dobrze udokumentowaną hepatotoksyczność, która może być bardziej wyrażona u pacjentów z AIDS, szczególnie współzakażonych HCV [172;173].

Leczenie

Kiedy HCV okazał się szeroko rozpowszechnioną chorobą zakaźną na początku lat dziewięćdziesiątych, jedynym dostępnym leczeniem była monoterapia interferonem (IFN). Stosowano go początkowo przez 24 tygodnie, a skuteczność terapii wynosiła ok. 6% [174;175]. Kiedy wydłużono czas terapii do 48 tygodni skuteczność leczenia wzrosła do 13% [176], ale było to ciągle przed dodaniem do IFN w 1998r. rybawiryny, co spowodowało wzrost skuteczności do 41% [177]. Pojawienie się pegylowanego IFN (peg-IFN) w połączeniu z rybawiryną zwiększyło odsetek trwałej odpowiedzi wirusologicznej do ponad 50% [177;178].

Jak dotąd istnieją trzy duże prospektywne, randomizowane, kontrolowane badania (dwa krajowe, jedno międzynarodowe) sprawdzające skuteczność leczenia peg-IFN z rybawiryną osób współzakażonych. Badania te wykazały, iż połączenie to jest dość dobrze tolerowane i skuteczne u pacjentów zakażonych HIV [179-181], chociaż mniej skuteczne, niż u pacjentów zakażonych samym HCV, ze średnim odsetkiem trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynoszącym od 27 do 40%. Dwa z tych badań wykazały odpowiedź histologiczną u 35 – 43% osób, które nie odpowiedziały wirusologicznie na leczenie [182;183].

Wiedza o bardziej agresywnym przebiegu zakażenia HCV w obecności HIV i wiedza o efektach leczenia współzakażonych pacjentów doprowadziła do powstania opartych na dowodach zaleceń dotyczących terapii tych osób [13;43;184-186]. Mówią one, iż peg-IFN z rybawiryną powinien być stosowany przez 48 tygodni, niezależnie od genotypu HCV [185], (patrz algorytm leczenia na końcu rozdziału). Byłoby najlepiej, aby u wszystkich

współzakażonych osób można było rozważyć terapię przeciwwirusową. Celem terapii jest usunięcie HCV poprzez osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Chociaż trwała odpowiedź wirusologiczna jest najbardziej pożądanym celem leczenia, ale nadzieja na poprawę kliniczną i histologiczną, nawet bez trwałej odpowiedzi wirusologicznej może być dostatecznym uzasadnieniem leczenia, niekoniecznie związanym z liczbą komórek CD4 [181;183]. Kolejnym celem tego leczenia, szczególnie osób zakażonych także HIV, jest zahamowanie aktywności choroby powodowanej przez HCV w celu zapobieżenia hepatotoksyczności związanej z HAART.

Osoby współzakażone, poddane terapii infekcji HCV, powinny być ściśle monitorowane ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Mogą być one łagodne, ale także zagrażać życiu, mogą obejmować cytopenie, objawy rzekomogrypowe, a także depresję ze skłonnością do samobójstw. Trzeba zaznaczyć, iż połączenie rybawiryny z nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy – didanozyną (ddI) nie powinno być stosowane ze względu na możliwość wystąpienia toksyczności mitochondrialnej, której towarzyszyć może kwasica mleczanowa, zapalenie trzustki i niewydolność wątroby [187]. Zydowudyna (AZT) może powodować anemię, którą może nasilać równoczesne stosowanie rybawiryny. Tak leczeni pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a w jeśli okaże się to potrzebne i dostępne – powinni otrzymać erytropoetynę w celu stymulacji rozwoju krwinek czerwonych. Inne sposoby obejmują zmniejszenie dawki rybawiryny (co zmniejsza także skuteczność leczenia) lub zmianę leku antyretrowirusowego [188;189], jeśli pojawi się anemia. Peg-IFN/rybawiryna nie wydają się mieć negatywnego wpływu na kontrolę przebiegu zakażenia HIV. Osoby z wykrywalnym HIV RNA przed rozpoczęciem leczenia po leczeniu peg-IFN wykazują zmniejszenie poziomu wirerii [186], a indukowane interferonem zmniejszenie całkowitej liczby komórek CD4 nie wpływa na stabilność ich odsetka, nie prowadzi też do rozwoju infekcji oportunistycznych [186]. Poziom wirerii HIV i liczba komórek CD4 wracają do wartości sprzed leczenia po kilku tygodniach od zakończenia (przerwania) leczenia.

Szczególnie w krajach rozwijających się dostęp do terapii HCV i badań laboratoryjnych koniecznych do bezpiecznego i skutecznego jej stosowania, co kosztuje około 20 000 dolarów amerykańskich za cykl terapii, ograniczony jest przez jej koszty. Uznając, że HCV jest infekcją oportunistyczną dotyczącą osób żyjących z HIV [190] wiele amerykańskich AIDS Drugs Assistance Programs dodają peg-IFN do swoich schematów leczenia. Ale nawet tych programów często nie stać na te leki. Dostępne są postacie odtwórcze rybawiryny, ale nie IFN. Mimo wysokich kosztów leki te uznano za opłacalne zarówno w leczeniu osób zakażonych HIV i HCV, jak i samym HCV [194;195].

Mimo osiągnięcia względnie niskiej częstości trwałej odpowiedzi wirusologicznej u pacjentów zakażonych HIV i HCV (szczególnie zakażonych genotypem 1, najczęstszym w wielu częściach świata wśród osób HIV seropozytywnych, przyjmujących narkotyki w iniekcjach) leczenie pacjentów, którzy nie osiągną trwałej odpowiedzi wirusologicznej przy leczeniu peg-IFN/rybawiryna będzie niezbędne. Długotrwała terapia podtrzymująca

małymi dawkami peg-IFN u części pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby lub marskością jest obiecującym sposobem postępowania, co właśnie badane jest w dużych, wielośrodkowych badaniach, sponsorowanych przez amerykańskie Narodowe Instytuty Zdrowia (National Institutes of Health – NIH), [194;195]. Trwają poszukiwania nowych leków, możliwe jest też pojawienie się leków, które będą mogły być używane zamiast rybowiryny, jako leki wspomagające IFN, których znalezienie może nastąpić szybciej, niż leków, które mogłyby być użyte niezależnie, jak na przykład inhibitory proteazy HCV. Poszukuje się także leków wspomagających i przeciwdziałających włóknieniu, które mogą stać się dostępne dla pacjentów zakażonych HIV i HCV w przyszłości [196].

Leczenie uzupełniające i alternatywne

Ze względu na bariery zarówno finansowe, jak i inne, wiele osób zakażonych HCV sięga po uzupełniające i alternatywne sposoby leczenia [197]. Szczególnie ostropest plamisty (oset mleczny, ang. milk thistle) i jego aktywny składnik – sylimaryna – są przedmiotem szczególnej uwagi w związku ze zdrowiem wątroby. w badaniach *in vitro* i badaniach na zwierzętach, jak również w małych badaniach klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z chorobami wątroby o różnej etiologii wykazano niewielką poprawę funkcji wątroby i wzrostu jej komórek oraz pewne zahamowanie procesu zapalnego po stosowaniu tego preparatu [198-206]. Jednakże meta-analiza, obejmująca większą liczbę pacjentów i wprowadzająca standardy jakości badań, wykazała niewielkie korzyści [207-209]. Jedyne przeprowadzone na dużą skalę, randomizowane, podwójnie ślepe badania stosowania sylimaryny, które objęły 144 osoby zakażone HCV w Egipcie, wykazały poprawę stanu zdrowia i samopoczucia, ale nie wykazały poprawy zmian wywołanych HCV [210]. Amerykańskie Narodowe Instytuty Zdrowia przeznaczyły ostatnio 5 - 6 milionów dolarów na badania fazy I/II nad stosowaniem sylimaryny w chorobach wątroby.

Krytycy ostrzegają, iż terapie uzupełniające i alternatywne często nie podlegają takiej samej analizie naukowej, jak leki stosowane w medycynie oficjalnej [211;212], więc w najlepszym wypadku mogą być nieskuteczne, a w najgorszym szkodliwe. Sylimaryna wydaje się być przynajmniej bezpieczna, choć nie szczególnie skuteczna u osób z chorobami wątroby (w przeciwieństwie do innych terapii alternatywnych, jak koloidalne srebro, o którym wiadomo, że jest trujące dla ludzi [213;214]). Jednakże, jak wskazują badania, coraz większa liczba osób zakażonych HCV używa terapii uzupełniających i alternatywnych, a tylko niewielu z nich informuje o tym swoich lekarzy [215], ale niezależnie od ich skuteczności lekarze powinni być o tym informowani, by wiedzieć o potencjalnych działaniach ubocznych [216] i interakcjach takich preparatów z lekami antyretrowirusowymi [217;218].

Wykluczanie osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach z leczenia peg-IFN/RBV

Wiele protokołów terapii HCV wyklucza osoby przyjmujące narkotyki w iniekcjach [97;219-223], a wielu ekspertów zaleca przynajmniej 6-miesięczną abstynencję przed rozpoczęciem leczenia interferonem (IFN), [221;224-227]. Dzieje się tak mimo braku dowodów wspie-

rających odmowę leczenia HCV osobom uzależnionym [226;228]. Chociaż nowe zalecenia polecają zindywidualizowane podejście do terapii HCV u osób uzależnionych [229], to jednak ciągle pozostaje wiele uprzedzeń i nieporozumień. Obawy dotyczące takich osób obejmują możliwość re-infekcji, niewłaściwe stosowanie się do zaleceń związanych z leczeniem, zaburzenia psychiczne lub powrót do przyjmowania narkotyków [97;226].

Obawy dotyczące ponownego zakażenia nie są wsparte dowodami. Długotrwałe badania obserwacyjne, prowadzone u IDU, wykazały bardzo niewiele takich przypadków po skutecznej eradykacji HCV [230;231]. Choć dokładność stosowania się do zaleceń związanych z leczeniem HCV wpływa na jego wyniki [232], to jednak samo przyjmowanie narkotyków nie oznacza ich nieprzestrzegania. Lekarze nie są w stanie przewidzieć, którzy pacjenci będą stosować się do zaleceń związanych z leczeniem, choć strategie nakierowane na osoby uzależnione mogą zmaksymalizować dokładność przyjmowania leków [226;233;234]. Zamiast zakładać, że osoba która przyjmuje narkotyki w iniekcjach nie będzie przestrzegała zaleceń związanych z terapią HCV lepiej jest oceniać zdolność poszczególnych pacjentów do tego, czy będą mogli stosować się do rozkładu wizyt i właściwego przyjmowania leków. na przykład podczas badania dotyczącego terapii HCV u osób przyjmujących metadon wymagano przynajmniej 75% cotygodniowej obecności w klinikach przez dwa lub więcej miesięcy, zanim pacjenci mieli prawo rozpoczęcia leczenia [235]. Chociaż IFN, jak wiadomo, powoduje psychiczne działania uboczne, to jednak ostatnie doświadczenia wykazują, iż wiele osób z depresją lub innymi schorzeniami psychicznymi może być leczonych, jeśli otrzymuje właściwe wsparcie [228;236-239].

W początkach terapii ARV lekarze zwykle niechętnie przepisywali leki ratujące życie osobom uzależnionym od narkotyków i chorym psychicznie z obawy o niedostateczną adherencję i możliwy rozwój oporności [240]. Jednakże w ramach programów zajmujących się swoistymi potrzebami takich populacji [241] osoby uzależnione, a także chore psychicznie mogą być konsekwentnie, bezpiecznie i skutecznie leczone lekami ARV. Wnioski z epidemii HIV mają zastosowanie także do HCV. Opieka multidyscyplinarna, integrująca leczenie HIV, HCV i uzależnienia, jak również inne usługi, jest najbardziej obiecującym modelem skutecznej terapii współzakażonych osób uzależnionych od narkotyków w iniekcjach [38;62-64;96;97;242-247]. Poza prowadzeniem programów niskoprogowych „one-stop shopping”, opieka mulidyscyplinarna wyklucza konieczność odsyłania do specjalistów – w kilku ośrodkach terapii HCV wykazano, iż rozczarowująco niski odsetek pacjentów uzależnionych i/lub współzakażonych, kierowanych w celu leczenia do innych ośrodków, pozostaje dalej pod kontrolą [196;219;220;248].

Istnieje niewiele programów opieki nad osobami zakażonymi HIV i HCV, przyjmującymi narkotyki w iniekcjach, niektóre kierowane są do osób zakażonych samym HCV. Takie programy mogą służyć jako wzór dla pracowników służby zdrowia pragnących stworzyć własne ośrodki opieki. Poniżej przedstawiono niektóre programy opisane w literaturze:

– **Brown Medical School's Miriam Hospital Immunology Center, Rode Island (USA)**

W 2001 r. klinika zajmująca się HCV została zintegrowana z istniejącym wcześniej ośrodkiem opieki dla osób żyjących z HIV [246]. Na miejscu powstały grupy edukacyjne i grupy oferujące wsparcie. Pracujący tam psychiatrzy i pracownicy socjalni, możliwość stosowania buprenorfiny oraz współpraca z istniejącymi środowiskowymi ośrodkami terapii zdrowia psychicznego i leczenia uzależnień pozwoliły na świadczenie zintegrowanej opieki psychiatrycznej, terapię uzależnień, konsultacje. Dzięki komunikowaniu się z lekarzami opieki podstawowej, zajmującymi się HIV, konsultującym hepatologiem, organizacjami AIDS, ośrodkami leczenia uzależnień, psychiatrami i placówkami penitencjarnymi, możliwe było zindywidualizowanie opieki. Pacjenci przyjmujący ciągle narkotyki, także w iniekcjach, mogą otrzymywać leczenie anty-HCV, stosowane wraz z edukacją dotyczącą zmniejszania ryzyka. Podstawą programu jest terapia nadzorowana – pacjenci zgłaszają się do kliniki co tydzień po iniekcje IFN, leczone są ewentualne działania uboczne, w razie potrzeby pobierana jest krew do badań, świadczona pomoc grup wsparcia. Ośrodek osiągnął duży odsetek utrzymania się pacjentów pod kontrolą (55%), co pozwalało na ocenę związanych z HCV chorób wątroby, a zgłaszanie się na cotygodniowe wizyty po IFN przekracza 90% [249].

– **Organization to Achieve Solutions in Substance Abuse (OASIS), Inc., Oakland, California (USA)**

Diana Sylvestre była jednym z pierwszych lekarzy, którzy założyli ośrodek terapii i badań HCV, skierowany do IDU i przyjmujących metadon [245]. OASIS zapewnia kompleksowe usługi medyczne, dotyczące zdrowia psychicznego, a także zawodowe, dla nie mających dostatecznej opieki członków społeczności zakażonych HCV, HIV i uzależnionych od narkotyków. Sesje dające wsparcie i informacje odbywają się co tydzień, wraz z pobieraniem krwi i wizytami medycznymi. W badaniu przeprowadzonym przed pojawieniem się peg-IFN obserwowano 76 pacjentów otrzymujących metadon i leczonych IFN/RBV. Pacjenci byli kwalifikowani do leczenia, jeśli uczestniczyli w przynajmniej 75% cotygodniowych spotkań w okresie 2 lub więcej miesięcy, niezależnie od równoczesnego przyjmowania narkotyków. Osoby z nieleczoną wcześniej depresją były włączane do leczenia po ustabilizowaniu ich stanu lekami psychotropowymi – 59% pacjentów włączonych do terapii miało wcześniej rozpoznane problemy psychiczne. Ogólnie – trwała odpowiedź wirusologiczna (ang. SVR – sustained viral response) wynosiła 28%, wydawała się niższa u przyjmujących narkotyki okazjonalnie, wyższa u nie przyjmujących narkotyków, u przyjmujących regularnie narkotyki była też niższa, jednakże różnice te nie były statystycznie znamienne. Trwają badania poszukujące sposobów dotarcia do aktywnych, rekrutowanych na ulicach użytkowników heroiny w celu leczenia infekcji HCV. Doktor Sylvestre bada wpływ zintegrowania leczenia dla przyjmujących stale heroinę ze stosowaniem buprenorfiny podczas terapii HCV,

porównując go ze zwykłym modelem opieki oferującym leczenie uzależnienia w odrębnej placówce.

– **Tarbes Hospital Hepato-Gastroenterology Unit, Tarbes (Francja)**

Ten ośrodek mający „podwójny cel leczenia” powstał ponad 10 lat temu i integruje opiekę nad pacjentami zakażonymi HCV i uzależnionymi od narkotyków [62]. Wiele usług prowadzonych jest w tym samym miejscu przez lekarzy, pielęgniarki, pracowników socjalnych i psychologów, włącznie z leczeniem HCV i substytucją metadonową. Autorzy przeanalizowali historię 435 pacjentów leczonych między rokiem 1990 a 2000, których podzielili na 4 grupy: czynni uzależnieni od narkotyków w iniekcjach bez terapii substytucyjnej i z terapią substytucyjną, uzależnieni w przeszłości oraz nigdy nie uzależnieni. Nie wykazano między tymi grupami różnic dotyczących adherencji i trwałej odpowiedzi wirusologicznej, która wynosiła średnio 22%.

– **Detoxification Unit, Munich-Schwabing Hospital, Monachium (Niemcy).**

Program leczenia HCV został połączony z ośrodkiem detoksykacji znajdującym się w szpitalu ogólnym [243]. 50 pacjentów uzależnionych od narkotyków leczonych było przy wsparciu specjalistów zarówno hepatologii, jak terapii uzależnień. Leczenie rozpoczynano od IFN/RBV (zanim pojawił się peg-IFN) jeszcze przed opuszczeniem programu detoksykacyjnego i kontynuowano po wypisaniu, z cotygodniowymi wizytami u specjalistów. Pacjentom wracającym do uzależnienia oferowano substytucję opiatów, ale nie przerywano terapii HCV. Trwałą odpowiedź wirusologiczną na leczenie osiągnęło 36% pacjentów, tylko 10% przerwało leczenie z powodu niestosowania się do zaleceń, a 39% nie opuściło żadnej iniekcji IFN do końca terapii, niezależnie od tego, jak długo trwała. Około 80% pacjentów miało przynajmniej jeden nawrót uzależnienia, 30% z nich zostało przyjętych do terapii substytucyjnej metadonem; żaden nie nabył reinfekcji. Nie obserwowano statystycznie znamiennych różnic w trwałej odpowiedzi wirusowej między pacjentami, którzy pozostawali w abstynencji, a pacjentami mającymi nawrót uzależnienia.

Wnioski

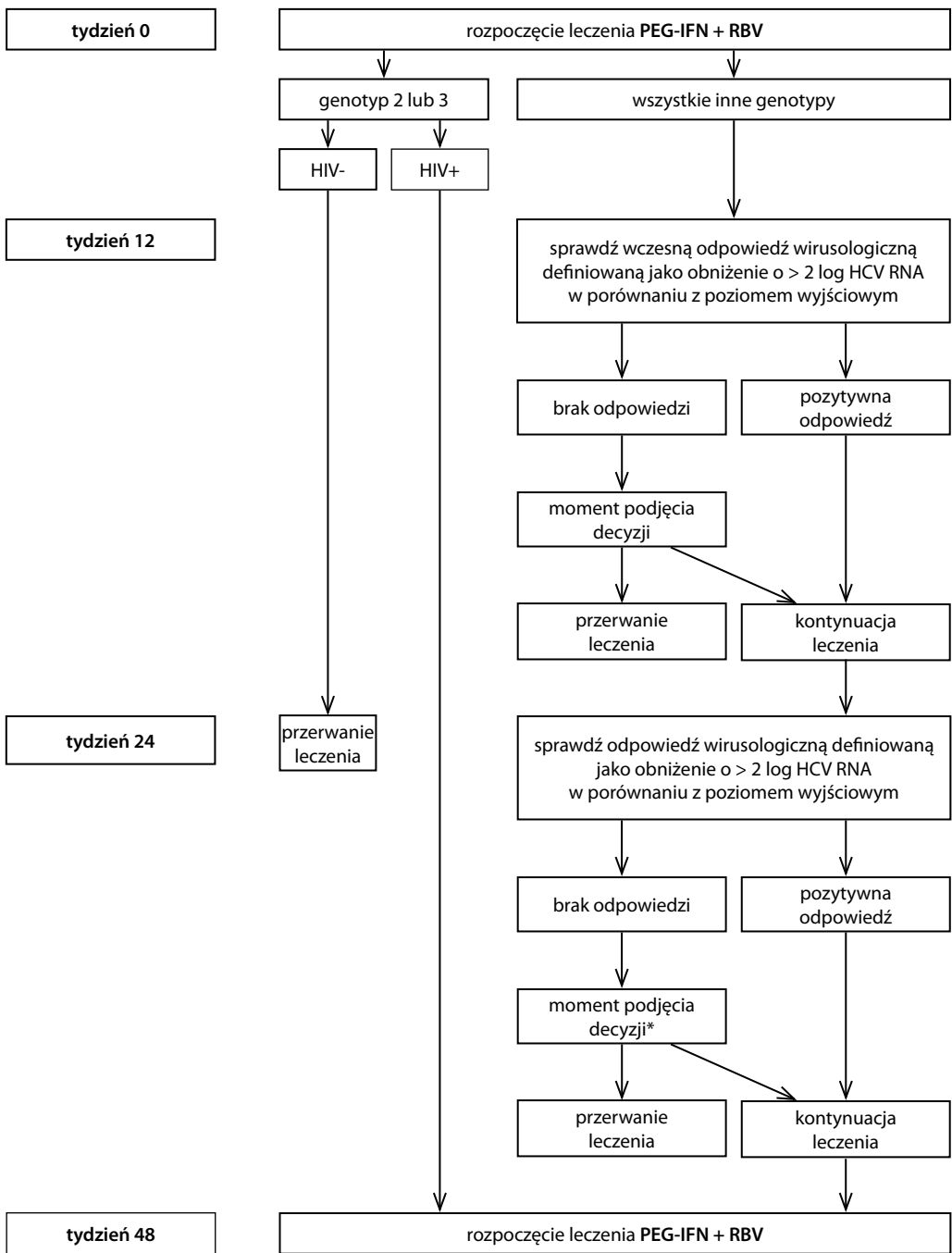
Ze względu na dużą liczbę osób zakażonych równocześnie HIV i HCV kwestia jak postępować z takimi pacjentami jest bardzo istotna. Najważniejszym pytaniem jest jak pomagać im najbardziej skutecznie. Dostęp do opieki i leczenia HIV, zmniejszenie barier w dostępie do leczenia dla IDU pozostaje najbardziej żywotną kwestią dla większości współzakażonych osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach na świecie. Dostęp do leków przeciwko HCV będzie stawał się większym problemem wraz z coraz większym rozpowszechnieniem antyretrowirusowych leków odtwórczych w rozwijającym się świecie, a kiedy leczenie obu

wirusów będzie dostępne, wówczas ważnym tematem do zastanowienia będzie optymalna kolejność wprowadzania terapii HIV i HCV.

Tabela 1. Prevalencja HCV wśród osób zakażonych HIV na świecie

Lokalizacja	Kohorta	Prevalencja
Sanos, Brazylia [17]	HIV +, przekrojowe, w tym osoby uzależnione	36%
Alberta, Kanada [15]	lokalne HIV+, przekrojowe, 91% osób uzależnionych	61%
provincia Syczuan, Chiny [19]	osoby uzależnione	100%
Londyn, Wielka Brytania [14]	zróżnicowana etnicznie populacja kliniki HIV	9%
Nigeria [16]	osoby HIV+ mające dostęp do HAART	8%
San Juan, Puerto Rici [18]	populacyjna	92%
Tajlandia [20; 21]	przekrojowa populacja kliniki HIV; młodzi mężczyźni HIV+	8-50%
USA [12; 13]	różne kohorty HIV+	16-45%
Polska, Bydgoszcz ¹	pacjenci poradni Profilaktyki i Terapii Infekcji Wirusowych Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych AM	72,3%

Rycina 1. Algorytm terapii HCV



* szanse na odpowiedź wirusologiczną są niewielkie, dlatego celem terapii, jeśli jest kontynuowana, jest opóźnienie histologicznego i klinicznego postępu choroby. Studium choroby powodowanej przez HCV, tolerancja leczenia i czynniki indywidualne powinny być uwzględniane przy podejmowaniu decyzji o przerwaniu leczenia.

Znaczące obciążenie indywidualne i społeczne, powodowane zarówno przez gruźlicę, jak i HIV, wymaga skutecznych, dostępnych i akceptowalnych sposobów zapobiegania tym zakażeniom, a także opieki nad osobami uzależnionymi od narkotyków przyjmowanych w iniekcjach.

HIV i współzakażenie prątkami gruźlicy

Philips du Cros i Adeeba Kamarulzman⁴

Wprowadzenie

Połączenie się dwóch epidemii zakażeń – HIV i prątkami gruźlicy – stanowi obecnie jedno z największych zagrożeń zdrowia publicznego. Skuteczne leczenie możliwe jest dla obu chorób, choć w przypadku HIV możliwe do osiągnięcia jest zwolnienie postępu zakażenia [1], jednak równoczesna terapia stanowi wielkie wyzwanie zarówno dla osób żyjących z HIV, jak i ich lekarzy. Osoby przyjmujące narkotyki w iniekcjach (IDU) wykazują zwiększone ryzyko nabycia obu zakażeń [2;3], ale często mają niewielki dostęp do opieki medycznej i leków [4;6], szczególnie ARV [6]. Kolejnym znaczącym problemem jest mniejsza dokładność stosowania się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków przeciwgruźliczych, jak i antyretrowirusowych [7]. Znaczące obciążenie indywidualne i społeczne, powodowane zarówno przez gruźlicę, jak i HIV, wymaga skutecznych, dostępnych i akceptowalnych sposobów zapobiegania tym zakażeniom, a także opieki nad osobami uzależnionymi od narkotyków przyjmowanych w iniekcjach.

⁴ Philips du Cros jest lekarzem chorób zakaźnych w *Infectious Disease Unit of the University of Malaya Medical Centre*.

Adeeba Kamarulzman jest profesorem i szefem *Infectious Disease Unit na Wydziale Medycyny of the University of Malaya Medical Centre*.

Prewalencja współzakażeń HIV i prątkami gruźlicy na świecie

Około 2 miliardy ludzi, 1/3 populacji świata, zakażonych jest prątkami gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*). WHO szacuje, że w 2004r. pojawiło się 8,9 miliona nowych przypadków gruźlicy, w tym 741 000 chorych zakażonych jest również HIV [8]. Częstość współzakażeń HIV i prątkami gruźlicy różni się w poszczególnych regionach świata, sięgając 60% w Afryce wschodniej i południowej, a 3,3% w Wielkiej Brytanii i 15% w Hiszpanii. Największe liczby chorych dorosłych, zakażonych HIV i prątkami gruźlicy, obserwowane są w Południowej Afryce (2 miliony), w Indiach (1,7 miliona) i Nigerii (0,9 miliona), [9]. Wpływ HIV na częstość zachorowań na gruźlicę wyraźny jest także w krajach, w których wcześniej prewalencja gruźlicy była niska. w USA szacuje się, iż 26% przypadków czynnej gruźlicy związanych jest z HIV [9]. w innych krajach, w których częstość jej występowania ulegała zmniejszeniu obserwowano odrodzenie się choroby równocześnie ze wzrostem zakażeń HIV. Wzrost zakażeń HIV i zachorowań na gruźlicę jest szczególnym problemem krajów dawnego Związku Radzieckiego, gdzie gwałtownie rozwija się epidemia HIV, szczególnie wśród IDU [10-13]. na Ukrainie częstość występowania czynnej gruźlicy podwoiła się między rokiem 1992 a 2002, po kilku latach spadku liczby zachorowań [13].

Spśród sześciu regionów WHO najwięcej przypadków gruźlicy występuje w Azji. w ostatnich latach wiele krajów tego regionu doświadcza dużej częstości zachorowań na gruźlicę, jak Chiny, Indonezja, Wietnam i Kambodża. w wielu z tych krajów przyjmowanie narkotyków w iniekcjach stało się główną drogą przenoszenia HIV [9;14]. Ostatnie doniesienia z Azji mówią o 12% prewalencji gruźlicy w Kambodży i Tajlandii, 11% w Myanmarze (Birma) i 4% w Wietnamie [15]. Choć odsetki współzakażonych HIV i gruźlicą w krajach Azji są niższe w porównaniu z Afryką, to całkowita liczba współzakażonych pacjentów przekracza 2 miliony [9].

Duże różnice obserwowane są w regionach między poszczególnymi krajami, a także między poszczególnymi lokalizacjami, grupami etnicznymi, a także głównymi drogami przenoszenia HIV. w Indiach częstość zakażeń HIV wśród pacjentów z czynną gruźlicą waha się od 0,4 do 28,8% w różnych populacjach [16]. w USA najczęściej współzakażeń HIV i prątkami gruźlicy obserwowanych jest na czterech obszarach kraju: na Florydzie, w mieście Nowy Jork, w Teksasie i Kalifornii, stanowiąc 53% wszystkich zgłoszonych przypadków takich współzakażeń w tym kraju [17].

Prewalencja współzakażeń HIV i prątkami gruźlicy w populacji osób uzależnionych od narkotyków przyjmowanych w iniekcjach

Niski status socjoekonomiczny, bezdomność, niedożywienie, przeludnienie, zły stan środowiska i problemy z dostępem do podstawowej opieki medycznej wiążą się zarówno z przyjmowaniem narkotyków, jak i gruźlicą. Przyjmowanie narkotyków stanowiło główny

czynnik ryzyka dla gruźlicy jeszcze przed epidemią HIV [18;19]. Ponadto przyjmowanie narkotyków w iniekcjach jest niezależnym czynnikiem ryzyka dla przejścia gruźlicy utajonej w czynną chorobę, choć mechanizm tego zjawiska nie został dotąd poznany [20;21].

Związek między HIV, gruźlicą i przyjmowaniem narkotyków w iniekcjach został wykazany na początku epidemii AIDS. w przeglądzie historii chorób szpitala w Nowym Jorku z lat 1978 – 1985 czynną gruźlicę rozpoznawano u 15,1% pacjentów podających w wywiadzie przyjmowanie narkotyków w iniekcjach i u 4,4% innych pacjentów z AIDS. Roczny odsetek przypadków gruźlicy podwoił się w okresie obserwacji, co wiązało się przede wszystkim z zachorowaniami wśród IDU z AIDS [22]. w Katalonii (Hiszpania) między 1987 a 1993r. roczna częstość zachorowań na gruźlicę wzrosła o 50%, a przynajmniej 60% wiązało się bezpośrednio z AIDS. w analizie tych przypadków AIDS wykazano, iż najważniejszym czynnikiem zapowiadającym gruźlicę wśród tych pacjentów był pobyt w więzieniu (iloraz szans: 2,16; $p < 0,001$) oraz przyjmowanie narkotyków w iniekcjach (iloraz szans: 1,65; $p < 0,001$), [23]. w niedawnych badaniach z Petersburga (Rosja) 94% potwierdzonych hodowlą przypadków gruźlicy u zakażonych HIV stanowiły osoby przyjmujące narkotyki w iniekcjach [11]. Rolę zakażenia HIV i przyjmowania narkotyków badano wśród pacjentów z potwierdzoną badaniem płwociny gruźlicą w Hiszpanii. Wykazano, iż pacjenci zakażeni HIV powodowali więcej mikroepidemii, niż niezakażeni, a wszyscy zakażeni HIV przyjmowali narkotyki w iniekcjach [24].

Wpływ gruźlicy na postęp zakażenia HIV

W kilku badaniach wykazano zwiększenie ryzyka postępu infekcji HIV u pacjentów współzakażonych prątkami gruźlicy [25]. Produkcja pro-zapalnych cytokin przez zmiany gruźlicze wiąże się ze wzrostem wirerii *in vitro* i prawdopodobnie przyczynia się do nasilenia immunosupresji powodowanej przez HIV [26;27]. Innym powodem pogarszania rokowania w infekcji HIV jest opóźnienie rozpoznania gruźlicy spowodowane nietypowością obrazu klinicznego i gorszą absorpcją leczenia [27].

Wpływ HIV na gruźlicę

Zakażeni HIV, przyjmujący narkotyki w iniekcjach, wykazują znacznie większe ryzyko postępu od gruźlicy latentnej do czynnej w porównaniu z niezakażonymi osobami uzależnionymi od narkotyków i populacją ogólną. [3;28]. w kohorcie osób uzależnionych z Amsterdamu Keizer i wsp. wykazali, iż częstość latentnej gruźlicy u niezakażonych HIV osób uzależnionych od narkotyków była sześciokrotnie większa, niż w populacji ogólnej Amsterdamu, a zakażenie HIV zwiększało trzynastokrotnie ryzyko czynnej gruźlicy w tej populacji [29]. Częstość aktywnej gruźlicy jest szczególnie duża wśród osób zakażonych HIV, przyjmujących narkotyki w iniekcjach, mających dodatni wynik testu tuberkulino-

wego i waha się od 4,6 do 18,88 na 1000 osobolat [2; 30]. Niedawno wykazano, iż ryzyko przejścia od latentnej do czynnej gruźlicy jest najwyższe we wczesnych stadiach (pierwsze 4 – 6 lat) i późnych stadiach (powyżej 9 lat) infekcji HIV [2; 30].

Współzakażenie HIV i prątkami gruźlicy w więzieniach

Czynniki zwiększające częstość współzakażeń HIV i prątkami gruźlicy wśród IDU są wielokrotnione w placówkach penitencjarnych. Przeludnienie, słaba kondycja fizyczna, zła wentylacja, brak właściwego leczenia przyczyniają się do zakażeń gruźlicą w więzieniach całego świata. w wielu z tych placówek gruźlica jest główną przyczyną śmierci osadzonych [31]. Duża prevalencja zakażeń HIV i gruźlicą w placówkach penitencjarnych zgłaszana jest z wielu krajów, w tym 35% w południowej Tajlandii, 26% w Tanzanii, 20% w Hiszpanii, 12% w Rosji, 11,7% w Malezji [32-36].

W wielu krajach duża liczba osadzonych przebywa w więzieniach z powodu popełnienia przestępstw związanych z narkotykami i dla bardzo wielu IDU więzienie jest wspólnym doświadczeniem [37]. Placówki penitencjarne stanowią szczególne wyzwanie dla kontroli przenoszenia gruźlicy. Opisano kilka ognisk zachorowań wśród osadzonych, zakażonych HIV [38-40]. w badaniach nad transmisją HIV w dużej populacji więźniów wykazano, iż 26% izolatów prątków miało unikalny genotyp, co sugerowało świeże zakażenie u 62% tych pacjentów [41]. Poza zakażeniami w więzieniach opisywano przenoszenie gruźlicy z więźniów na populację ogólną. w badaniach prowadzonych w Madrycie (Hiszpania) potwierdzono rozsianie się szczepów *Mycobacterium tuberculosis* między więźniami i miejską populacją. Czynnikiem ryzyka dla tego rozsiania było zakażenie HIV, przyjmowanie narkotyków w iniekcjach i przebywanie w więzieniu – obecnie lub w przeszłości.

Obraz kliniczny

Czynna gruźlica u pacjentów zakażonych HIV najczęściej dotyczy płuc [48;51]. u pacjentów ze względnie zachowaną liczbą komórek CD4 objawy kliniczne są podobne do tych, które występują u osób niezakażonych HIV, z zajęciem górnych płatów płuc, tworzeniem się zmian jamistych i pozytywnym wynikiem badania płwociny [52;55]. Natomiast u pacjentów z większą immunosupresją ($CD4 < 200/mm^3$) zwykle objawia się często jako gruźlicze zapalenie płuc, często z zajęciem płatów dolnych, limfadenopatią śródpiersia lub wnęk, gruźlicą prosówkową, a powstawanie zmian jamistych zdarza się rzadko [52-54;56-58]. Badanie płwociny jest u tych pacjentów częściej ujemne [59-61], co potencjalnie opóźnia rozpoznanie. Jednakże badanie płwociny może być pozytywne przy jednoczesnym braku zmian w badaniu radiologicznym u około 5% pacjentów zakażonych HIV [54].

Gruźlica pozapłucna dotyka częściej osób zakażonych HIV [62;63], a częstość jej występowania zwiększa się wraz z postępem upośledzenia odporności [64]. u zakażonych

HIV opisano wszystkie postacie gruźlicy pozapłucnej, jednak najczęściej obserwowana jest limfadenopatia [65;66]. Inne manifestacje to wysięk opłucnej, gruźlica rozsiana i gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [1;67]. Gruźlica jamy brzusznej objawia często się zmianami narządowymi i limfadenopatią [68]. w niektórych przypadkach jedynym objawem gruźlicy może być niewyjaśniona, utrzymująca się gorączka [69].

W rozpoznawaniu gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV ważne jest różnicowanie z infekcjami oportunistycznymi, które mogą ją przypominać [1]. Istotne jest uwzględnienie w różnicowaniu *Pneumocystis jirovecii* (dawiej *Pneumocystis carinii*), zwłaszcza u pacjentów z negatywnym badaniem płwociny. Ponadto u osób wykazujących znaczną immunosupresję może występować więcej, niż jedno zakażenie. Opisywano także podwójne zakażenia *M. tuberculosis* i *P. jirovecii* lub *M. tuberculosis* i streptokokami [70-72].

Rozpoznanie czynnej gruźlicy

Ze względu na trudności w diagnostyce gruźlicy na podstawie obrazu klinicznego niezwykle istotne jest potwierdzenie rozpoznania, jeśli to możliwe, u wszystkich pacjentów, u których jest podejrzewana, co może zmniejszyć częstość długiego leczenia przeciwgruźliczego u pacjentów niezakażonych prątkami gruźlicy. Badanie mikroskopowe płwociny pozostaje nadal najszybszą metodą diagnostyczną gruźlicy płuc. Ostatnie rekomendacje International Standards for Tuberculosis Care zalecają, by wszyscy pacjenci, u których podejrzewa się gruźlicę płuc mieli wykonane przynajmniej dwa, a **lepiej** trzy, badania próbki płwociny. Jeśli to możliwe, jedna z próbek powinna być pobrana wczesnym rankiem [73]. Złotym standardem pozostaje hodowla, zarówno w celu diagnostyki, jak i oceny wrażliwości na leki. Jednakże w wielu krajach świata koszty i trudności dostępu do właściwych laboratoriów ograniczają wykonywanie tych badań. Z kolei konieczność oczekiwania przez kilka tygodni na wynik hodowli utrudnia wczesne decyzje terapeutyczne. Dlatego w krajach rozwijających się obecne zalecenia WHO rekomendują algorytmy diagnostyczne nie obejmujące hodowli mykobakterii [1].

U pacjentów zakażonych HIV, których badanie płwociny było ujemne, odsetek śmiertelności jest wyższy, niż u osób mających pozytywny wynik badania [9], a opóźnienie rozpoczęcia leczenia wydaje się **głównym** tego powodem [63]. Algorytmy kliniczne tworzone dla poprawienia diagnostyki pacjentów mających gruźlicę płuc, zakażonych HIV, a których badanie płwociny jest ujemne, są rewidowane, ale wymagają kolejnych badań w celu dalszego ulepszania diagnostyki i wyników leczenia [74].

Znaczenie testów bezpośredniej amplifikacji w diagnostyce gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV nie jest obecnie jasne [75]. Koszty i konieczność specjalistycznego doświadczenia powodują, iż nie są one prowadzone w krajach rozwijających się. Testy takie zalecane są do różnicowania *M. tuberculosis* od mykobakterii niegruźliczych w pozytywnych próbkach płwociny [76]. w niewielkich badaniach uznawano je za pomocne we wczesnym rozpo-

znawaniu gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV, których badanie płwociny było ujemne [75;77], jednakże czułość i swoistość tych testów jest niska, co wymaga ciągle wykonywania hodowli [78].

Indukcja płwociny hipertonicznym roztworem soli jest użyteczna przy podejrzeniu gruźlicy płuc u pacjentów, którzy nie są zdolni odrzucić płwociny [1] i dawać ma podobne wyniki do uzyskiwanych w następstwie bronchoskopii [79]. Wartość diagnostyczna indukowania płwociny może być poprawiona powtórzeniem badania [80]. Hodowla z indukowanej płwociny pozwala na rozpoznanie gruźliczych wysięków opłucnej, nawet wówczas, gdy w badaniach radiologicznych nie stwierdza się zmian [81]. Jednakże ta metoda powoduje zwiększenie rozprzestrzeniania się kropelek płwociny, dlatego powinno być przeprowadzone przy zachowaniu właściwych środków ostrożności, przez przeszkolony personel, by zminimalizować ryzyko zakażenia innych pacjentów i personelu medycznego [1]. Choć izolacja *M. tuberculosis* z hodowli krwi pacjentów niezakażonych HIV udaje się rzadko, to często zdarza się w przypadku gruźlicy pozapłucnej u pacjentów zakażonych HIV [82]. Częstość pozytywnych hodowli krwi rośnie wraz ze spadkiem liczby komórek CD4. w jednym z badań 29% spośród 75 zakażonych HIV pacjentów z gruźlicą płuc miało mykobakterie we krwi, a u 49% z nich liczba komórek CD4 była niższa od $100/\text{mm}^3$ [64]. Kiedy mało inwazyjne testy nie doprowadzają do ustalenia rozpoznania, a stan kliniczny pacjenta nie pozwala na czekanie na wyniki hodowli, wówczas powinno się rozważyć inwazyjne badania, w tym bronchoskopię, biopsję szpiku lub węzłów chłonnych [76].

Tuberkulinowy test skórny ma małe znaczenie diagnostyczne w czynnej gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV [83]. Dodatni wynik testu nie pozwala na rozróżnienie czynnej gruźlicy od utajonej, a przy wcześniejszej ekspozycji na mykobakterie w środowisku lub po szczepieniu BCG może także dawać wyniki fałszywie dodatnie [84]. Test skórny jest często fałszywie ujemny u osób zakażonych HIV, szczególnie u osób z zaawansowanym upośledzeniem odporności, może być także fałszywie ujemny z powodu ciężkiego niedożywienia lub w gruźlicy prosówkowej [85].

Leczenie

Standardowe leczenie 6-miesięczne, przy wrażliwych szczepach *M. tuberculosis*, daje podobne wyniki u osób zakażonych i niezakażonych HIV [86-89]. Poprawa stanu klinicznego następuje w takim samym odsetku u zakażonych i niezakażonych HIV pacjentów, jedynie przybieranie na wadze może być wolniejsze u zakażonych HIV [1;90]. Podobny jest także czas do uzyskania wyjałowienia płwociny i poprawy radiologicznej [1;91;92]. Standardowe 6-miesięczne leczenie daje taki sam odsetek niepowodzeń terapeutycznych, niezależnie od zakażenia HIV [86-89]. Nawroty gruźlicy są częstsze u pacjentów, których liczba komórek CD4 jest niższa od $100/\text{mm}^3$, szczególnie na obszarach endemicznych [93], a odsetek zgonów w czasie nawrotów jest wysoki [83;93]. w dwóch badaniach wykazano mniejszą

częstość nawrotów po leczeniu trwającym 9 do 12 miesięcy u pacjentów zakażonych HIV [94;95]. Ze względu na ograniczenia tych badań nie jest jasne, czy dowodzi to rzeczywiście prawdziwej wyższości dłuższej trwającego leczenia lub zmniejszenia odsetka egzogennych reinfekcji [96].

Obecne zalecenia dla leczenia gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV rekomendują terapię sześciomiesięczną, zestawem leków opartym na rifampicynie – dwa miesiące fazy wstępnej i 4 miesiące fazy kontynuacji (patrz Tabela 1). Sześć miesięcy to minimalny czas trwania leczenia. Wydłużenie terapii do 9 miesięcy z fazą kontynuacji trwającą 7 miesięcy zalecane jest dla pacjentów wykazujących wolną odpowiedź kliniczną lub mikrobiologiczną (np. kiedy hodowle po 2 miesiącach pozostają dodatnie), [1;76;78]. Gruźlica pozapłucna leczona jest tak samo długo, jak gruźlica płuc, jednakże gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych powinno być leczone 12 miesięcy. u pacjentów z gruźliczym zapaleniem osierdzia i opon mózgowo-rdzeniowych powinno być rozważane dodanie kortykosterydów [76;78].

Alternatywny schemat leczenia obejmuje zamianę w fazie kontynuacji na etambutol i izoniazyd przez 6 miesięcy. Jeśli spodziewane są problemy z adherencją, taki schemat zmniejsza ryzyko powstania oporności na rifampicynę, jednakże wiąże się w wyższym odsetkiem nieskuteczności i nawrotów, szczególnie u pacjentów zakażonych HIV [73].

Leczenie wrażliwych szczepów *M. tuberculosis* może być stosowane codziennie lub w sposób przerywany. Podawanie leków dwa razy w tygodniu wiąże się z większym ryzykiem powstania oporności na rifampicynę u pacjentów z niską liczbą komórek CD4, nie jest więc zalecane w aktualnych rekomendacjach WHO [115;73]. Stosowanie stałych dawek leków może być pomocne szczególnie w terapii u IDU, gdyż pozwala na zmniejszenie liczby tabletek przyjmowanych na dobę i ryzyka niezamierzonej monoterapii. Nie jest zalecane stosowanie schematów podawanych raz w tygodniu (np. rifapentin – izoniazid) u zakażonych HIV pacjentów ze względu na dużą częstość nieskuteczności przy gruźlicy odpornej na rifampicynę [97]. Jeśli jest dostępna rifabutyna, wówczas wielu lekarzy preferuje zastąpienie nią rifampicyny.

Leczenie odpornej na leki gruźlicy pozostaje kwestią kontrowersyjną. Przy rozpoczynaniu lub zmianie leczenia powinno się ono składać z przynajmniej 3 wcześniej niestosowanych leków, na które istnieje wrażliwość [98]. Nie powinno się nigdy dodawać jednego leku do nieskutecznego schematu leczenia [1]. Pacjenci powinni być hospitalizowani lub leczeni metodą bezpośrednio obserwowanej terapii, powinno się unikać terapii przerywanej [98]. Proponowane leki przedstawiono w Tabeli 1.

Równoczesne leczenie gruźlicy i HIV jest bardzo trudne. Większa liczba leków powoduje zwiększenie ryzyka interakcji między lekami, toksyczności i nieprzestrzegania zaleceń związanych z ich przyjmowaniem. Czynniki te mogą przyczyniać się do nieskuteczności mikrobiologicznej i/lub wirusologicznej. Jednakże opóźnienie rozpoczęcia HAART u osób z dużą immunosupresją wiąże się ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się infekcji oportunistycznych i śmiertelnością [76;99].

Toksyczność leków przeciwgruźliczych i antyretrowirusowych

Dużą częstość działań niepożądanych obserwowano u osób zakażonych HIV, chorych na gruźlicę, jeszcze w erze przed- HAART, a odsetek nietolerancji terapii przeciwgruźliczej, wymagający jej zmiany, wynosił od 6 do 18% [100;101]. u pacjentów leczonych jednocześnie lekami przeciwgruźliczymi i antyretrowirusowymi częstość objawów niepożądanych wynosiła 54% [99]. Najczęstszymi objawami ubocznymi były neuropatia obwodowa, wysypki oraz zaburzenia z przewodu pokarmowego. Większość działań niepożądanych występuje w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia i często wymusza przerwanie leczenia albo gruźlicy, albo zakażenia HIV [99]. Pacjenci z niższą liczbą komórek CD4 wykazują większe ryzyko nietolerancji rifampicyny [102]. Częstość występowania neuropatii obwodowej i parestezji jest tak duża, iż sugeruje to konieczność podawania pirydoksyny⁵ pacjentom leczonym lekami przeciwgruźliczymi [76]. Duża liczba leków koniecznych w równoczesnej terapii gruźlicy i zakażenia HIV znacznie zwiększa możliwość wystąpienia toksyczności. Najczęstsze działania uboczne przedstawiono w Tabeli 2.

Podczas leczenia przeciwgruźliczego hepatotoksyczność obserwowana jest częściej u pacjentów zakażonych HIV. Niewielkie wzrosty aktywności aminotransferaz są częste podczas leczenia gruźlicy, jednakże za znaczącą hepatotoksyczność powinno się uważać ponad trzykrotny wzrost aktywności AST lub ALT powyżej górnej granicy normy wraz z objawami klinicznymi lub wzrost pięciokrotny, bez objawów [78]. Czynnikiem ryzyka dla wystąpienia hepatotoksyczności jest starszy wiek, nadużywanie alkoholu, płeć żeńska i zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B i C [78;103-105]. w jednym z badań odsetek hepatotoksyczności u pacjentów zakażonych HIV i HCV był czterokrotnie większy [106], co ma znaczenie szczególnie podczas leczenia IDU. Jeśli hepatotoksyczność wystąpi, wówczas należy odstawić wszystkie leki potencjalnie hepatotoksyczne, w tym izoniazyd, rifampicynę i pyrazynamid, jak też leki ARV i kotrimoksazol. Leki pierwszego rzutu można zwykle wprowadzać ponownie, w dawkach stopniowo zwiększających się przez okres dwóch tygodni, jak tylko aktywność transaminaz obniży się poniżej dwukrotnej wartości górnej granicy normy [78]. Powrót funkcji wątroby może być wolny, zależnie od stanu klinicznego pacjenta, a wprowadzenie tymczasowego zestawu leków, który raczej nie powoduje dalszej hepatotoksyczności, może być konieczne, zanim nie będzie możliwe wprowadzenie ponownie leków pierwszego rzutu.

U pacjentów zakażonych HIV obserwowano niższe stężenia leków przeciwgruźliczych, szczególnie rifampicyny i etambutolu [197;108]. Niższe wchłanianie tych leków, spowodowane enteropatią HIV lub infekcjami oportunistycznymi przewodu pokarmowego może prowadzić do ich subterapeutycznych stężeń i wiązać się z nieskutecznością terapii [109;110]. Niektórzy autorzy sugerują, iż pomocne może być prowadzenie terapeutycznego monitorowania leków [111;112], jednak dostęp do takich badań jest ograniczony i obecnie nie ma dowodów na poprawę skuteczności terapii w ten sposób.

⁵ pirydoksyna – witamina B6 (przyp. tłum. DRSz).

Interakcje leków przeciwgruźliczych z antyretrowirusowymi

Rifampicyna jest silnym induktorem cytochromu P450-3A4 (CYP-3A4), układu metabolizującego leki. Indukcja CYP-3A4 przyspiesza metabolizm leków, co może prowadzić do subterapeutycznych stężeń podawanych równocześnie inhibitorów proteazy (IP) i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI), [113;114]. Spośród interakcji farmakokinetycznych między rifampicyną a niektórymi nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy powodowanymi przez inne mechanizmy, niż indukcja CYP-3A4, najważniejsze jest obniżenie stężenia w surowicy zydowudyny, choć nie wykazano znaczenia klinicznego tego zjawiska i dostosowywanie jej dawki nie jest zalecane [112;115].

Wszystkie rifamycyny mogą indukować CYP-3A4, chociaż z różną siłą: rifampicyna jest najsilniejszym induktorem, słabszym – rifapentina, najslabszym – rifabutyna [116]. Z tych względów rifabutyna pozwala na więcej opcji w skojarzonej terapii ARV i może być bezpiecznie stosowana z większością inhibitorów proteazy i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy [115].

Rifamycyny mogą wchodzić w interakcje z wieloma innymi lekami często stosowanymi u osób zakażonych HIV i zmniejszać stężenia w surowicy leków takich, jak dapson, glikokortykoidy i flukonazol [112]. Nie powinno stosować się równocześnie itrakonazolu i rifampicyny, a jeśli jest to konieczne, wówczas dawka itrakonazolu powinna zostać zwiększona przy prowadzonym ściśle monitorowaniu stanu klinicznego pacjenta [112]. Połączenie rifabutyny z klarytromycyną zwiększa częstość występowania zapaleń błony naczyniowej oka (uveits).

Rifampicyna przyspiesza metabolizm metadonu, powodując zmniejszenie jego stężenia w surowicy od 33 do 68%, co wymaga zwiększenia dawki metadonu [119]. Rifabutyna nie wpływa znacząco na stężenie metadonu [120]. Buprenorfina jest także metabolizowana głównie przez CYP-3A4, więc rifampicyna może obniżać jej stężenie [121]. Nie wiadomo, czy naltrekson wchodzi w istotne interakcje z lekami przeciwgruźliczymi. Według naszej wiedzy, nie prowadzono badań sprawdzających interakcje leków przeciwgruźliczych z nielegalnymi narkotykami.

Inne leki przeciwgruźlicze pierwszego rzutu mogą również wchodzić w interakcje z lekami antyretrowirusowymi, chociaż powodują mniej problemów, niż rifampicyna. Niedawno wykazano, iż izoniazyd jest inhibitorem cytochromu P450 in vitro [122], co może potencjalnie powodować interakcje z lekami ARV. Nie wiadomo dotąd, czy ma to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne, a obecnie zalecenia nie rekomendują dostosowywania dawek izoniazidu lub leków ARV podawanych równocześnie [76;78].

Wybór schematu HAART

Liczne interakcje między rifampicyną a lekami ARV ograniczają znacznie opcje terapeutyczne (Tabela 3). Ponadto optymalny wybór zestawu leków ARV wymaga rozważenia dostępności i cen tych leków, krajowych planów leczenia gruźlicy i HIV, a także czynników związanych z pacjentem. Na przykład mimo, iż rifabutyna rozważana jest jako opcja w terapii gruźlicy zamiast rifampicyny, to w większości krajów o ograniczonych środkach finansowych lek nie jest dostępny lub jest zbyt drogi⁶.

Najwięcej doświadczeń z leczenia HIV i gruźlicy dotyczy równoczesnego stosowania rifampicyny i efawirenu (EFV), chociaż ciągle istnieją kontrowersje dotyczące optymalnej dawki EFV [78]. Sugeruje się, że dawka EFV powinna zostać zwiększona do 800mg/dobę u pacjentów ważących ponad 60kg, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia subterapeutycznych stężeń EFV, a co za tym idzie rozwoju oporności [123]. Jednakże może to powodować zwiększenie toksyczności EFV, szczególnie objawów ubocznych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego [124]. Randomizowane badania przeprowadzone w Tajlandii wskazują, iż odpowiedź wirusologiczna i immunologiczna po stosowaniu EFV przez 48 tygodni w dawce 600mg i 800mg jest podobna, co sugeruje brak konieczności dostosowywania dawki EFV [125].

Wybór leczenia ARV jest trudniejszy w sytuacjach, kiedy EFV nie jest najlepszym lekiem, bo występuje jego nietolerancja, istnieje oporność na NNRT, nie jest też zalecany u kobiet w ciąży lub u kobiet nie mających dostępu do skutecznej antykoncepcji. Doświadczenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania równocześnie nevirapiny (NVP) z rifampicyną są jak dotąd ograniczone [126-128]. Obserwowano interakcje przy stosowaniu zmniejszonych dawek NVP, istnieje także większe ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności. Jednakże obserwowano również podobne odsetki odpowiedzi bez dostosowywania dawki NVP. Przy obecnie dostępnych danych takie połączenie powinno być opcją drugiego rzutu, a pacjenci tak leczeni powinni być ściśle monitorowani [76;129]. Doświadczenia ze stosowaniem dwóch zalecanych inhibitorów proteazy wzmocnianych ritonawirem są jak dotąd bardzo ograniczone, istnieją także poważne obawy o zwiększenie ryzyka hepatotoksyczności powodowanych przez to połączenie [130].

Stosowanie rifabutyny zamiast rifampicyny jest skutecznie w leczeniu gruźlicy [131]. Powoduje ona mniej interakcji z wieloma lekami antyretrowirusowymi, czyniąc z niej atrakcyjną opcję w terapii zakażonych HIV, chorych na gruźlicę (Tabela 4). Jednakże mimo częstego stosowania schematów leczenia przeciwgruźliczego, opartych na rifabutynie, nie przeprowadzono dotąd szerzej zakrojonych badań, dostarczających dowodów na skuteczność takiego postępowania. Jak już wspomniano, w krajach mających ograniczone środki finansowe rifabutyna nie jest dostępna lub jest zbyt droga. Podobnie jak w przypadku przerywanego leczenia rifampicyną, terapia rifabutyną podawaną 2 razy w tygodniu wiąże się z 5% częstością nieskuteczności terapii lub nawrotów zakażenia opornymi na rifampicy-

⁶ W Polsce rifabutyna sprowadzana jest jako import docelowy (przyp. tłum. DRSz).

nę szczepami *M. tuberculosis* u pacjentów, których liczba komórek CD4 jest mniejsza, niż 100/mm³ [132].

Unikanie rifamycyn w leczeniu gruźlicy jest teoretycznie atrakcyjną opcją dla zmniejszenia potencjalnych interakcji z lekami antyretrowirusowymi. Jednakże schematy leków przeciwgruźliczych, nie oparte na rifamycynach, wymagają dłuższego trwania leczenia i są gorsze od stosowych schematów opartych na rifampicynie [9;133]. Zestaw leków opierający się na rifampicynie w fazie początkowej terapii, a później stosowanie izoniazydu i etambutolu w fazie kontynuacji powoduje większe odsetki nieskuteczności, niż przy standardowym krótkim cyklu leczenia [134]. Istnieją sugestie, iż przeciwbakteryjne działanie rifampicyny może być korzystne, oprócz jej działania przeciwgruźliczego, u pacjentów w zaawansowanych stadiach infekcji HIV, zapewniając terapię lub profilaktykę współzakażeń bakteryjnych [1]. Zestawy leków nie oparte na rifamycynach powinny być stosowane w przypadkach zakażeń opornymi na rifamycynę szczepami *M. tuberculosis* lub u pacjentów, u których rifamycyna powodują poważną toksyczność i u których próba ponownego wprowadzenia leku się nie powiodła [78].

U pacjentów wymagających równoczesnego leczenia gruźlicy i HIV możliwe jest również stosowanie trzech nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, co zmniejsza wiele problemów związanych z interakcjami leków [76;135]. Połączenie w jednej tabletkę zydowudyny, lamiwudyny i abakawiru jest atrakcyjne w leczeniu IDU, a mała liczba tabletek może ułatwiać adherencję. Jednakże istnieją dowody, iż połączenie 3 leków należących do tylko jednej grupy jest mniej skuteczne [136-138] i powinno być stosowane tylko wówczas, gdy niemożliwe są inne opcje terapeutyczne i możliwe jest ścisłe monitorowanie pacjentów.

Kiedy wprowadzać HAART

Decyzja o rozpoczęciu HAART wymaga wyboru między koniecznością uproszczenia leczenia a ryzykiem postępu choroby. Opóźnienie rozpoczęcia terapii ARV ułatwia leczenie gruźlicy, powoduje mniej działań ubocznych, interakcji między lekami i zmniejsza ryzyko wystąpienia reakcji paradoksalnych. Wczesne rozpoczęcie HAART podczas leczenia gruźlicy wiąże się z występowaniem wielu działań ubocznych [99]. Ponadto równoczesne wprowadzenie dużej liczby leków jest dużym wyzwaniem dla pacjenta, mogącym powodować trudności we właściwym przyjmowaniu leków, co jest szczególnie problemem w przypadku IDU. Jednakże leczenie samymi lekami przeciwgruźliczymi nie przyczynia się do znaczącego wzrostu liczby komórek CD4, ani obniżenia poziomu wirerii HIV [139;140]. Śmiertelność powodowana postępowaniem infekcji HIV i występowaniem infekcji oportunistycznych podczas leczenia gruźlicy jest duża u osób wykazujących zaawansowaną immunosupresję, szczególnie w czasie pierwszych dwóch miesięcy fazy wstępnej leczenia przeciwgruźliczego [27;141].

Obecnie nie jest znany optymalny czas rozpoczęcia stosowania HAART u pacjentów współzakażonych HIV i gruźlicą. Podejście pragmatyczne przedstawiono w tabeli 5. u pacjentów z liczbą komórek CD4 mniejszą od 200/mm³ HAART powinno być rozpoczęte wcześniej, choć opóźnienie włączenia tych leków o 2 do 8 tygodni po rozpoczęciu terapii przeciwgruźliczej pomaga w zidentyfikowaniu przyczyn działań ubocznych. u pacjentów, u których opóźnia się włączenie HAART, powinno być prowadzone regularne monitorowanie kliniczne i laboratoryjne. Właściwe odstępy czasowe między badaniami powinny być indywidualizowane, uwzględniając nie tylko początkową odpowiedź na leczenie gruźlicy i występowanie działań niepożądanych, ale także inne czynniki, które mogą być niezwykle ważne w poprawie adherencji wśród IDU, jak terapia substytucyjna, a także zwrócenie uwagi na kwestie socjalne [7;142].

Partnerstwo lekarza i pacjenta

Dokładność stosowania się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków jest najważniejszym czynnikiem warunkującym wyniki leczenia. Słaba adherencja do leków przeciwgruźliczych może powodować przedłużoną zakaźność, oporność na leki, nawroty gruźlicy i zwiększenie śmiertelności, ma więc poważne konsekwencje zarówno dla jednostek, jak i dla społeczeństwa [1]. Około 20 – 50% pacjentów nie kończy terapii przeciwgruźliczej w czasie 24 miesięcy [143]. Podczas gdy aktywne przyjmowanie narkotyków i nadużywanie alkoholu zapowiadają słabe stosowanie się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków, to przyjmowanie narkotyków w wywiadzie lub stabilne włączenie w program leczenia uzależnień wręcz przeciwnie [7;144-146]. Tradycyjne modele opieki zdrowotnej są często niewłaściwe dla potrzeb IDU i etykietują takie osoby jako „nie stosujące się do zaleceń”. Podejście **skoncentrowane** na pacjencie wymaga rozważenia potrzeb pacjentów, jak również uwzględnienia czynników z nimi związanych, czynników socjalnych, które służą poprawie adherencji. Terapia powinna być także dostosowywana do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Obecne zalecenia WHO rekomendują, by sposoby wspomaganie terapii, które mogą obejmować terapię **nadzorowaną** (DOT), były także indywidualizowane, dostosowane do potrzeb konkretnego pacjenta [73]. DOT jako program leczenia wiąże się z poprawą adherencji, doprowadzaniem terapii do końca, poprawia także jej wyniki, zmniejsza częstość występowania gruźlicy w społeczeństwie, a także oporności na leki przeciwgruźlicze [147-150]. Nadal trwa dyskusja, czy bardziej efektywna jest DOT, czy samodzielne przyjmowanie leków [151]. w kilku badaniach przeprowadzonych w krajach o niskich zasobach finansowych nie wykazano wyższości DOT nad samodzielnym przyjmowaniem leków [152-154]. Korzyści związane z DOT mogą wiązać się z innymi czynnikami programu, niż tylko obserwowanie przyjmowania leków. Strategie często stosowane w programach DOT obejmują wyszukiwanie osób nie wywiązujących się ze zobowiązań, motywację personelu i podejście

skoncentrowane na pacjencie, obejmujące edukację i zachęcanie, motywowanie pacjentów [151;155]. DOT, niezależnie od tego, gdzie jest prowadzony, może pomóc we wczesnym identyfikowaniu i właściwych interwencjach w przypadku wystąpienia działań ubocznych.

Przedstawiono kilka skutecznych sposobów podejścia do poprawy adherencji IDU, obejmujących uelastycznienie godzin działania klinik, dostępności personelu medycznego i zachęt finansowych lub żywieniowych [7;145;156;157]. Multidyscyplinarne podejście do IDU musi obejmować pomoc socjalną, pomoc w poprawie warunków mieszkaniowych, leczenie uzależnień i koordynację leczenia gruźlicy z innego rodzaju pomocą [142]. Programy terapii uzależnień, wymiany igieł i strzykawek, które prowadzą także DOT, zgłaszają dobre wyniki w stosowaniu się pacjentów do zaleceń związanych z przyjmowanymi lekami przeciwgruźliczymi i antyretrowirusowymi [145;158;159].

Reakcje paradoksalne i choroba rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów leczonych skutecznie przeciwko gruźlicy i początkowo dobrze odpowiadających na terapię mogą wystąpić reakcje paradoksalne, będące klinicznym lub radiologicznym pogorszeniem wcześniejszych zmian w obrazie gruźlicy lub pojawieniem się nowych [160]. Takie paradoksalne reakcje obserwowane są u 2 – 23% niezakażonych HIV pacjentów rozpoczynających leczenie przeciwgruźlicze [161;162]. Reakcje takie są częstsze w czasie terapii HAART [160]. Rzadziej występują wówczas, kiedy istnieje odstęp czasowy między rozpoczęciem leczenia przeciwgruźliczego i leczenia antyretrowirusowego [99]. Wydaje się prawdopodobnym, iż reakcje paradoksalne spowodowane są, przynajmniej częściowo, wywołaną HAART chorobą rekonstrukcji immunologicznej (ang. immune reconstitution disease – IRD), [163].

Reakcje paradoksalne często objawiają się falistą gorączką, szybko powiększającymi się węzłami chłonnoymi, nasileniem nacieków płucnych i istniejących wcześniej zmian spowodowanych gruźlicą [163-165]. Rozpoznanie takiej reakcji powinno być postawione tylko po rozważeniu i zbadaniu innych potencjalnych przyczyn, w tym wystąpienia innych infekcji oportunistycznych, reakcji na leki, niedostatecznej adherencji, słabego wchłaniania leków przeciwgruźliczych i oporności na leki. Rozpoznanie jest trudne, gdyż nie istnieje w tym przypadku żaden test diagnostyczny. Wsparciem dla rozpoznania reakcji paradoksalnej może być znaczne zwiększenie się odczynu na tuberkulinowy test skórny [160] i szybki wzrost liczby komórek CD4 [163;166].

Reakcja paradoksalna może, choć rzadko, być pierwszym objawem gruźlicy [163]. Większość przypadków występuje u pacjentów rozpoczynających HAART w trakcie pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia przeciwgruźliczego [166], doniesiono także o jej wystąpieniu średnio w ciągu 8 tygodni po rozpoczęciu terapii przeciwgruźliczej i 4 tygodnie po włączeniu HAART [163]. Pacjenci, u których występuje reakcja paradoksalna częściej mają liczbę komórek CD4 niższą od $100/\text{mm}^3$ przed rozpoczęciem HAART, poziom wire-

mii $> 10^5$ kopii RNA HIV/ml, rozsianą gruźlicę, a także szybko odpowiadają na HAART [162;163;165;166]. w jednym z niedawno przeprowadzonych badań 70 pacjentów z gruźlicą potwierdzoną badaniem płwociny w Tanzanii randomizowano na otrzymujących Trizivir (zydowudyna, lamiwudyna, abakawir w jednej tabletkie) w ciągu 14 dni od rozpoczęcia terapii przeciwgruźliczej lub z 2 miesięcznym opóźnieniem [129]. Leczenie było dobrze tolerowane, nie było przypadków związanej z gruźlicą choroby rekonstrukcji immunologicznej w żadnej z grup. Liczba komórek CD4 wzrastała średnio o $33/\text{mm}^3$, to znaczy mniej, niż spodziewano się po HAART zawierającym efawirenz, co pozwala sądzić, iż występowanie reakcji paradoksalnych wiąże się z szybkością wzrostu liczby tych komórek [129].

Reakcje paradoksalne na ogół ustępują same [160]. Jeśli nie są poważnie, zwykle wystarczy leczenie objawowe, bez zmian w terapii HIV lub gruźlicy [76]. Brak jest dowodów na skuteczne metody leczenia poważnych reakcji, ale obecne zalecenia rekomendują stosowanie glikokortykoidów [78]. HAART może zostać przejściowo odstawiony, ale powinno się to czynić ostrożnie, gdyż może to prowadzić do szybkiego spadku liczby komórek CD4 [78;163]. Ważne jest uwzględnienie potencjalnych interakcji między rifampicyną a prednizolonem, co często wymaga stosowania prednizolonu lub metylprednizolonu w dawce 1-2 mg/kg i stopniowego obniżania dawki po 1 lub 2 tygodniach [76;163]. Właściwe dawki i czas ich stosowania powinny być dostosowywane do indywidualnych przypadków.

Zapobieganie gruźlicy

Wykazano, iż leczenie profilaktyczne izoniazidem zakażonych HIV pacjentów wykazuje działanie ochronne, choć efekty były lepsze u osób z dodatnim wynikiem tuberkulinowego testu skórniego, niż u osób z testem ujemnym [84]. Przeglądy randomizowanych badań wykazują, iż takie leczenie powoduje zmniejszenie ryzyka zachorowania na czynną gruźlicę o ponad 40%. Jednakże to działanie ochronne jest krótkotrwałe, trwa 2 do 4 lat, a nie jest jasne, czy zmniejsza śmiertelność [167]. Obecnie stosowanie izoniazidu zalecane jest przez 6 do 9 miesięcy, z sugestią, że 9 miesięcy jest bardziej skuteczne [1;76;156]. Należy rozważyć, czy niewielkie korzyści wynikające z dłuższego stosowania leku przewyższają ryzyko zmniejszenia adherencji przez dodatkowe 3 miesiące terapii u IDU. Równie skuteczne jest podawanie rifampicyny i pyrazynamidu przez 2 miesiące, ale może się wiązać z większym ryzykiem śmiertelnych reakcji hepatotoksycznych i nie jest obecnie zalecane [115]. Stosowanie izoniazidu dłużej, niż przez 6 miesięcy okazało się zmniejszać częstość zachorowań na czynną gruźlicę IDU, mających dodatni tuberkulinowy test skórny, przyjmujących metadon. Jednakże w tym badaniu odsetek przeciwwskazań do stosowania tej profilaktyki, odmów leczenia i brak adherencji był wysoki [168]. Leczenie izoniazidem latentnej gruźlicy u IDU, zakażonych HCV, nie wiązało się ze wzrostem hepatotoksyczności [169;170], choć byłoby wskazane monitorowanie testów czynności wątroby raz w miesiącu.

Wszyscy pacjenci zakażeni HIV, szczególnie IDU, mający duże ryzyko zachorowania na gruźlicę, powinni mieć wykonywany tuberkulinowy test skórny w celu oceny występowania latentnej gruźlicy [3;76]. Używanie zachęt finansowych w programach wymiany igieł i strzykawek okazało się wysoce skuteczne w zwiększeniu chęci poddawania się testom przesiewowym w kierunku gruźlicy utajonej wśród IDU [156;157]. Istotnym jest wykluczenie czynnej gruźlicy przed rozpoczęciem stosowania profilaktyki. Pacjenci powinni być poddani badaniom klinicznym, prześwietleniu płuc, i – jeśli to wskazane – badaniu płwociny i hodowli [1]. Profilaktyka powinna być oferowana pacjentom zakażonym HIV, których naciek po teście skórnym będzie miał więcej, niż 5 mm średnicy lub po niedawnym, bliskim kontakcie z czynną gruźlicą [76]. Profilaktyka wtórna po leczeniu przeciwgruźliczym na obszarach endemicznych gruźlicy może zmniejszać ryzyko nawrotów [171], ale nie wykazano, by poprawiała przeżywalność.

Niedawno powstały badania diagnostyczne określające interferon we krwi obwodowej, a ich wyniki wydają się bardziej obiecujące w rozpoznawaniu latentnej gruźlicy, w porównaniu z testami skórnymi. Jednakże brak dotąd dostatecznych dowodów zachęcających do wykonywania ich u osób zakażonych HIV [172].

Osoby zakażone HIV i personel medyczny wykazują ryzyko zakażenia gruźlicą w placówkach ochrony zdrowia. Światło słoneczne zabija *M. tuberculosis*, a dobra wentylacja zmniejsza ryzyko transmisji. Metody zmniejszania ryzyka zakażenia gruźlicą w placówkach służby zdrowia obejmują używanie odpowiednich masek na usta, edukację pacjentów dotyczącą higieny płuc, wczesną diagnostykę i właściwy dostęp do terapii lub kierowanie do odpowiednich placówek [1;173].

Przyczyny zachorowalności i śmiertelności osób współzakażonych

Pacjenci zakażeni HIV, chorzy na gruźlicę, wykazują wyższe odsetki śmiertelności, niż pacjenci niezakażeni HIV. Odsetki śmiertelności przekraczające 10% obserwowane są często tam, gdzie brak jest dostępu do HAART, w krajach mających niewielkie zasoby finansowe [174]. w jednym z badań prowadzonych w Puerto Rico, w których $\frac{3}{4}$ pacjentów stanowiły osoby przyjmujące narkotyki w iniekcjach, 55% zmarło w ciągu pierwszego roku po rozpoznaniu gruźlicy [175]. Odsetki zgonów są wyższe w przypadkach gruźlicy dającej negatywne wyniki badania płwociny i gruźlicy pozapłucnej w porównaniu z gruźlicą płuc [9;174]. Czasem trudno jest ocenić przyczynę śmierci, przyjmuje się więc, iż wczesna śmiertelność związana jest z gruźlicą, podczas gdy zgon podczas fazy kontynuacji leczenia przeciwgruźliczego wiąże się częściej ze stanami związanymi z AIDS [176].

Rozpoczęcie HAART u zakażonych HIV pacjentów chorych na gruźlicę zmniejsza znacząco występowanie kolejnych chorób definiujących AIDS i zmniejsza o około 50% śmiertelność w ciągu 4 lat [141]. Odpowiedź wirusologiczna na HAART jest podobna,

choć wzrost liczby komórek CD4 po rozpoczęciu leczenia ARV jest mniejszy wśród chorych na czynną gruźlicę [177].

U pacjentów zakażonych HIV stosowanie HAART wiąże się ze zmniejszeniem częstości zachorowań na czynną gruźlicę o około 70 – 90% [173-183]. Jednakże czynna gruźlica ciągle występuje u pacjentów zakażonych HIV, otrzymujących HAART, z większą częstością, niż w populacji ogólnej [184]. w Europie i Ameryce Północnej HAART częstość zachorowań na czynną gruźlicę zmniejszyła się około pięciokrotnie, zaś największe obniżenie zachorowań obserwowano w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia [185]. Postępujące zmniejszanie się częstości zachorowań na czynną gruźlicę wraz ze zwiększaniem się czasu stosowania HAART obserwowano również w kohorcie pacjentów z Południowej Afryki [177]. Nie wiadomo, czy wydłużenie czasu przyjmowania HAART powyżej 3 lat spowoduje dalsze zmniejszanie częstości zachorowań na czynną gruźlicę, choć ostatnie dane wskazują, iż jest mało prawdopodobne, by sama HAART mogła zmniejszać to ryzyko dla osób zakażonych HIV w porównaniu z populacją ogólną [186;187]. Po rozpoczęciu leczenia HAART czynnikiem zapowiadającym wystąpienie czynnej gruźlicy w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia jest wyjściowy poziom deficytu immunologicznego, mierzony liczbą komórek CD4 [177;185]. Po 6 miesiącach leczenia czynnikami ryzyka dla wystąpienia czynnej gruźlicy są wyjściowa liczba komórek CD4 i odpowiedź na HAART oceniana po 6 miesiącach (liczba CD4, poziom wirerii < 400 kopii RNA HIV/ml i wzrost liczby komórek CD4 w porównaniu z wartością wyjściową), [177;185;186].

Wnioski

Współzakażenie HIV i prątkami gruźlicy jest znaczącym problemem świata, stwarzającym wiele wyzwań, które są jeszcze większe w przypadku IDU. Zwiększone ryzyko nabycia zakażenia zarówno HIV, jak i prątkami gruźlicy nasila obie epidemie w wielu rejonach świata, co podkreśla konieczność poprawy leczenia tych osób, zarówno ze względu na ich zdrowie, jak i na zdrowie publiczne. Mimo istnienia skutecznych terapii tych chorób, zmniejszających chorobowość i śmiertelność, to jednak pozostaje wiele dylematów dotyczących leczenia pacjentów współzakażonych HIV i M. tuberculosis, u których wyniki terapii są zwykle gorsze. Optymalne zastosowanie zestawów HAART, dawkowanie, czas rozpoczęcia terapii w połączeniu z leczeniem przeciwgruźliczym wymagają dalszych badań. Standardowe zalecenia kliniczne często nie dostrzegają problemów, z którym borykają się pracownicy medyczni leczący IDU, istnieje także konieczność dalszych badań poszukujących bardziej skutecznych metod wprowadzania i monitorowania leczenia gruźlicy związanej z HIV. Leczenie skoncentrowane na pacjencie jest najbardziej istotne w skutecznym leczeniu IDU, zakażonych HIV i prątkami gruźlicy.

Tabela 1. Zalecane leki przeciwgruźlicze u osób wcześniej nieleczonych *

Zalecane	INH, RIF, PZA, EMB codziennie, 2 miesiące ¹ INH, RIF, PZA, EMB 3 x w tygodniu, 2 miesiące ¹	INH, RIF codziennie, 4 miesiące INH, RIF 3 x w tygodniu, 4 miesiące
Opcjonalne	INH, RIF, PZA, EMB codziennie, 2 miesiące	INH, EMB codziennie, 6 miesięcy ²

* modyfikowane na podstawie standardu [73].

¹-etambutol może być zastąpiony streptomycyną.

²-wiąże się z wyższą częstością niepowodzeń i nawrotów i powinno się go unikać u osób zakażonych HIV.

Tabela 2. Sugerowane leki dla powszechnie występujących rodzajów oporności na leki*

Rodzaj oporności na leki	Sugerowany schemat	Czas trwania leczenia
INH (+/- SM)	RIF, PZA, EMB	6 miesięcy
RIF	INH, EMB, FQN uzupełniony PZA przez pierwsze 2 miesiące (może być dołączony IA przez pierwsze 2-3 miesiące u pacjentów z rozległymi zmianami chorobowymi)	12 – 18 miesięcy
INH + RIF (+/-SM)	FQN, PZA, EMB, IA +/- inny lek	18 – 24 miesiące

EMB – etambutol; FQN – fluorochinolon, IA – *injectable agent* (lek w iniekcji) – na przykład amonoglikozydy lub kapreomycyna, INH – izoniazyd, PZA – pirazyamid, RIF – rifampin, SM – streptomycyna.

* modyfikowane na podstawie [76].

Tabela 3. Zalecenia dotyczące stosowania rifampicyny w inhibitorami proteazy i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy

<i>Działanie niepożądane</i>	<i>leki przeciwgruźlicze</i>	<i>leki antyretrowirusowe</i>
nietolerancja z przewodu pokarmowego	izoniazyd, rifampicyna, pirazynamid	zydowudyna, didanozyna, inhibitory proteazy
zapalenie wątroby	izoniazyd, rifampicyna, pirazynamid	newirapina, efawirenz, inhibitory proteazy
reakcje nadwrażliwości	izoniazyd, rifampicyna	abakawir
neuropatia obwodowa	izoniazyd	didanozyna, stawudyna
wysypka	izoniazyd, rifampicyna	newirapina, efawirenz, amprenawir, abakawir
zaburzenia neuropsychiatryczne	izoniazyd	efawirenz
depresja szpiku kostnego	rifampicyna, ryfabutyna	zydowudyna

Tabela 4. Działania uboczne leków przeciwgruźliczych i antyretrowirusowych*.

<i>Rifamycyna</i>	<i>Leki antyretrowirusowe</i>	<i>Zmiana dawki leku antyretrowirusowego</i>	<i>Uwagi</i>
Rifampicyna 600 mg/dobę	efawirenz (EFV)	600 mg/dobę (niektórzy zalecają zwiększenie dawki do 800 mg/dobę, gdy > 60 kg)	AUC efawirenz \downarrow o 22%
	newirapina	200 mg 2 x dziennie (brak danych o bezpieczeństwie zwiększenia dawki do 300 mg 2 x/dobę).	AUC newirapiny \downarrow o 37-58%. Stosowanie tylko przy braku innych opcji, niezbędne jest ścisłe monitorowanie wirusologiczne. Obawy o zwiększoną hepatotoksyczność.

ritonawir (RTV)	bez zmian	AUC ritonawiru ↓ o 35% Równoczesne podawanie → utrata odpowiedzi immunologicznej.
sakwinawir/ ritonawir	Sakwinawir 400 mg + ritonawir 400 mg 2 x dziennie	Ograniczone doświadczenie kliniczne. Znaczna hepato- toksyczność u 11 spośród 17 pacjentów w fazie I badań u zdrowych ochotników przy- jmujących SQV 1 000 mg i RTV 1 000 mg 2 x dziennie.
lopinawir/ ritonawir (Kaletra)	Lopinawir/ritonawir (Kaletra) 3 kapsułki + 300 mg RTV 2 x dziennie	AUC lopinawiru ↓ o 75%. Ograniczone doświadczenie kliniczne.

Ze względu na znaczące interakcje rifampicyna nie powinna być stosowana równocześnie z następującymi inhibitorami proteazy HIV: amprenawir, atazanawir, indinawir, nelfinawir lub z inhibitorami proteazy wzmacnianych ritonawirem, z wyjątkiem wymienionych wyżej.

Rifampicyna nie powinna być stosowana razem z delawirydyną².

* Zmodyfikowane na podstawie [115].

Tabela 5. Zalecenia dla stosowania rifabutyny z inhibitorami proteazy HIV i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy*.

<i>Rifamycyna</i>	<i>Leki antyretrowirusowe</i>	<i>Zmiana dawki leku antyretrowirusowego</i>
Rifabutyna 450 mg/dobę lub 600 mg 3 x/tydzień	Efawirenz	bez zmian
Rifabutyna 300 mg/dobę	Newirapina	bez zmian
Rifabutyna 300 mg 3 x/tydzień	Amprenawir lub ritonawir	bez zmian
	Indinawir	↑ do 1 000 mg 3 x/dobę

Rifabutylna 150 mg/dobę	Nelfinawir	750 mg 3 x/dobę lub 1 250 mg 2 x/dobę
	Atazanawir	400 mg/dobę
Rifabutylna 150 mg 3 x/tydzień	Wzmacniany ritonawirem sakwinawir, indynawir, amprenawir, atazanawir, lopinawir	bez zmian

Rifabutylna nie powinna być stosowana razem z delawirydyną.

Rifabutylna i sakwinawir nie powinny być równocześnie stosowane.

* Zmodyfikowane na podstawie [115].

Tabela 6. Sugerowany czas rozpoczęcia HAART u osób zakażonych HIV otrzymujących leki przeciwgruźlicze. Tabela ta znajduje się na stronie internetowej WHO (HIV department) jako część zaleceń WHO.

<i>Liczba komórek CD4</i>	<i>Zalecenia dotyczące HAART</i>	<i>Odstęp między rozpoczęciem terapii przeciwgruźliczej a włączeniem HAART</i>
CD4 < 200/mm ³	wskazane rozpoczęcie HAART	między 2 a 8 tygodni
CD4 między 200 a 350/mm ³	wskazane rozpoczęcie HAART	8 tygodni
CD4 > 350/mm ³	wskazane opóźnienie HAART	ponowne badanie pacjenta po 2 miesiącach i dokończenie leczenia gruźlicy
brak danych	wskazane rozpoczęcie HAART	8 tygodni

¹ Grąbczewska E, Pawłowska M, Halota W. Epidemiological aspects of HCV-HIV co-infections. HIV AIDS Rev 2003;2:123-6. (przyp. tłum. DRSz).

² Nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy zarejestrowany tylko w USA (przyp. tłum. DRSz).

3. Narkotyki, alkohol i leki antyretrowirusowe

Rosnąca liczba i pojawianie się nowych grup leków ARV zwróciły uwagę na znaczenie interakcji między lekami a narkotykami w populacji osób zakażonych HIV.

Jednakże nielegalnie narkotyki i substancje używane rekreacyjnie często nie są zauważane przez klinicystów i pacjentów przy wyborze zestawów leków ARV. Ze względu na rosnącą częstość zakażeń HIV wśród osób przyjmujących te środki i coraz częstsze stosowanie złożonych zestawów leków ARV nie można nie zauważać ani ignorować ryzyka niepożądanych interakcji.

Narkotyki rekreacyjne i substytucja opiatów: interakcje z lekami antyretrowirusowymi

Tony Antoniou, Alice Lin-in Tseng¹

Wprowadzenie

Pojawienie się silnie działających terapii tylko pozornie zmieniło walkę z HIV. Skojarzenia leków ARV, zawierające inhibitory proteazy HIV (IP) lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI) znacząco opóźniają postęp zakażenia HIV i śmierć [1-3]. Jednakże dodanie skojarzonych terapii do już złożonego sposobu leczenia drastycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji między poszczególnymi lekami [4-7]. Inhibitory proteazy HIV i NNRTI wykazują szczególne możliwości wchodzenia w interakcje z innymi lekami, ze względu na swoje zdolności hamowania lub indukowania układu enzymów cytochromu P450 (CYP450), [8-13]. Nowe klasy leków pozostających w trakcie

¹ Tony Antoniou jest specjalistą farmakologii klinicznej na wydziale *Family and Community Medicine of ST. Michael's Hospital*, Toronto (Kanada).

Alice Lin-in Tseng jest specjalistką farmakoterapii HIV w *Immunodeficiency Clinic of Toronto General Hospital* i profesorem na wydziale Farmacji Uniwersytetu w Toronto.

badań, w tym antagoniści receptora CCR5 (np. maraviroc², virciviroc) i inhibitory integrazy³ (np. GS-9137⁴) są również substratami układu CYP3A4 i dlatego mogą budzić obawy o potencjalne interakcje z innymi lekami [8-13].

Poznano i opisano już liczne interakcje leków ARV o różnym znaczeniu klinicznym [10-12], jednak mniej wiadomo o potencjalnych interakcjach tych leków z rekreacyjnymi narkotykami. Powinno to budzić obawy, gdyż znaczna część osób przyjmujących leki ARV może mieć ryzyko wystąpienia potencjalnie niebezpiecznych interakcji między tymi lekami a legalnymi i nielegalnymi środkami psychoaktywnymi.

Przyjmowanie narkotyków w iniekcjach jest ciągle znaczącym czynnikiem ryzyka dla nabycia zakażenia HIV [14;15]. Zgodnie z danymi CDC odsetek przypadków AIDS wśród IDU wzrósł z 12% w 1981r. do 24% pod koniec 2004r. [16], w Kanadzie 30% nowych zakażeń HIV wiąże się z przyjmowaniem narkotyków w iniekcjach i jest jeszcze większy w innych częściach świata, przyczyniając się do 65% nowych rozpoznań zakażenia HIV w Europie Wschodniej w 2004r. i ponad 80% wszystkich przypadków zakażeń HIV w Rosji do 2004r. [18]. w Chinach przyjmowanie narkotyków w iniekcjach wiązało się z 42% wszystkich przypadków zakażeń HIV do 2004r. [19]. Dane te podkreślają globalny zasięg przyjmowania narkotyków w iniekcjach, który pozostaje znaczącym czynnikiem ryzyka transmisji HIV.

Działanie narkotyków przyjmowanych w iniekcjach lub innymi drogami może prowadzić do zachowań i praktyk dodatkowo ułatwiających przenoszenie HIV. Narkotyki powodują uczucie euforii, upośledzające często zdolność ocen i krytycznego myślenia. Osoby przyjmujące narkotyki są często nakłanianie lub zmuszane do sprzedaży usług seksualnych lub angażowania się w seks bez zabezpieczenia w celu zyskania do nich dostępu. Narkotyki mogą też zmniejszać zdolność do adherencji, co obniża szanse na skuteczność terapii.

Wiele leków przepisywanych na receptę, kupowanych bez recepty, a także narkotyków rekreacyjnych podlega metabolizmowi wątrobowemu poprzez układ izoenzymów cytochromu P450 i/lub glukuronizację. Dlatego istnieje możliwość znaczących interakcji między nimi a lekami ARV, szczególnie IP i NNRTI. Stężenia wielu przyjmowanych rekreacyjnie środków mogą ulegać znacznemu zwiększeniu lub obniżeniu w obecności leków ARV, co może się wiązać z poważnymi działaniami niepożądanymi.

Kilka lat temu doniesienie o śmiertelnej interakcji prawdopodobnie między ritonawirem a 3,4-metylenodioksymetamfetaminą (MDMA, znanej także jako „ekstazy”) pobudziło domaganie się zwiększenia czujności i prowadzenia badań w tym zakresie [20]. Jak dotąd,

² maraviroc, pod handlową nazwą Celsentri (Selzentry w USA), został zarejestrowany przez FDA – amerykański Urząd Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* - FDA) 6 sierpnia 2007r. z zaleceniem stosowania w połączeniu z innymi lekami ARV w terapii osób, u których wcześniejsze leczenie ARV okazało się nieskuteczne (przyp. tłum. DRSz).

³ 12 października 2007r. FDA zarejestrowało pierwszy lek z grupy inhibitorów integrazy - raltegravir (MK-0518), pod nazwą handlową Isentress, zalecany do stosowania z innymi lekami antyretrowirusowymi, u osób dorosłych, u których wcześniejsze leczenie okazało się nieskuteczne (przyp. tłum. DRSz).

⁴ GS-9137 – elvitegravir – znajduje się w fazie II/III badań klinicznych (przyp. tłum. DRSz).

niestety, przeprowadzono niewiele badań dotyczących takich interakcji, przede wszystkim ze względu na znaczące przeszkody socjalne i prawne. w sytuacji braku kontrolowanych, naukowych badań nad interakcjami farmakokinetycznymi, prowadzonych u ludzi, wnioski o interakcjach wysnuwać można na podstawie danych dotyczących metabolizmu *in vitro* i *in vivo* [21;19]. Ponieważ wiele narkotyków rekreacyjnych metabolizowanych jest w pewnym stopniu przez układ cytochromu P450, uzasadnione jest spodziewanie się, iż równoczesne przyjmowanie ich z IP i delawirydyną może powodować akumulację narkotyków i/lub zwiększenie ich toksyczności. Podobnie leczenie induktorami tych enzymów, jak nevirapiną (z grupy NNRTI) lub tipranawirem (należącym do IP) może przyspieszać wystąpienie objawów odstawienia, związanych z przyjmowanymi rekreacyjnymi narkotykami, metabolizowanymi przez układ cytochromu P450. Interakcje między efawirenzem (NNRTI) a narkotykami są trudne do przewidzenia, gdyż może on zarówno hamować (3A4, 2C9/19), jak i indukować (3A4) niektóre izoenzymy tego układu, chociaż indukcja 3A4 wydaje się dominować nad inhibicją tego izoenzymu [7;13].

Ze względu na ciągły niedostatek informacji dotyczących używania narkotyków i leków ARV, celem tego przeglądu jest podsumowanie aktualnych danych o interakcjach już obserwowanych lub hipotetycznych, przedstawione w oparciu o istniejące badania u ludzi, opisy przypadków, dane pochodzące z badań farmakokinetycznych *in vitro* i *in vivo*. Ogólny przegląd informacji dotyczących etapów związanych z metabolizmem leków został opublikowany wcześniej [21], obecnie podano sugestie dotyczące leczenia i unikania potencjalnych interakcji, a na końcu rozdziału umieszczono tabele podsumowujące możliwe interakcje.

Narkotyki klubowe – MDMA, amfetaminy, GHB, ketamina, LSD i PCP

Często nazywana „ekstazy”, „XTC”, „Adam”, „Essence” 3,4-metylenodioksymetamfetamina (MDMA) stosowana często podczas całonocnych imprez, używana jest też coraz częściej w celach rekreacyjnych przez młodych ludzi, ciężko pracujących zawodowo. Przyjmowana doustnie w kapsułkach lub tabletkach, w średnich dawkach wynoszących od 75 do 100 mg [22] powoduje, jak podają użytkownicy, zwiększenie uczucia empatii dla innych, zmniejszenie uczucia strachu i wzmocnienie poczucia euforii. MDMA jest preparatem amfetaminopodobnym, metabolizowanym przez układ cytochromu P450. Uważa się, iż szczególnie demetylacja do 3,4-dihydroksymetamfetaminy (DHMA) następuje za pośrednictwem izoenzymu CYP2D6 [23-25]. Chociaż ten izoenzym odpowiada za 50-60% metabolizmu MDMA *in vitro*, ale *in vivo* przyczynia się tylko do 30% jej metabolizmu [26]. Inne izoformy, w tym CYP3A4, CYP2B6 i CYP1A2 przyczyniają się do metabolizmu narkotyku *in vitro* i prawdopodobnie do jego metabolizmu *in vivo*, co wynika ze znaczącej demetylacji, obserwowanej mimo zahamowania CYP2D6 przez paroksetin⁵ [25]. Równoczesne

⁵ paroksetin – lek przeciwdepresyjny, będący silnym i wybiórczym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (przyjp. tłum. DRSz).

stosowanie MDMA z inhibitorami CYP 450 może więc prowadzić do znaczącego wzrostu ekspozycji na tę substancję i wystąpienie potencjalnie groźnych, a nawet śmiertelnych konsekwencji, co ilustruje opisany poniżej przypadek.

W ciągu kilku godzin od przyjęcia 180 mg MDMA 32-letni mężczyzna z AIDS doświadczył objawów sugerujących wzmożony stan serotonergiczny, z przyspieszeniem oddechu, bicia serca, sinicą i silnym poceniem się. Później pojawiły się drgawki toniczno-kloniczne, częstość oddechów i uderzeń serca wzrosła (tętno na tętnicy szyjnej wynosiło około 200/minutę), po czym nastąpił zgon spowodowany zatrzymaniem akcji serca i oddechu. Pacjent przyjmował wcześniej podobne ilości MDMA przy kilku okazjach, bez jakichkolwiek działań niepożądanych, ale po raz pierwszy przyjął narkotyki po dodaniu do swojego zestawu leków 600 mg ritonawiru 2 x dziennie. w badaniu sekcyjnym wykazano, iż stężenie MDMA w surowicy było 10-krotnie wyższe, niż można się było spodziewać po przyjęciu takiej dawki. Ponieważ ritonawir jest znanym silnym inhibitorem wielu wątrobowych izoenzymów, w tym CYP2D6, klinicyści uznali, iż pacjent doznał śmiertelnej reakcji serotonergicznej na MDMA, spowodowanej interakcją z ritonawirem [20]. Niebezpieczeństwo związane z interakcjami może być zwiększone z powodu dużej zmienności zawartości MDMA w poszczególnych tabletkach i obecności w niektórych z nich innych związków chemicznych (np. amfetamin, efedryny), a ich metabolizm może być spowolniony przez ritonawir, co może wiązać się z zagrażającymi życiu konsekwencjami [27]. Dlatego, jeśli to możliwe, powinno się unikać łączenia MDMA z ritonawirem. Inne izoforny układu cytochromu P450 mogą być również włączone w metabolizm MDMA, szczególnie 1A2, 2B6 i 3A4 [25]. Wszystkie inhibitory proteazy mogą hamować aktywność CYP 3A w różnym stopniu, a ritonawir, nelfinawir i efawirenz wykazują aktywność hamującą wobec 2B6 [28]. Dlatego osoby przyjmujące MDMA powinny być ostrzegane o możliwości wystąpienia interakcji i informowane o możliwości podejmowania środków ostrożności (np. używanie około ¼ zwykle przyjmowanej dawki MDMA, robienie przerw w tańcu, upewnienie się, że na imprezie jest opieka medyczna i utrzymanie odpowiedniego nawodnienia poprzez unikanie alkoholu i regularne uzupełnianie płynów).

Coraz częściej używane są również inne amfetaminy, szczególnie metamfetamina. Narkotyki ten jest metabolizowany również przede wszystkim przez izoenzym 2D6 układu cytochromu P450 [29-31], dlatego może powodować potencjalnie niebezpieczne interakcje. Choć jak dotąd brak jest danych opisujących możliwość występowania interakcji farmakokinetycznych między metamfetaminą a inhibitorami proteazy, to opisano już potencjalnie śmiertelną jej interakcję z ritonawirem [39]. w tym przypadku 49-letni mężczyzna zakażony HIV, przyjmujący ritonawir 400 mg 2 x dziennie, sakwinawir 400 mg 2 x dobę i stawudynę 40 mg 2 x dziennie, przyjął metamfetaminę w iniekcji. Badanie toksykologiczne wykazało, iż jej stężenie wynosiło 0,5 mg/l, co mieściło się w zakresie stężeń śmiertelnych [33]. Jednakże działanie ritonawiru w hamowaniu metabolizmu metamfetaminy było w tym przypadku zmienione przez substancje towarzyszące, jak kanabinoidy i ślady benzodiazepin, które również wykryto we krwi pacjenta. Ze względu na potencjalnie śmiertelne wzrosty stężenia

amfetamin powodowane przez przyjmowany równocześnie ritonawir powinno się unikać takich połączeń, jeśli to tylko możliwe.

Gamma hydroksy-maślan (GHB), znany także jako „płynna ekstazy” lub „G”, jest występującym naturalnie metabolitem neuroprzekaźnika – kwasu gamma-aminomasłowego – GABA – używanym podczas całonocnych imprez z powodu działania euforyzującego, a wśród bywalców siłowni z powodu dostrzegalnego działania uwalniającego hormon wzrostu [34]. Bezbarwny, bez zapachu, bez smaku GHB dodawany bywa także do napojów, w celu dokonania gwałtu na osobie, która wypije taki napój. Nielegalny w Stanach Zjednoczonych GHB używany jest w niektórych krajach Europy do znieczuleń ogólnych, wykazano także, iż poprawia częstość utrzymywania abstynencji przez alkoholików [35]. Farmakokinetyka GHB nie została dotąd dokładnie poznana. Główną drogą eliminacji jest wydychane powietrze, w postaci dwutlenku węgla, choć badania na zwierzętach wskazują, że metabolizm fazy pierwszej odgrywa również dużą rolę, w usuwaniu GHB [36;37]. a ponieważ metabolizm tej fazy mediowany jest często przez układ cytochromu P450, możliwym jest występowanie działań toksycznych GHB. Pacjenci stosujący GHB powinni być ostrzegani o potencjalnie niebezpiecznych interakcjach z IP (szczególnie z ritonawirem), delawirydyną i prawdopodobnie z efawirenzem. Opisano przypadek zakażonego HIV pacjenta, leczonego ritonawirem i sakwinawirem, u którego krótko po przyjęciu niewielkiej ilości GHB (około 10 mg/kg) wystąpiły objawy toksyczne GHB. Pacjent przyjął GHB dla zmniejszenia efektu pobudzającego dwóch tabletek MDMA, które trwało znacznie dłużej (29 godzin) w porównaniu z działaniem obserwowanym przez pacjenta przed rozpoczęciem przyjmowania leków antyretrowirusowych [38], a ponieważ wcześniej przyjmował podobne dawki obu narkotyków dlatego autorzy doniesienia konkludują, iż zahamowanie metabolizmu MDMA i GHB spowodowane inhibitorami proteazy było odpowiedzialne za obserwowane reakcje uboczne.

Ketamina, znana także jako „specjalne K” lub „kit kat” używana jest na imprezach całonocnych ze względu na jej własności dysocjacyjne, odurzające i amnestyczne. Użytkownicy mogą wdychać proszek, podczas gdy płyn dodawany jest zwykle do napojów i przyjmowany doustnie. Główną drogą jej metabolizmu jest N-demetylacja do norketaminy, metabolitu posiadającego około $\frac{1}{3}$ aktywności znieczulającej preparatu macierzystego. Norketamina ulega następnie hydroksylacji i koniugowana do związków wydzielanych z moczem, rozpuszczalnych w wodzie [39]. Izoforma 2B6 układu cytochromu P450 wydaje się głównym enzymem włączonym w metabolizm ketaminy, w mniejszym stopniu 3A4 i 2C9 [40]. Brak jest badań i opisów przypadków interakcji między ketaminą a lekami ARV. Jednakże ponieważ ritonawir, nelfinawir i efawirenz są silnymi inhibitorami izoenzymu 2B6, dlatego pacjenci stosujący ketaminę rekreacyjnie mogą wykazywać ryzyko działań toksycznych, spowodowanych jej akumulacją. Badania na zwierzętach sugerują, iż sama ketamina może być słabym inhibitorem CYP3A4 [41;42], chociaż kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest jasne, gdyż brak jest dotąd badań u ludzi. Tak więc zanim te wyniki nie zostaną potwierdzone może być zasadnym unikanie przyjmowania rekreacyjnego ketaminy wraz z lekami

będącymi substratami CYP3A4 i mającymi wąskie zakresy bezpieczeństwa (np. cisaprid, terfenadyna, astemizol).

Fencyklidyna (ang. phencyclidine – PCP), znana na ulicach jako „anielski pył” lub „zabójczy chwast”, bywa używana na całonocnych imprezach ze względu na własności halucynogenne lub dysocjacyjne. Użytkownicy mogą także mówić o pojawianiu się poczucia siły i niewrażliwości. PCP metabolizowany jest w wątrobie poprzez oksydacyjną hydroksylację, w wyniku której tworzonych jest około 5 metabolitów. Izoforma 3A4 układu cytochromu P450 wydaje się odgrywać główną rolę w hydroksylacji PCP [43]. Wyniki z prowadzonych wcześniej badań u szczurów również sugerują, iż CYP 2C11 mogą być włączone w metabolizm PCP [44], a CYP 2B1 może być hamowany *in vitro* [45]. Dlatego można się spodziewać, iż równoczesne stosowanie PCP z inhibitorami proteazy, delawirydyną i prawdopodobnie efawirenzem może powodować zwiększenie stężenia PCP i jej toksyczności. Pacjenci przyjmujący PCP i leczeni równocześnie lekami ARV powinni być informowani o używaniu narkotyku w mniejszych dawkach, niż przyjmowane wcześniej, ze względu na możliwe interakcje.

Dwuetyloamid kwasu lizerginowego (LSD), znany jako „kwas” lub „bibuła”, gdyż może być przyjmowany w formie mikrokropek papieru, ma właściwości halucynogenne i lekko euforyzujące. Choć układ cytochromu P450 może być włączony w metabolizm LSD, to jednak jego dokładne działanie nie zostało poznane [46;47] i dlatego antycypowanie interakcji leków z LSD jest niezwykle trudne. Pacjenci stosujący LSD i przyjmujący leki ARV powinni być uwrażliwiani na możliwość wystąpienia interakcji, znać objawy toksyczności powodowanej przez LSD, prawdopodobnie powinni też używać go w mniejszych ilościach, niż **przed** włączeniem leczenia ARV. Tabele podsumowujące interakcje między narkotykami klubowymi a lekami antyretrowirusowymi zamieszczono na końcu rozdziału [20;23-25;27-31;36-43;46;47].

Metadon

Ponieważ metadon metabolizowany jest przez różne izoenzymy układu cytochromu P450, w tym CYP3A4, CYP2B6, CYP2D6 i CYP2C19, dlatego prawdopodobieństwo występowania interakcji z NNRTI i IP jest duże [48-51]. Kilka takich interakcji zostało opisanych w literaturze, co podsumowano w Tabeli 3. Jak należy się spodziewać pacjenci będący na terapii podtrzymującej metadonem, którzy rozpoczęli leczenie ARV schematami zawierającymi efawirenz lub newirapinę, wykazują ryzyko pojawienia się objawów abstynencyjnych, spowodowanych indukcją CYP3A4 i CYP2B6 przez NNRTI. Tacy pacjenci mogą wymagać zwiększenia dawki metadonu, chociaż wielkość tej zmiany nie zawsze musi odpowiadać zmniejszeniu ekspozycji na metadon. Na przykład dane uzyskane przez Clarke i wsp. sugerują, iż mimo obniżenia się AUC metadonu o ponad 50% po dodaniu efawirenzu dla ustąpienia objawów odstawienia opiatów wystarczało średnie zwiększenie dawki metadonu

o 22% (w dawkach zwiększanych o 10 mg), [52]. Podobne interakcje obserwowano między newirapiną a metadonem – do zrekompensowania 50% redukcji AUC metadonu wystarczyło zwiększenie jego dawki średnio o 16% [75].

Interakcje między IP a metadonem są mniej przewidywalne. Przy równoczesnym stosowaniu ritonawiru AUC metadonu zwiększa się dwukrotnie i o 30% przy stosowaniu indynawiru *in vitro* [79]. Późniejsze badania prowadzone u zdrowych ochotników nie potwierdziły tych danych, odnotowano natomiast obniżenie AUC metadonu o 36% przy stosowaniu ritonawiru [80]. Jednakże wyniki tych badań są nieco ograniczone, gdyż badano tylko jedną dawkę metadonu – 5 mg. Podobne obniżenie jego stężenia obserwowano w obecności lopinawiru/ritonawiru [77] i nelfinawiru [60], co sugeruje, że ritonawir, nelfinawir i prawdopodobnie lopinawir mogą indukować alternatywne drogi metabolizmu metadonu [59;64;65].

Obniżeniu stężenia metadonu nie zawsze towarzyszą objawy odstawienia opiatów. Ten brak korelacji między stężeniem a klinicznymi objawami odstawienia może się wiązać z nieproporcjonalnie dużą indukcją metabolizmu nieaktywnego enantiomeru metadonu – S-(+)-enantiomeru, w porównaniu z R-(-) enantiomerem, z którym wiąże się niemal cała aktywność opiatowa [61]. Konieczne są dalsze badania dla lepszego wyjaśnienia natury interakcji między metadonem a IP. Klinicyści powinni być przygotowani na ewentualną konieczność zwiększania dawki metadonu u niektórych pacjentów z wcześniej ustabilizowaną jego dawką po włączeniu ritonawiru lub nelfinawiru.

Opisano także interakcje między metadonem a inhibitorami odwrotnej transkryptazy: zydowudyną, didanozyną i stawudyną. Metadon wydaje się zwiększać całkowitą ekspozycją na zydowudynę. Mechanizm leżący u podstaw tej interakcji wydaje się obejmować hamowanie glukuronizacji zydowudyny i w mniejszym stopniu zmniejszenie jej klirensu nerkowego. Choć znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane, pacjenci otrzymujący połączenie metadonu i zydowudyny powinni być monitorowani w kierunku związanych z zydowudyną działań ubocznych, takich jak nudności, wymioty, bóle głowy i mielosupresja [67;68]. Ponieważ niektóre z tych objawów mogą przypominać objawy odstawienia, pacjenci mogą mylić objawy niepożądane zydowudyny z wymaganiami zwiększenia dawki metadonu. Jednakże stężenie metadonu nie wydaje się zmieniać podczas przyjmowania go równocześnie z zydowudyną, co wyklucza związek tych objawów z zespołem odstawienia.

W przeciwieństwie do zydowudyny metadon wydaje się obniżać stężenie stawudyny i didanozyny w tabletkach buforowanych, prawdopodobnie przez opóźnianie absorpcji tych leków, co pozwala na zwiększenie czasu dla enzymatycznej lub katalizowanej przez kwas degradacji. Ponieważ didanozyna jest bardziej wrażliwa na degradację katalizowaną przez kwas solny, niż stawudyna, wpływ metadonu na stężenie didanozyny jest większy [66]. Nie mierzono jednak wewnątrzkomórkowego stężenia ddATP, nie badano także następstw wirusologicznych lub immunologicznych.

Późniejsze badania porównujące obie postaci didanozyny – tabletki buforowane i kapsułki – u niezakażonych HIV przyjmujących metadon wykazały trend do obniżania

się stężenia didanozyny stosowanej w tabletkach buforowanych w obecności metadonu, ale stosowanie didanozyny w kapsułkach nie powodowało obniżenia stężenia. Tak więc nowa postać leku, w kapsułkach, może być stosowana równocześnie z metadonem bez konieczności dostosowywania dawki [81].

Tak jak metadon jest substratem układu CYP450, działa także jako inhibitor izoform 2D6 i 3A4 [82-84]. Dlatego możliwe jest, iż równoczesne stosowanie metadonu wraz z IP lub NNRTI może powodować zwiększenie stężeń leków ARV, co może predysponować pacjentów do występowania związanych z tymi lekami działań ubocznych. Jednakże metadon nie zmienia farmakokinetyki delawirydyny, substratu 3A4 [70]. Poza zmniejszeniem stężenia farmakologicznie aktywnego metabolitu nelfinawiru – M8 – nie obserwowano istotnych zmian w farmakokinetyce nelfinawiru stosowanego równocześnie z metadonem [72]. Metabolizm nelfinawiru do jego metabolitu M8 mediowany jest przez izoenzym 2C19 układu cytochromu P450, co sugeruje, że metadon może hamować ten izoenzym. Chociaż M8 jest wirusologicznie aktywny, to jednak obniżenie jego stężenia nie wydaje się być klinicznie istotne [85]. Tak więc znamienne wzrosty stężeń IP i NNRT mogą nie występować przy równoczesnym ich przyjmowaniu z metadonem. Jednak ciągle nie jest znany wpływ metadonu na inne leki z tych klas, co – jak w przypadku zydowudyny – może utrudniać rozróżnienie między objawami ubocznymi związanymi ze stosowaniem inhibitorów proteazy (np. nudności, wymioty, biegunka) a objawami odstawienia metadonu. Podczas gdy hamowanie enzymów jest procesem ostrym, to ich indukcja następuje dopiero po kilku dniach podawania leku, dlatego możliwe jest rozróżnienie rodzaju interakcji na podstawie czasu ich wystąpienia: objawy występujące w ciągu 2 – 3 dni rozpoczęcia równoczesnego podawania mogą być powodowane toksycznością IP, pojawiające się po 6 dniach są z większym prawdopodobieństwem powodowane odstawieniem opiatów.

Buprenorfina

Buprenorfina jest częściowym agonistą opioidowym, dlatego może być bezpieczną i skuteczną alternatywą dla metadonu w terapii substytucyjnej uzależnienia od opiatów [86;87]. Jest metabolizowana w wątrobie przez dealkilację do norbuprenorfiny, która ma około $\frac{1}{50}$ siły znieczulającej leku macierzystego [88] i przyczynia się w niewielkim stopniu do skuteczności terapeutycznej buprenorfiny. Układ enzymów CYP450 włączony jest w tę reakcję, a CYP3A4 i CYP2C8 są odpowiedzialne za, odpowiednio, około 65% i 30% produkcji norbuprenorfiny [89]. Norbuprenorfina metabolizowana jest poprzez glukuronizację. Dlatego uzasadnionym jest zakładanie istnienia potencjalnych interakcji między induktorami i inhibitorami układu CYP3A4 a buprenorfiną. Hamowanie CYP 3A4 przez IP lub delawirydynę może znacząco zmniejszać metabolizm buprenorfiny i predysponować pacjentów do potencjalnej toksyczności opiatów. Jednakże obecność alternatywnych dróg metabolicznych i efektu pułapowego (ang. ceiling effect) związanego z aktywnością agonisty opioidowego

może łagodzić toksyczność związaną z interakcjami między inhibitorami CYP3A4 a buprenorfiną. Jak dotąd nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych zajmujących się tym problemem. Badania *in vitro* potwierdzają możliwość znaczącego hamowania metabolizmu buprenorfiny przez ritonawir i indynawir [90]. w niedawnym opisie przypadku przedstawiono objawy toksyczności opiatów u 3 pacjentów przyjmujących atazanawir w dawce 300mg/ritonawir 100 mg 1 x dziennie wraz z buprenorfiną. We wszystkich przypadkach objawy uległy zmniejszeniu po obniżeniu dawki buprenorfiny lub podawaniu jej co drugi dzień. Autorzy doniesienia sugerują, iż potencjalny mechanizm tych interakcji może być powodowany hamowaniem CYP3A4 przez atazanawir lub ritonawir lub hamowanie glukuronizacji przez atazanawir [91]. Zanim nie pojawią się dalsze dane, buprenorfina powinna być stosowana w mniejszych dawkach u osób przyjmujących IP, jej dawki powinny być zwiększane wolno, zalecane jest również ściśle monitorowanie objawów toksyczności opiatów.

Natomiast induktory CYP3A4, jak newirapina, efawirenz lub tipranawir mogą przyspieszać metabolizm buprenorfiny i przyspieszać wystąpienie objawów odstawienia opiatów. Jak dotąd brak jest danych o potencjalnych interakcjach między newirapiną a buprenorfiną. w badaniu 15 pacjentów niezakażonych HIV, uzależnionych od opiatów, otrzymujących buprenorfinę przez 2 tygodnie, dodanie efawirenz w dawce 600 mg/dobę przez 15 dni powodowało zmniejszenie o 50% AUC buprenorfiny [92]. Chociaż w tym badaniu nie obserwowano objawów odstawienia, to jednak uzasadnione jest stałe ich monitorowanie, wówczas gdy efawirenz i buprenorfina stosowane są przewlekłe, zanim dane te nie zostaną potwierdzone w większych, trwających dłużej badaniach.

Choć dane *in vitro* sugerują, że zarówno buprenorfina, jak i norbuprenorfina mogą działać jako inhibitory CYP2D6 i CYP3A4, przez co potencjalnie mogą zmieniać farmakokinetykę leków ARV, to jednak stężenia przy których obserwowano takie hamowanie przewyższają stężenia kliniczne [93]. Dlatego nie należy się spodziewać zmian stężeń IP i NNRTI, powodowanych przez buprenorfinę. w przeciwieństwie do metadonu, podawanie równocześnie buprenorfiny z zydowudyną u 17 pacjentów nie powodowało wzrostu ekspozycji na zydowudynę w porównaniu z terapią tylko ZDV [94]. Dlatego nie należy się spodziewać zwiększenia częstości i/lub częstości występowania toksyczności ZDV podawanej równocześnie z buprenorfiną.

Meperydyna (Demerol⁶)

Meperydyna metabolizowana jest dwiema drogami: podlega hydrolizie do kwasu meperydynowego przez esterazy karboksylowe i demetylacji do normeperydyny przez enzymy mikrosomalne. w demetylacji do normeperydyny pośredniczy głównie CYP2B6, w mniejszym stopniu 3A4 i 2C19 [95]. Ze względu na niską ekspresję CYP2C19 w wątrobie człowieka prawdopodobnie CYP2B6 i CYP 3A4 przyczyniają się do powstawania większości

⁶ Meperydyna (petydyna, dolantyna), w Polsce preparaty handlowe to Dolargan i Dolcontral (przyp. tłum. DRSz).

normeperydyny [95]. u pacjentów z niewydolnością nerek lub przy częstym dawkowaniu, normeperydyna może się akumulować i prowadzić do toksyczności pobudzającej ośrodkowy układ nerwowy.

W badaniach prowadzonych u 8 niezakażonych HIV ochotników otrzymujących 50 mg meperydyny przed i po 10 dniach przyjmowania ritonawiru w dawkach wzrastających wykazano, iż AUC meperydyny zmniejszyła się o 67% w obecności ritonawiru ($p < 0,005$), AUC normeperydyny zwiększała się o 47%, co sugeruje, iż ritonawir indukuje metabolizm meperydyny do normeperydyny [96]. Jednakże ryzyko zmniejszenia jej działania analgetycznego lub ryzyko wystąpienia objawów odstawienia opiatów może być mniejsze, gdyż normeperydyna wykazuje pewną aktywność farmakologiczną. Posiada jednak także działanie pobudzające ośrodkowy układ nerwowy, tak więc pacjenci przyjmujący równocześnie meperydynę i ritonawir mogą wykazywać większe ryzyko wystąpienia drgawek. Pacjenci z niewydolnością nerek mogą również wykazywać większe ryzyko toksyczności pobudzającej ośrodkowy układ nerwowy, spowodowanej akumulacją normeperydyny.

Morfina

Mimo iż układ CYP450 nie jest zbyt mocno włączony w metabolizm morfiny, to jednak możliwe są interakcje między nią a niektórymi lekami ARV. Morfina metabolizowana jest przede wszystkim poprzez glukuronizację do dwóch głównych metabolitów. Główną drogą metabolizmu jest dokonywane za pośrednictwem izoenzymów UGT1A3 i UGT1A8 układu UDP- transferazy glukuronylowej tworzenie 3-glukuronidu morfiny, metabolitu pozbawionego aktywności opiatowej [97]. Morfino-6-glukuronid (M6G), metabolit mający ponad 50 razy większą siłę działania przeciwbólowego, tworzony jest przez izoformę UGT2B7 układu UDP-glukozylotransferazy [97-100]. Jako induktory układu UDP-glukozylotransferazy nelfinawir, ritonawir i tipranawir mogą zmieniać metabolizm morfiny. Chociaż dokładny wpływ tych inhibitorów proteazy na izoformy układu UDP-glukozylotransferazy nie jest znany, można przyjąć, że enzym UGT2B7 indukowany jest przez nelfinawir, ritonawir i tipranawir, zważywszy na zmniejszanie stężenia zydowudyny, substratu UGT2B7, obserwowane przy równoczesnym stosowaniu tych leków [101;192;103]. Dlatego możliwe jest, że indukcja układu UGT2B7 przez nelfinawir lub ritonawir może zwiększać generowanie aktywnego metabolitu M6G, zwiększając skuteczność morfiny i/lub powodując zwiększenie ryzyka wystąpienia działań ubocznych. Chociaż stężenia morfiny mogą ulec zmniejszeniu przez indukcję UGT2B7, generowanie zwiększonych stężeń aktywnego metabolitu o większej sile działania może równoważyć działanie zmniejszenia stężenia leku wyjściowego. Jak dotąd nie prowadzono badań farmakokinetycznych, nie publikowano opisów przypadków opisujących wpływ nelfinawiru lub ritonawiru na morfinę. Prawdopodobne interakcje między morfiną i lekami ARV podsumowano w Tabeli 4 [97-100].

Chociaż sama morfina jest inhibitorem izoenzymu UGT2B7, interakcje z zydowudyną są nieprawdopodobne ze względu na słabość tego hamowania [104;105].

Kodeina, oksykodon i hydrokodon

Tak jak w przypadku morfiny, głównymi drogami metabolizmu kodeiny jest glukuronizacja poprzez UGT2B7 i UGT2B4, izoenzymy układu UDP-glukozylotransferazy [106;107]. Powstający metabolit kodeino-6-glukuronid (C6G) stanowi około 70 do 80% metabolizmu kodeiny. Mniejszą drogą jej metabolizmu jest mediowane przez CYP3A4 tworzenie norkodeiny, a poprzez CYP2D6 – morfiny [108;109]. Chociaż przekształcenie w morfinę stanowi < 10% metabolizmu kodeiny, jak wykazała większość badań, katalizowane przez CYP2D6 generowanie morfiny uważane jest za przyczyniające się najbardziej do działania przeciwbólowego kodeiny [108;109]. Dlatego stosowanie preparatów modulujących jej metabolizm, tak by zmniejszone zostało generowanie morfiny, zmniejsza skuteczność leku i/lub prowadzi do wystąpienia objawów odstawienia. Istnieje kilka teoretycznych możliwości, poprzez które leki ARV mogą zmieniać metabolizm kodeiny [110-113]. Bezpośrednie hamowanie izoenzymu CYP2D6 przez równoczesne stosowanie dawek terapeutycznych ritonawiru jest najbardziej oczywistym sposobem zmniejszenia generowania morfiny z kodeiny. Scenariusze alternatywne obejmują indukcję izoenzymu CYP3A4 przez newirapinę, efawirenz, tipranawir lub indukcja UGT2B7 przez nelfinawir, tipranawir, ritonawir. Natomiast hamowanie CYP3A4 przez równoczesne podawanie delawirydyny lub inhibitorów proteazy może zwiększać poziom morfiny, gdyż większość substratu jest dostępna dla metabolizmu poprzez CYP2D6. Tacy pacjenci mogą być nieumyślnie wystawieni na ryzyko toksyczności opiatów, chociaż więcej substratu będzie prawdopodobnie dostępne dla glukuronizacji przez UGT2B7, co potencjalnie zrównoważy to ryzyko. Jak dotąd nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych, nie opublikowano też opisów przypadków przedstawiających wpływ leków ARV na metabolizm kodeiny.

Podobnie do kodeiny hydrokodon metabolizowany jest przez CYP2D6 do bardziej aktywnego agonisty opiatowego – hydromorfonu i przez CYP3A4 do norhydrokodonu [114]. Chociaż hydromorfon wiąże się z receptorem opiatowym μ z 33-krotnie większą afinicją od hydrokodonu, to nie jest znany stopień w jakim metabolizm CYP2D6 jest istotny dla powodowania analgezji przez hydrokodon. Nie jest też jasne, jaki wpływ może wywierać równoczesne stosowanie leków ARV na odpowiedź terapeutyczną na hydrokodon [115;116]. Teoretycznie hamowanie metabolizmu mediowanego przez CYP2D6 przez dawki terapeutyczne ritonawiru lub indukcja CYP3A4 przez newirapinę, efawirenz lub tipranawir może upośledzać skuteczność hydrokodonu i/lub wyzwać objawy odstawienia opiatów. Podobnie hamowanie CYP3A4 może zwiększać ilość substratu dostępnego dla mediowanego przez CYP2D6 tworzenia hydromorfonu, potencjalnie zwiększającego ryzyko wystąpienia toksyczności opiatów. Jednakże, ponieważ około 40% metabolizmu hy-

drokodonu następuje poprzez metabolizm nie związany z CYP [114], to obecność alternatywnych dróg eliminacji hydrokodonu może równoważyć w pewnym stopniu toksyczność opiatów w obecności inhibitorów CYP3A4. Niezbędne są badania farmakokinetyczne dotyczące interakcji między lekami antyretrowirusowymi a hydrokodonem dla wyjaśnienia zmian powodowanych przez równoczesne stosowanie tych leków.

Podobnie jak hydrokodon, oksykodon metabolizowany jest w podobny sposób, tworząc oksymorfon (CYP2D6) i noroksykodon (CYP3A4), przy czym N-demetylacja do noroksykodonu stanowi dominującą drogę metabolizmu [117]. Jednakże, ponieważ sam oksykodon jest znany jako silny lek przeciwbólowy, to mediowana przez CYP2D6 O-demetylacja do pochodnych morfiny nie jest najistotniejsza dla siły przeciwbólowej tego leku [118]. Potencjalnie interakcje między kodeiną, hydrokodonem, oksykodonem a lekami antyretrowirusowymi przedstawiono w Tabeli 4.

Kokaina i heroina

Znacząca rola odgrywana przez kokainę w przenoszeniu HIV nie może być niedoceniona. Podczas gdy iniekcje kokainy lub heroiny narażają użytkowników na zakażenie HIV przez zanieczyszczone strzykawki, to palenie kokainy „crack” może wiązać się z ryzykiem zakażenia HIV w następstwie ryzykownych kontaktów seksualnych, jak np. wymiana narkotyków za seks [99;119;120]. Ponieważ osoby, które zakażyły się HIV w następstwie przyjmowania kokainy mogą ją w dalszym ciągu przyjmować, dlatego ważne jest zrozumienie potencjalnych interakcji z lekami ARV.

Kokaina metabolizowana jest przede wszystkim trzema drogami [121]. Spontaniczna hydroliza kokainy do ekgoniny benzoilowej stanowi około 39% pojedynczej dawki kokainy podanej dożylnie, 30% dawki podanej donosowo i 16% dawki palonej [122]. Degradacja ekgoniny przez cholinesterazy surowicy i wątroby do jej estru metylowego może wynosić od 32 do 49% podanej dawki kokainy [121; 123]. w końcu N-demetylacja do norkokainy, mediowana przez izoformę 3A4 układu cytochromu P450, stanowi mniej, niż 10% biotransformacji kokainy [121;124;125]. Inne metabolity (np. ester metylowy anhydroekogoniny, p-hydroksy-kokaina i inne) są także produkowane w procesie metabolizmu kokainy, choć w małych ilościach.

Interakcje między kokainą a lekami ARV nie zostały dotąd opisane. Teoretycznie hamowanie CYP3A4 może zwiększać jej stężenie poprzez blokowanie drogi jej metabolizmu. Jednakże ze względu na fakt, iż N-demetylacja jest względnie niewielkim składnikiem metabolizmu kokainy takie interakcje nie powinny zwiększać ryzyka jej toksyczności. Wyjątek może wystąpić u pacjentów wykazujących deficyt cholinesterazy, gdyż brak im enzymów komplementarnych, koniecznych do metabolizowania nadmiaru kokainy [126].

Hamowanie izoformy CYP3A4 może powodować zmniejszenie produkcji norkokainy, która odgrywa kluczową rolę w mediowaniu hepatotoksyczności kokainy [127; 128]. Bada-

nia in vitro wykazały ochronny wpływ inhibitorów 3A4 na hepatotoksyczność wywoływaną kokainą [129]. Dlatego możliwe jest, iż hamowanie 3A4 przez niektóre leki ARV może teoretycznie zmniejszać hepatotoksyczność kokainy, choć należy podkreślić, iż brak jest danych klinicznych wspierających ten pogląd. Działanie to może nie być istotne klinicznie przy współistnieniu innych czynników, jak towarzyszące zakażenia wirusami zapaleń wątroby typu B lub C.

Jednakże, jeśli inhibicja 3A4 teoretycznie chroni przed powodowanym przez kokainę uszkodzeniem wątroby, możliwe jest działanie odwrotne. Indukcja CYP3A4 przez newirapinę, efawirenz lub tipranawir może prowadzić do zwiększenia ilości tworzonej norkodeiny, co potencjalnie zwiększa ryzyko hepatotoksyczności. Konieczne są dalsze badania dla wyjaśnienia istoty i konsekwencji interakcji między induktorami tego enzymu a kokainą.

Heroina metabolizowana jest szybko do 6-monoacetylmorfiny przez esterazy surowicy i wątroby. Maksymalny poziom we krwi heroiny i 6-monoacetylmorfiny osiągany jest szybko, w ciągu minut, i równie szybko usuwany, podczas gdy poziom morfiny rośnie i obniża się wolniej [130;133]. Dlatego obawy o interakcje mogą być podobne do wiązanych ze stosowaniem morfiny (patrz tabela 4).

Benzodiazepiny

Benzodiazepiny są ciągle najczęściej przepisywanymi lekami psychotropowymi. w Kanadzie średnia częstość ich stosowania w celu zmniejszenia napięcia i strachu szacowana była w latach dziewięćdziesiątych na około 8% dorosłej populacji, a około 2,5% osób dorosłych wypisywano je z powodu bezsenności [134]. Benzodiazepiny mogą być przyjmowane rekreacyjnie same lub – częściej – z innymi środkami. Ich działanie obejmuje moderowanie wpływu stymulantów, zmniejszenie objawów odstawienia innych substancji stosowanych rekreacyjnie, zmniejszanie lub nasilanie działania innych przyjmowanych rekreacyjnie narkotyków. Benzodiazepiny metabolizowane są przez wątrobę, a poszczególne leki z tej grupy przede wszystkim przez układ CYP450 lub glukuronylotransferazy.

Midazolam, triazolam i alprazolam metabolizowane są przez izoenzym CYP3A4 [135;136]. Interakcje z inhibitorami proteazy, delawirydyną i przypuszczalnie z efawirenzem mogą najprawdopodobniej powodować wzrost ich stężeń i narażać pacjentów na zwiększone ryzyko działań ubocznych, jak skrajna sedacja i depresja oddechu. Badania farmakokinetyczne i opisy przypadków dokumentujących te interakcje podsumowano w tabeli 5. [137-141]. Interesującym jest, iż dane dotyczące interakcji między alprazolamem a ritonawirem są sprzeczne. Podczas gdy Frye i współpracownicy obserwowali zmniejszenie ekspozycji na alprazolam i względnie niewielkie zmiany w farmakodynamice leku po 12 dniach stosowania ritonawiru [137], późniejsze badania Greenblatta i wsp. wykazały, że ostra ekspozycja na ritonawir zmniejsza klirens alprazolamu i zwiększa jego własności farmakodynamiczne [138]. Ta rozbieżność może się wiązać z faktem, iż ritonawir wraz z czasem jego przyjmo-

wania może zarówno indukować, jak i hamować CYP3A4 [142]. Dlatego ostra ekspozycja na ritonawir może zwiększać ryzyko wystąpienia toksyczności alprazolamu, podczas gdy długotrwała ekspozycja na ritonawir może powodować utratę działania anksjolitycznego i wystąpienie objawów odstawienia u pacjentów przyjmujących alprazolam rekreacyjnie. Konieczne są dłużej trwające badania dla wyjaśnienia przebiegu w czasie i istocie interakcji między alprazolamem i ritonawirem. Podobnie konieczne są dodatkowe informacje dla wyjaśnienia bezpieczeństwa stosowania midazolamu z inhibitorami proteazy. Pelkama i wsp. sądzą, iż poza możliwością dłuższego działania sedacyjnego użycie midazolamu jako bolusa dożylnego równocześnie z sakwinawirem jest prawdopodobnie bezpieczne [139]. Jednakże Merry i wsp. przedstawili pacjenta, u którego wystąpiła przedłużona sedacja po zastosowaniu połączenia midazolamu z sakwinawirem, a ich doświadczenia uzasadniają ściśle monitorowanie pacjentów przyjmujących takie połączenia [140]. Brak jest danych dotyczących innych inhibitorów proteazy. Powinno się unikać łączenia midazolamu z delawirydyną, jeśli to możliwe, ze względu na ryzyko przedłużonej sedacji i depresji oddechu związanych ze znacznym wzrostem stężenia midazolamu. Chociaż brak jest badań farmakokinetycznych w tym zakresie to możliwe są podobne interakcje między klonazepamem i flunitrazepamem a inhibitorami proteazy, gdyż leki te są substratami CYP3A4 [143;144]. Ostrożność powinna dotyczyć także diazepam, szczególnie w połączeniu z ritonawirem, gdyż zarówno 3A4, jak i 2C19 wydają się być istotne dla ich metabolizmu [145;146]. Natomiast newirapina, efawirenz lub tipranawir mogą narażać pacjentów przyjmujących midazolam, triazolam, alprazolam, klonazepam i flunitrazepam na utratę ich działania i/lub objawy odstawienia, ze względu na ich potencjał indukcji 3A4.

Interakcje między lorazepamem, oksazepamem lub temazepamem a lekami ARV różnią się od opisanych wyżej, gdyż leki te metabolizowane są przede wszystkim przez glukuronizację [147;148]. Dlatego leki zwiększające aktywność transferaz glukuronolowych (np. ritonawir, nelfinawir) mogą przyspieszać metabolizm tej grupy beznodiazepin i zmniejszać ekspozycję na nie. Choć brak jest doniesień na ten temat, to równoczesne stosowanie lorazepamu, oksazepamu lub termazepamu z ritonawirem lub nelfinawirem może zmniejszać ich działanie anksjolityczne lub przyspieszyć pojawienie się objawów odstawienia. Wyższe dawki beznodiazepin mogą być konieczne dla wyrównania tych interakcji.

Tetrahydrokanabinol (THC)

THC, aktywny składnik palonej marihuany, stał się najczęściej używanym narkotykiem rekreacyjnym. w Kanadzie 23,1% badanych osób dorosłych przyjmowało marihuanę więcej, niż raz w życiu, szacowano też, iż w trakcie badań przyjmowało ją 7,4% osób [149]. u osób żyjących z HIV/AIDS palona marihuana lub preparaty zawierające THC mogą być stosowane w celu zmniejszania nudności i wymiotów, a także poprawienia apetytu.

THC metabolizowany jest u ludzi przez mikrosomalną oksydację do kilku metabolitów, z których farmakologicznie aktywny jest 11-hydrokso-THC. Stężenia tego metabolitu różnią się w zależności od drogi przyjmowania – droga doustna powoduje produkcję większej ilości aktywnego metabolitu, niż inhalacyjna, ze względu na znaczący wpływ metabolizmu pierwszej fazy. Ograniczone dane sugerują, iż izoenzymy CYP3A4 i 2C9 włączone są w oksydację mikrosomalną THC [150-153]. Chociaż hamowanie CYP3A4 lub 2C9 może zmniejszać tworzenie farmakologicznie aktywnego metabolitu, to jednak mało prawdopodobne jest znaczące zmniejszenie działania THC, gdyż sam THC jest aktywny i jest bardziej biodostępny. Zwiększone stężenia THC mogą prowadzić do działań zależnych od dawki, w tym do halucynacji, urojeń, paranoicznego myślenia, wzmocnienia zmiany poczucia czasu, strachu, paniki, depersonalizacji, hipotensji ortostatycznej i przyspieszenia akcji serca. Ponadto metabolizm THC do 11-hydrokso-THC może być istotny przy przyjmowaniu doustnym, gdyż tylko śladowe ilości aktywnego metabolitu obecne są w następstwie palenia marihuany.

Indukcja CYP3A4 może zwiększać tworzenie się farmakologicznie aktywnego metabolitu, jednakże konwersja aktywnego metabolitu do jego nieaktywnego odpowiednika może być także zwiększona, przez co zmniejsza się czas trwania działania THC. Może to mieć większe znaczenie kliniczne przy doustnym stosowaniu THC, ze względu na duży efekt metabolizmu pierwszej fazy.

Wpływ THC na farmakokinetykę idynawiru i nelfinawiru sprawdzano w niewielkich, randomizowanych badaniach prowadzonych pod kontrolą placebo. Pacjenci przyjmujący zestawy leków zawierających idynawir lub nelfinawir byli losowo przydzielani do grup otrzymujących albo 3,95% THC w papierosach, albo zawierające 2,5 mg THC kapsułki lub placebo – stosowane 3 x dziennie. Stężenia idynawiru i nelfinawiru oznaczano przed i w 14 dniu przyjmowania THC. Statystycznie znamienne zmniejszenie stężenia C_{max} idynawiru o 14% obserwowano u palących THC. Palony THC zmniejszał również znacząco stosunek M8 (aktywnego metabolitu nelfinawiru) do nelfinawiru – o 18%. Jednakże, jak wspominało wcześniej, zmniejszenie stężenia M8 nie wydaje się być istotne klinicznie. Zmniejszenie stężenia M8, w porównaniu z jego wyjściowym stężeniem, obserwowano także u pacjentów przyjmujących placebo. Nie wykazano, by przyjmowany doustnie THC powodował znaczące zmiany w farmakokinetyce IDV i NFV [154]. Nie obserwowano szkodliwych zmian w parametrach immunologicznych i wirusologicznych w następstwie krótkotrwałego przyjmowania kanabinoidów doustnie lub w następstwie palenia [155]. Długotrwałe konsekwencje kliniczne tych zmian są prawdopodobnie także nieistotne, szczególnie przy wzrastającej częstotliwości stosowania wzmocnianych ritonawirem inhibitorów proteazy. Nie opisywano udokumentowanego wpływu leków antyretrowirusowych na farmakokinetykę lub farmakodynamikę THC. Istota takich interakcji jest jednak trudna do przewidzenia, gdyż wiele zmiennych, jak droga podawania i stężenie palonego THC może wpływać na wyniki.

Uwzględniając szerokie stosowanie palonych lub przyjmowanych doustnie pochodnych THC dla stymulacji apetytu i zmniejszenia nudności i wymiotów, a także brak udokumentowanych doniesień o szkodliwym wpływie łączenia THC z inhibitorami proteazy, klinicznie istotne interakcje mogą nie występować, jeśli THC używany jest u umiarkowanych ilościach. Pacjenci przyjmujący THC i rozpoczynający leczenie ARV powinni być uprzedzeni o potencjalnym wzmocnieniu działania THC i możliwości używania mniejszych ilości preparatu dla uzyskania tego samego efektu w czasie rozpoczynania leczenia.

Alkohol

W metabolizmie alkoholu uczestniczą przede wszystkim enzymy dehydrogenazy alkoholowej (tworzenie aldehydu octowego) i dehydrogenazy aldehydowej. Ponieważ jednym z dwóch głównych metabolitów abakawiru jest pochodna karboksylowa, której tworzenie katalizowane jest przez enzymy dehydrogenazy alkoholowej, dlatego możliwe są interakcje między ABC i etanolem, powodowane współzawodnictwem o metabolizm. W randomizowanych, przekrojowych badaniach potwierdzono istnienie takich interakcji: 25 zakażonych HIV pacjentów randomizowano do grup otrzymujących pojedynczą dawkę ABC – 600 mg lub 0,7 mg/kg etanolu, albo i ABC i etanol z zachowaniem 7 dniowego okresu wypłukania między poszczególnymi sposobami podawania leków. Równoczesne stosowanie abakawiru i etanolu powodowało statystycznie znamienne wzrost o 41% AUC abakawiru, nie obserwowano zmian stężeń etanolu we krwi. Ten wzrost AUC wydaje się nie mieć znaczenia klinicznego, gdyż stężenia utrzymywały się w zakresie poziomów obserwowanych we wcześniejszych badaniach farmakokinetycznych, w których podawano wyższe dawki abakawiru i nie wykazano dodatkowych problemów z jego bezpieczeństwem.

Ostre przyjmowanie alkoholu może zwiększać stężenia we krwi innych substratów w wyniku hamowania izoform takich jak CYP2D6 i 2C16 [157]. Z drugiej strony przewlekłe jego przyjmowanie może zmniejszać stężenia w surowicy leków metabolizowanych przez CYP2E1 i 3A [158;159]. Dlatego istnieje możliwość indukcji metabolizmu IP i NNRTI przy przewlekłym używaniu alkoholu. Takie interakcje mogą skutkować subterapeutycznymi stężeniami tych leków, predysponując do rozwoju oporności i zmniejszenia skuteczności ARV wraz z upływem czasu. Jednakże jak dotąd brak jest danych dokumentujących takie interakcje. Właściwie skonstruowane badania farmakokinetyczne niezbędne są do potwierdzenia interakcji między lekami ARV a przewlekłym przyjmowaniem alkoholu oraz do wyjaśnienia właściwych strategii postępowania.

Sildenafil (Viagra)

Niedawno opublikowano kilka badań opisujących stosowanie sildenafilu jako leku rekreacyjnego, używanego przez homo- i biseksualnych mężczyzn podczas całonocnych imprez

[160;161]. Sildenafil przyjmowany jest często w celu zmniejszenia wpływu innych substancji stosowanych rekreacyjnie na sprawność seksualną. Ponieważ sildenafil jest substratem CYP3A4, dlatego istnieje znaczne prawdopodobieństwo powodowania toksyczności w wyniku mediowanego przez inhibitory proteazy hamowania tego izoenzymu [162]. Kilka niewielkich badań farmakokinetycznych badających stosowanie sildenafilu i inhibitorów proteazy potwierdza możliwość potencjalnie niebezpiecznych interakcji. w jednym z nich dodanie pojedynczej 25 mg dawki sildenafilu 6 zakażonym HIV pacjentom przyjmującym zestaw leków zawierający indynawir spowodowało 4,4-krotne zwiększenie stężenia sildenafilu, w porównaniu z danymi z literatury, w których stosowano jego znormalizowane dawki [163]. Wszyscy badani pacjenci zgłaszali działania uboczne związane z sildenafilem, w tym uderzenia krwi do głowy i „katar”. Ponadto maksymalne zmniejszenie ciśnienia krwi wynosiło średnio 10/14 mm Hg i było większe, niż obserwowane po przyjęciu pojedynczej 100 mg dawki sildenafilu. Podobnie w dwu innych, randomizowanych badaniach dotyczących farmakokinetyki leku, AUC sildenafilu wzrastało 2,4-krotnie przy równoczesnym przyjmowaniu sakwinawiru i 11-krotnie przy przyjmowaniu ritonawiru, w porównaniu z przyjmowaniem placebo [164]. Wpływ tej interakcji może zostać spotęgowany częstszym przyjmowaniem sildenafilu, a także w połączeniu z azotynem amylu i butylu (ang. poppers), które może predysponować pacjentów do zagrażających życiu powikłań, takich jak hipotensja i zaburzenia akcji serca. Ze względu na te dane klinicyści powinni doradzać swoim pacjentom nieprzekraczania 25 mg dawki sildenafilu co 48 godzin, jeśli przyjmują równocześnie zestawy leków zawierające inhibitory proteazy.

Inne leki z tej grupy, w tym wardenafil i tadalafil są również substratami CYP3A4, a więc mogą powodować podobne interakcje z inhibitorami proteazy. Przy przyjmowaniu tych leków równocześnie z inhibitorami proteazy zalecane jest również zmniejszenie ich dawki.

Zalecenia dotyczące postępowania z potencjalnymi interakcjami leków

Ponieważ pojawiają się ciągle nowe leki ARV praktycznie niemożliwym jest stworzenie aktualnej, kompletnej bazy danych o wszystkich potencjalnych interakcjach, z którymi można się spotkać. Jeśli nie ma danych dotyczących poszczególnych połączeń leków znajomość podstaw charakterystyki farmakokinetycznej i farmakodynamicznej tych leków może pomóc klinicyście w przewidzeniu prawdopodobieństwa możliwych interakcji.

Jeśli zaistnieje możliwość doświadczenia przez pacjenta znaczących klinicznie konsekwencji potencjalnych interakcji (np. zmniejszenia skuteczności terapeutycznej lub zwiększonej toksyczności leków), wówczas sposoby postępowania zależą od wielu czynników. Należy rozważyć mechanizm i kliniczne konsekwencje interakcji, czas równoczesnego podawania leków, dostępność alternatyw terapeutycznych i komfort pacjenta.

W przypadku substancji stosowanych rekreacyjnie najbardziej obawiać się trzeba interakcji istotnych klinicznie, jak niebezpieczne wzrosty stężeń leków psychoaktywnych powodowanych przez inhibitory proteazy. Dla leków stosowanych w terapii uzależnień od opiatów (np. metadon, buprenorfina) interakcje z lekami ARV mogą przyspieszyć wystąpienie toksyczności lub objawów odstawienia.

Interakcje metaboliczne mogą być zmniejszane przez dostosowanie dawek leków i/lub odstępów między kolejnymi ich dawkami, lub zastąpienie jednego leku innym, mającym odmienny profil enzymatyczny. Chociaż jedyną metodą uniknięcia potencjalnych interakcji między substancjami przyjmowanymi rekreacyjnie a lekami ARV może być czasowe odstawienie HAART w czasie przyjmowania substancji rekreacyjnej, jednak nie jest to rozwiązanie akceptowalne z powodu konieczności utrzymania wyjątkowo dużej (np. większej, niż 95%) adherencji w celu maksymalnej supresji HIV i zapobieżeniu powstania oporności wirusa.

Najbardziej uzasadnionym podejściem może być modyfikacja przyjmowanych substancji, albo zmiana zestawu leków ARV. na przykład uzasadnionym może być unikanie przepisywania schematów zawierających ritonawir osobom przyjmującym regularnie MDMA lub unikanie NNRTI u osób przyjmujących stabilną dawkę metadonu. Jednak nie jest to często możliwe, gdyż większość preferowanych inhibitorów proteazy musi być wzmacniana ritonawirem, dla optymalizacji działania, a NNRTI należy unikać w pewnych populacjach pacjentów, na przykład wykazujących ryzyko hepatotoksyczności. Osobnicza oporność na leki może także ograniczać wybór leków ARV.

Dlatego alternatywnym rozwiązaniem jest zachęcanie pacjentów do modyfikowania zachowań związanych z przyjmowaniem substancji psychoaktywnych. na przykład osobom stosującym narkotyki klubowe należy uświadamiać ryzyko ich fałszowania, doradzać przyjmowanie małych dawek (np. 1/2 lub 1/4 dawki przyjmowanej wcześniej), odczekiwanie przynajmniej 2 godzin między dawkami, unikanie alkoholu, regularnego uzupełniania płynów i sodu, robienia przerw w tańcu. Pacjenci powinni też znać objawy toksyczności przyjmowanych substancji, a jeśli wystąpią – natychmiast szukać pomocy medycznej.

Wnioski

Zwiększająca się liczba dostępnych inhibitorów proteazy i NNRTI, jak również pojawianie się nowych klas leków antyretrowirusowych, a także identyfikacja różnych izoform układu enzymów cytochromu P450 oraz innych transporterów leków spowodowała zwrócenie uwagi na znaczenie interakcji leków w populacji osób zakażonych HIV. Jednakże substancje przyjmowane rekreacyjnie często nie są uwzględniane zarówno przez klinicystów, jak i samych pacjentów przy analizowaniu możliwych interakcji poszczególnych zestawów leków. Jedną ze szczególnych obaw związanych z rekreacyjnym przyjmowaniem narkotyków jest też to, iż margines bezpieczeństwa dla wielu tych substancji jest często słabo zdefiniowany,

a kontrola ich jakości często bardzo różna. Dlatego czynniki, które mogą prowadzić do nieprzewidywalnych stężeń leków mogą dodatkowo zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Ze względu na rosnącą liczbę zakażeń HIV wśród osób przyjmujących narkotyki i coraz częstsze stosowanie złożonych zestawów leków ARV ryzyko niepożądanych interakcji z możliwymi śmiertelnymi ich konsekwencjami nie może być niedostrzegane ani ignorowane. Dlatego klinicyści przy zbieraniu wywiadu dotyczącego przyjmowanych leków powinni starać się gromadzić informacje o lekach wypisywanych na receptę, sprzedawanych bez recepty i nielegalnych narkotykach. Powinni zapewnić pacjenta, iż zachowana zostanie poufność. Zadawanie pytań w sposób niezagrażający i niedocenający może ułatwić uzyskanie tych informacji. Właściwe poradnictwo i strategie leczenia mogą zminimalizować ryzyko potencjalnie poważnych działań niepożądanych.

Wiele informacji przedstawionych w tym rozdziale zostało przeniesionych z doświadczeń farmakokinetycznych prowadzonych *in vitro*, z opisów przypadków lub z badań na zwierzętach. Istnieją oczywiste ograniczenia w bezpośrednim ich przeniesienia do praktyki klinicznej. Opisy przypadków są zwykle pojedynczymi zdarzeniami. Pamięć pacjentów jest także oczywistym ograniczeniem, powodującym często trudności w ustaleniu związków przyczynowo – skutkowych. Nawet jeśli dane pochodzą z badań *in vivo* lub *in vitro*, to ich wyniki często nie mogą zostać przeniesione bezpośrednio na sytuacje kliniczne. Na przykład wiele wiadomo o interakcjach ritonawiru stosowanego w pełnej dawce (mp. 600 mg 2 x dziennie). Jednakże ritonawir stosowany jest obecnie częściej w mniejszych dawkach (np. 100 – 200 mg 1 lub 2 x dziennie), jako lek wzmacniający własności farmakokinetyczne innych leków. Ritonawir może hamować aktywność P450 i zwiększać stężenia inhibitorów proteazy w sposób zależny od dawki [165]. Dlatego częstość, nasilenie i/lub znaczenie kliniczne interakcji z ritonawirem stosowanym w dawce 100 mg 2 x dziennie może być znacznie mniejsze. Przykładem może być dodanie efawirenu do schematu zawierającego amprenawir 600 mg 2 x dziennie z ritonawirem 100 mg 2 x dziennie, które powoduje obniżenie stężenia amprenawiru o prawie 80%, jednak jeśli dawka ritonawiru zostanie zwiększona do 200 mg 2 x dziennie, stężenie ampenawiru pozostaje stabilne w obecności efawirenu [166]. Istnieje też znaczna zmienność reakcji na leki między poszczególnymi osobami, także na stosowane rekreacyjnie narkotyki. Dlatego połączenie, które może prowadzić do toksyczności u jednej osoby może być dobrze tolerowane przez inną.

Wszystkie te czynniki podkreślają znaczenie prowadzenie badań nad interakcjami, które właściwie odzwierciedlają sytuacje spotykane w praktyce klinicznej. Takie informacje są pilnie potrzebne w celu zoptymalizowania wyników skojarzonego leczenia ARV w tej populacji osób zakażonych HIV. Istniejące dane mogą służyć jako narzędzie dla klinicystów w przewidywaniu i – należy mieć nadzieję – unikaniu potencjalnie szkodliwych interakcji z substancjami przyjmowanymi rekreacyjnie.

Tabela 1. Charakterystyka metaboliczna leków antyretrowirusowych [8;13].

<i>Grupa leków</i>	<i>Inhibitory enzymów</i>	<i>Induktory enzymów</i>
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy - NNRTI	Delawirydyna – hamuje CYP3A4 Efawirenz – hamuje CYP2B6, 3A4, 2C9/19	Newirapina i efawirenz indukują CYP3A4
Inhibitory proteazy HIV	Ritonawir (w porządku zmniejszającym się siły hamowania): 3A4 > 2D6 > 2c9 > 2C19 > 2A6 > 2E1. Wszystkie inne IP hamują CYP3A4. Amprenawir także hamuje CYP2C19. Nelfinawir i ritonawir także hamują CYP2B6.	Ritonawir, nelfinawir i tipranawir indukują transferazę glukuronylową. Atazanawir hamuje transferazę glukuronylową. Tipranawir indukuje CYP3A. Ritonawir indukuje 1A2 i może indukować 3A4. Niekiedy amprenawir może indukować 3A.

CYP = cytochrom P450.

Tabela 2. Interakcje między lekami antyretrowirusowymi a narkotykami „klubowymi” [20;23-25;27-31;36-43;46;47].

<i>Lek</i>	<i>Metabolizm</i>	<i>Istniejące/teoretyczne interakcje</i>	<i>Potencjalne znaczenie</i>	<i>Zalecenia</i>
Amfetaminy	CYP 2D6 [29-31]	Możliwy z RTV.	Wzrost ciśnienia, hipertermia, drgawki, zaburzenia rytmu serca, tachykardia, przyspieszenie oddechu. 1 zgon związany prawdopodobnie z interakcjami metamfetaminy z RTV/SQV (patrz tekst).	Unikać połączenia z RTV, jeśli to możliwe, rozpoczynanie od ¼ lub ½ początkowej dawki amfetaminy.

Gamma hydrokso-maślan (GHB)	Wydychany jako CO ₂ , Metabolizm pierwszej fazy [36; 37]	Możliwy stężenia/przedłużone działanie z lekami ARV, szczególnie z RTV.	1 przypadek toksyczności GHB z RTV/SQV [38]. Aktywność myokloniczna lub drgawki, bradykardia, depresja oddechu, utrata przytomności.	Stosować ostrożnie z inhibitorami układu cytochromu P450 (np. IP, DLV, EFV). Zapewnić pacjentowi wiedzę o objawach toksycznych GHB.
Ketamina	CYP2B6 (głównie), 3A4, 2C9 (w mniejszym stopniu)	Możliwy stężenia z lekami ARV, szczególnie z RTV, NFV i EFV.	Depresja oddechowa, utrata przytomności, halucynacje.	Ostrożnie stosować z inhibitorami układu cytochromu P450, szczególnie RTV, NLV i EFV. Zapewnić pacjentowi wiedzę o objawach toksycznych ketaminy.
Dwuetyloamid kwasu lizerginowego (LSD)	Nieznane [46; 47].	Ostrożnie z lekami ARV.	Halucynacje, pobudzenie, psychozy, „flashbacks” (odbicie).	Ostrożnie stosować z inhibitorami układu cytochromu P450 (np. IP, DLV, EFV). Zapewnić pacjentowi wiedzę o objawach toksycznych LSD.
3,4-metylenodiodkso-metamfetamina (MDMA), „Ekstazy”.	CYP2D6 (30%); CYP2B6, włączone także 3A4 i 1A2	Możliwy stężenia z IP, DLV.	Zgłoszono 1 zgon (patrz tekst), [20]. Hiponatremia, hipertermia, zaburzenia rytmu serca, drżenie, wzmożenie odruchów, pocenie się, drgawki, tachykardia, rabdomioliza.	Unikanie połączenia z RTV, jeśli to możliwe. Alternatywnie zalecić pacjentowi używanie ~ ¼ - ½ wcześniej stosowanej dawki i uczulici na objawy toksyczności MDMA. Inne zalecenia obejmują dobre nawodnienie podczas imprezy, unikanie alkoholu i robienie przerwy podczas tańca.
Fencyklidyna (PCP)	CYP3A4 [43], CYP2C11 [44], hamuje CYP2B1 [45].	Możliwy wzrost stężenia z lekami ARV.	Drgawki, nadciśnienie, rabdomioliza, hipertermia.	Ostrożnie stosować z inhibitorami układu cytochromu P450 (np. IP, DLV, EFV). Zapewnić pacjentowi wiedzę o objawach toksycznych PCP.

Skróty: CO₂ = dwutlenek węgla, CYP = cytochrom P450.

ARV = antyretrowirusowe,

IP = inhibitory proteazy, RTV = ritonawir. SQV = sakwinawir, NFV = nelfinawir, EFV = efawirenz, DLV = delawirydyna.

Tabela 3. Interakcje między lekami antyretrowirusowymi a metadonem [52-78].

<i>Lek ARV</i>	<i>Rodzaj badań</i>	<i>Pacjent (pacjenci)</i>	<i>Rodzaj interakcji</i>	<i>Zalecenia</i>
NNRTI				
DLV [70]	Farmako-kinetyczne	16 HIV (-) ochotnicy przyjmujący metadon i 15 osób grupy kontrolnej, leczenia DLV 600mg 2 x dz., przez 5 dni.	Metadon nie zmienia farmakokinetyki DLV lub N-delawirydyny. Wpływ DLV na metadon nie był badany.	Ponieważ DLV jest inhibitorem 3A4, wskazane monitorowanie objawów toksyczności opiatów (np. miosis, senność, częstość i głębokości oddechów, N/V, zaparcia, bradykardia, hipotensja), jeśli nie pojawią się nowe dane.
EFV [52]	Farmako-kinetyczne	11 pacjentów stabilnych na metadonie, u których rozpoczęto ARV dwoma NRTI i EFV.	EFV ↓ C_{max} metadonu ($p=0,007$) i ↓ jego AUV o średnio 60%. 9/11 pacjentów skarżyło się na objawy odstawienia metadonu od 8 – 10 dnia po rozpoczęciu przyjmowania EFV i otrzymywali ↑ dawkę metadonu zwiększaną o 10 mg do ustąpienia objawów odstawienia (średni wymagany ↑ dawki metadonu – 22%).	Monitorowanie objawów odstawienia opiatów (np. łzawienie, wyciek z nosa, niepokój, bezsenność, rozszerzenie źrenic, gęsia skórka) i dostosowanie dawki metadonu, jeśli to konieczne.
EFV [54]	Opis przypadku	1 pacjent leczony metadonem 100 mg/dobę przez ponad rok, a leki ARV zmieniono z MFV/3TC/d4T na schemat zawierający EFV.	4 tygodnie po wprowadzeniu EFV pacjent zaczął się skarżyć na zmęczenie, bóle głowy, zimne poty i drżenie. Stężenia (R)-metadonu (aktywny enantiomer) wynosiły przed i po włączeniu EFV odpowiednio 168 i 90 ng/ml. Dawki metadonu ↑ do 180 mg/dobę przed ustąpieniem objawów.	

<i>Lek ARV</i>	<i>Rodzaj badań</i>	<i>Pacjent (pacjenci)</i>	<i>Rodzaj interakcji</i>	<i>Zalecenia</i>
EFV [71]	Opis przypadku	3 osoby uzależnione od narkotyków, zakażone HIV, przyjmujące metadon.	Objawy odstawienia opiatów nasilały się 4 – 7 dni po wprowadzeniu EFV. Stężenie metadonu oznaczano u jednego pacjenta i było o 65% niższe w EFV, niż poziom wyjściowy. Pacjent wymagał ↑ dawki metadonu o 66 – 133%.	
NVP, później EFV [55]	Opis przypadku	Ustabilizowany pacjent przyjmujący metadon w dawce 40 mg/dobę. ARV zmieniono z ZDV/3TC na d4T/ddI/NVP, a później na d4T/ddI/EFV.	2 dni po zmianie wystąpiły objawy podobne do objawów odstawienia opiatów (m. in. skurcze, drżenie, wyciek z nosa, etc). Objawy ustąpiły po odstawieniu NVP i powróciły po jej ponownym podaniu. Ponownie wystąpiły po zmianie na EFV, pomimo ↑ dawki do 80 mg/dobę. Stężenie metadonu stabilne mimo wzrostu dawki.	
NVP [53]	Opis przypadku	1 pacjentka przyjmująca metadon 80 mg/dobę przez 3 lata; zmiana leków z ddI/d4T/SQV-hgc/NFV po 1 miesiącu (z powodu nietolerancji) na d4T/NFV/SQV-sgc/NVP.	Tydzień po zmianie na schemat zawierający NVP wystąpiły objawy odstawienia metadonu (ból całego ciała, nudności, bezsenność, pocenie się, poczucie zbliżającej się porażki). w czasie 4 tygodni dawkę ↑ do 130 mg/dobę i objawy ustąpiły.	Monitorowanie objawów odstawienia opiatów (patrz pod hasłem „EFV”) i dostosowanie dawki metadonu, jeśli to konieczne.

<i>Lek ARV</i>	<i>Rodzaj badań</i>	<i>Pacjent (pacjenci)</i>	<i>Rodzaj interakcji</i>	<i>Zalecenia</i>
NVP [57]	Retro-spektywny przegląd historii chorób	7 pacjentów przyjmujących przewlekłe metadon obserwowanych po rozpoczęciu leczenia schematem zawierającym NVP.	Objawy odstawienia metadonu pojawiły się w czasie 4 – 8 dni po włączeniu NVP. Stężenie metadonu było określone u 3 pacjentów i było niższe od terapeutycznego we wszystkich przypadkach. Dawkę ↑, a 4 pacjentów wybrało przerwanie leczenia.	
NVP [58]	Seria przypadków	5 pacjentów otrzymujących metadon, którzy rozpoczęli HAART zawierający NVP.	4 z 5 pacjentów wykazało objawy zgodne z objawami odstawienia po 6 – 15 dniach po rozpoczęciu terapii NVP. 2 pacjentów przerwało leczenie, 2 pozostało, ale wymagało ↑ dawki metadonu o 33% i 100%.	
NVP [56]	Badanie pro-spektywne	45 osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach, ustabilizowanych na metatonie i leczonych NVP/ddI/3TC – 1 x/dobę.	30% spośród 45 pacjentów wymagało ↑ dawki metadonu z powodu objawów odstawienia.	
NVP [75]	Farmako-kinetyczne	8 pacjentów na stabilnej dawce dziennej metadonu, rozpoczynający terapię ARV schematem zawierającym NVP.	NVP ↓ AUC metadonu o średnio 50%. 6 z 8 pacjentów zgłaszało objawy odstawienia metadonu po 8 – 10 dniach od rozpoczęcia przyjmowania NVP, ↑ dawki metadonu o 10 mg (średni wymagany ↑ dawki metadonu – 16%).	

<i>Lek ARV</i>	<i>Rodzaj badań</i>	<i>Pacjent (pacjenci)</i>	<i>Rodzaj interakcji</i>	<i>Zalecenia</i>
NVP [167]	Farmako-kinetyczne	24 pacjentów stabilnych na metatonie, rozpoczynających terapię ARV zawierającą NVP; 12-godzinne pomiary farmakokinetyczne wykonano w momencie rozpoczęcia leczenia NVP i po 28 dniach.	NVP ↓ AUC metadonu o średnio 40%; średnia dawka metadonu ↑ o 24% (od 0 do 80%) podczas badania.	

INHIBITORY PROTEAZY

APV + ABC [168]	Farmako-kinetyczne	Stężenia metadonu we krwi zmierzono u 5 uzależnionych pacjentów, otrzymujących metadon, przed i po włączeniu APV + ABC na 14 dni.	Stężenia metadonu ↓ o 35% (zakres 28 - 7%, $p = 0,043$). Dwoch pacjentów kilkakrotnie zgłaszało nudności z rana, przed przyjęciem metadonu, co sugeruje wystąpienie reakcji odstawienia.	Prawdopodobnie niekonneczne dostosowywanie dawek metadonu przy równoczesnym stosowaniu z APV. Wskazane monitorowanie skuteczności APV.
APV [169; 170]	Farmako-kinetyczne	16 uzależnionych od opiatów zakażonych HIV pacjentów przyjmujących przez przynajmniej 30 dni stabilną dawkę metadonu; stężenia metadonu oceniano ponownie po 10 dniach od włączenia APV 1200 mg 2 x dz.	Prospektywne badania otwarte u niezakażonych osób ($n = 19$), przyjmujących metadon przez przynajmniej 30 dni; dodanie APV 1200 mg 2 x dz przez 10 dni spowodowało opóźnienie wchłaniania APV, 13% ↓ AUC, 21% ↓ C_{min} aktywnego enantiomery metadonu. AUC nieaktywnego S-enantiomeru ↓ o 40%, a jego C_{min} ↓ o 52%. Nie obserwowano klinicznych objawów odstawienia metadonu, nie dostosowywano jego dawek u żadnego pacjenta. W porównaniu z grupami historycznymi obserwowano ↓ AUV amprenawiru o 30%, ↓ jego C_{max} o 27% i ↓ C_{min} o 25%. Znaczenie kliniczne nie jest znane.	

<i>Lek ARV</i>	<i>Rodzaj badań</i>	<i>Pacjent (pacjenci)</i>	<i>Rodzaj interakcji</i>	<i>Zalecenia</i>
IDV [76]	Farmako-kinetyczne	12 pacjentów zakażonych HIV przyjmujących metadon w dawkach 20 – 60 mg/dobę, dodano 800 mg IDV co 8 godzin.	Nie obserwowano znaczącego wpływu IDV na AUC metadonu w porównaniu z historycznymi kontrolami. Nie obserwowano znaczącego wpływu metadonu na AUC idynawiru, ale $\uparrow C_{\min}$ IDV o 50 – 100% i \downarrow jego C_{\max} o 16-36% w porównaniu z grupami historycznymi.	Połączenie wydaje się bezpieczne.
IDV, NFV, RTV, SQV [65]	Serie przypadków	Stężenie metadonu badano przez i przynajmniej po tygodniu po dodaniu IP do stabilnej terapii dwoma NNRTI i 10 pacjentów otrzymujących metadon.	Stężenia metadonu bez zmian u 6 pacjentów, u których dodano IDV i 1 pacjenta, który otrzymał SQV; stężenie stałe metadonu \downarrow o 40-50% i 1 pacjenta otrzymującego RTV i u 2 pacjentów otrzymujących NFV.	Wskazane monitorowanie objawów odstawienia opiatów (patrz pod hasłem „EFV”) przy stosowaniu z NFV i RTV; wskazane dostosowanie dawki metadonu, jeśli to konieczne.
LPV/RTV (Kaletra), [171]	Farmako-kinetyczne	11 zdrowych ochotników otrzymało jedną dawkę 5 mg metadonu. Stężenie metadonu oznaczano przez i po 10 dniach stosowania LPV/RTV (400 mg/ 100 mg 2 x dziennie).	LPV/RTV \downarrow AUC metadonu i jego C_{\max} o 47%.	Obserwowane zmniejszenie stężeń metadonu nie zawsze związane z objawami odstawienia opiatów; możliwe, iż LPV/RTV mogą powodować srebroselektywną indukcję metabolizmu metadonu, która może w różny sposób zmniejszać stężenia nieaktywnego izomeru S bardziej, niż aktywnego izomeru R. Nie ma prawdopodobnie konieczności rutynowego dostosowywania dawki metadonu przy rozpoczynaniu terapii LPV/RTV, jednakże wskazane zachowanie ostrożności i monitorowanie objawów abstynencyjnych (patrz „EFV”) przy rozpoczynaniu terapii.

<i>Lek ARV</i>	<i>Rodzaj badań</i>	<i>Pacjent (pacjenci)</i>	<i>Rodzaj interakcji</i>	<i>Zalecenia</i>
LPV/RTV versus TRV [172]	Farmako-kinetyczne	W dwóch równoległych badaniach farmakokinetycznych zdrowe osoby przyjmujące stabilne dawki metadonu otrzymywały przez 7 dni LPV/RTV 400/100 mg 2 x dziennie lub RTV 100 mg 2 x dziennie.	W obecności RTV ↓ o 26% AUC metadonu, jego C_{max} i C_{min} ↓ o 28% i wiązała się ze znaczącym ↑ liczby objawów odstawienia opiatów. Natomiast farmakokinetyka metadonu nie była zmieniana przez sam RTV.	
LPV/RTV [173]	Farmako-kinetyczne	8 zakażonych HIV pacjentów otrzymujących metadon (średnia dawka 80 mg – od 40 do 100 mg) rozpoczynający przyjmowanie LPV/RTV plus 2 NNRTI.	AUC 0 – 24 godz. metadonu ↓ o 36% wystąpiło po 14 dniach przyjmowania LPV/RTV. Jednakże żaden z pacjentów nie doświadczył objawów odstawienia opiatów, ani nie wymagał zwiększenia dawki metadonu.	
LPV/RTV [174]	Badanie obserwacyjne	20 osób zakażonych HIV pozostających na terapii metadonem przez > 1 miesiąc, u których rozpoczęto leczenie zawierające LPV/RTV. Zmiany w dawkowaniu metadonu i objawy odstawienia opiatów oceniano codziennie przez 28 dni. Średnia dawka metadonu na początku badania wynosiła 95 mg (od 40 do 130 mg)/dobę. 2 osoby nie ukończyły obserwacji.	Żaden z 18 pacjentów, którzy dokończyli badanie, nie doświadczył objawów odstawienia opiatów, ani nie wymagał zmiany w dawkowaniu metadonu w okresie obserwacji.	

<i>Lek ARV</i>	<i>Rodzaj badań</i>	<i>Pacjent (pacjenci)</i>	<i>Rodzaj interakcji</i>	<i>Zalecenia</i>
NFV [60]	Planowane- farmako- kinetyczne	14 pacjentów otrzymujących stałą dawkę metadonu przez przynajmniej 1 miesiąc przez rozpoczęciem przyjmowania NFV w dawce 1250 mg 2 x dziennie przez 8 dni.	Stężenia (+) metadonu i (-) metadonu ↓ odpowiednio o 47% i 39%. Żaden pacjent nie doświadczył objawów odstawienia opiatów, nie było konieczne dostosowywanie dawki.	Obserwowane zmniejszenie stężeń metadonu nie zawsze związane z objawami odstawienia opiatów. Wskazane monitorowanie objawów odstawienia opiatów (patrz „EFV”) i dostosowanie dawki metadonu, jeśli to konieczne.
NFV [63]	Retrospek-tywne serie przypadków	75 pacjentów przyjmujących stabilną dawkę metadonu rozpoczynając przyjmowanie NFV.	2 spośród 75 pacjentów wymagało niewielkiego ↑ dawki metadonu (10 mg/dobę). Poza tym nie obserwowano wpływu NFV na metadon.	
NFV [64]	Opis przypadku	Pacjent przyjmujący stabilną dawkę metadonu – 100 mg/dobę rozpoczął przyjmowanie ddC, d4T IDV i NFV.	W ciągu 6 tygodni po zmianie leczenia pacjent zaczął odczuwać objawy odstawienia metadonu, które ↑ nasilenie w ciągu 3 miesięcy. Dawkę metadonu ↑ w odstępach 1 – 2 tygodniowych, a subterapeutyczny poziom metadonu udokumentowany przed osiągnięciem dawki 285 mg/dobę.	
NFV [72]	Farmako- kinetyczne	16 niezakażonych HIV ochotników przyjmujących stabilną dawkę metadonu przez 4 tygodnie i 13 osób z grupy kontrolnej; dodano NFV 1250 mg 2 x dziennie przez 5 dni.	Niezamienny ↑ średniego stężenia NFV przez 12 godzin wraz z metadonem, 12-godzinny AUC metabolitu M8 ↓ o 53% w porównaniu z grupą kontrolną.	

Lek ARV	Rodzaj badań	Pacjent (pacjenci)	Rodzaj interakcji	Zalecenia
NFV [73]	Wielo-ośrodkowe, retro-spektywne	32 pacjentów na stabilnej dawce metadonu, otrzymujących leki ARV z NFV; 84% pacjentów współzakażonych HCV.	17% pacjentów wymagało dostosowania dawki metadonu (średnio 26 mg); poza tym dobrze tolerowane połączenie.	
RTV/SQV [59]	Opis przypadku	Pacjent przyjmujący metadon 90 mg/dobę przez 2 lata; zmiana leków ARV z IVD/3TC/ZDV na TRV/SQV/d4t z powodu postępu wirusologicznego.	Tydzień po rozpoczęciu stosowania schematu zawierającego RTV pacjent został przyjęty do szpitala z powodu drżenia, obfitego pocenia się, zaburzeń widzenia, poczucia strachu i hipotensji. Stężenie metadonu we krwi przy przyjęciu o szpitala – 210 ng/ml (w zakresie poziomu terapeutycznego, ale nie oznaczano [poziomu przed przyjęciem RTV]. Dawkę metadonu ↑ stopniowo do 130 mg/dobę.	Wskazane monitorowanie objawów zespołu odstawienia (patrz „EFV”) i dostosowanie dawki metadonu, jeśli to konieczne.
RTV/SQV [175]	Farmako-kinetyczne	12 niezakażonych HIV ochotników przyjmujących stabilną dawkę metadonu było badanych przed i po 14 dniowych stosowaniu SQV/RTV (1600 mg/100 mg).	Klinicznie niezamiennie zmiany poziomu niezwiązanego metadonu. 83% badanych miało C_{min} SQV > EC [50].	

<i>Lek ARV</i>	<i>Rodzaj badań</i>	<i>Pacjent (pacjenci)</i>	<i>Rodzaj interakcji</i>	<i>Zalecenia</i>
RTV/SQV [61]	24-godz. badania farmako-kinetyczne przed i po 15 dniowej terapii ARV, sprawdzające wpływ SQV/RTV na metadon.	12 pacjentów otrzymujących stabilną dawkę metadonu przez przynajmniej 2 tygodnie.	↓ AUC S-metadonu o 40% i ↓ AUC R-metadonu o 32%. Jednakże gdy zmiany w AUC metadonu zostaną wyrażone jako niezwiązany metadon, zmiany AUC nie są już znamienne; brad dowodów na zespół odstawienia opiatów.	
RTV/SQV [78]	Retrospektywne	18 zakażonych HIV pacjentów rozpoczynających przyjmowanie 1 x dziennie RTV 100 mg i SQV sgc 1600 mg i 5 zakażonych HIV pacjentów rozpoczynających przyjmowanie 1 x dziennie RTV 200 mg i IDV 1200 mg. Wszyscy pacjenci otrzymywali metadon, 19 z nich było współzakażonych HCV.	Żaden z pacjentów nie wymagał dostosowywania dawki metadonu.	
TPV [176]			↓ poziomu metadonu o 50%.	Może zaistnieć potrzeba zwiększenia dawki metadonu, jeśli przyjmowany jest z TPV i 200 mg RTV.

<i>Lek ARV</i>	<i>Rodzaj badań</i>	<i>Pacjent (pacjenci)</i>	<i>Rodzaj interakcji</i>	<i>Zalecenia</i>
INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY				
ABC [69]	Farmako-kinetyczne	19 pacjentów, którym zwiększano stopniowo dawkę do dawki stałej (≥ 40 mg/dob) przez 14 dni. w dniach 1 5-28 pacjenci przyjmowali równocześnie ABC i metadon.	Niewielki \uparrow klirensu metadonu przez ABC; brak statystycznie znamiennych różnic.	Połączenie wydaje się bezpieczne.
ddl (buforowane tabl.), d4T	Farmako-kinetyczne	17 pacjentów przyjmujących metadon i 10 z grupy kontrolnej. Dwa badania farmakokinetyczne zakończono dla każdej grupy badanej i kontrolnej (jedna dla ddl i jedna dla d4T).	d4T AUC \downarrow o 23%, ddl AUC \downarrow o 57%. Działanie związane przede wszystkim ze zmniejszoną biodostępnością.	Brak danych do zaleceń o dostosowywaniu dawek. Wskazane monitorowanie skuteczności wirusologicznej.
ddl (EC), [81]	Farmako-kinetyczne	17 niezakażonych HIV pacjentów na stabilnej dawce metadonu, randomizowanych do przyjmowania ddl EC i postaci w tabletkach po czym zmiana na alternatywny schemat po 24 godzinnym monitorowaniu farmakokinetyku; porównanie do historycznych grup pacjentów nieleczonych metadonem.	ddl tabletki buforowane: trend do zmniejszania AUC ddl w obecności metadonnu. ddl EC daje AUC w surowicy porównywalne do grup historycznych nieleczonych metadonem pacjentów.	

<i>Lek ARV</i>	<i>Rodzaj badań</i>	<i>Pacjent (pacjenci)</i>	<i>Rodzaj interakcji</i>	<i>Zalecenia</i>
TDF [177]	Farmako-kinetyczne	13 niezakażonych HIV pacjentów na stabilnej dawce metadonu przyjmujących przez 14 dni TDF – 300 mg/dobę; kinetyka metadonu i jego izomerów R- i S badana na początku i po 14 dniach. Krótka Skala Odstawienia Opiatów (SOWS – ang. Short Opiate Withdrawal Scale) i średnica renic badana na początku i w 14 dniu.	Nie obserwowano zmian w kinetyce metadonu całkowitego, izomerów R i S przy podawaniu z TDF. Brak klinicznych lub laboratoryjnych objawów toksyczności opiatów lub objawów odstawienia (także w skali SOWS i w średnicy źrenic).	Tenofowir nie wpływa na farmakokinetykę i dynamikę metadonu. Połączenie wydaje się być bezpieczne.
ZDV [67]	Farmako-kinetyczne	14 pacjentów zakażonych HIV leczonych metadonem przez przynajmniej 6 miesięcy i 5 pacjentów kontrolnych. Pacjenci otrzymywali ZDV w dawce 200 mg co 4 godziny.	AUC zydowudyny ↑ o 43% w porównaniu z kontrolą. Brak wpływu na metadon.	Wskazane monitorowanie toksyczności związanej z ZDV, jak nudności, wymioty, supresja szpiku kostnego. Inne leki stosowane w farmakoterapii opioidów, jak 1-a-acetylmadol – LAAL, buprenorfina lub naltrekson nie wpływają znacząco na farmakokinetykę zydowudyny [178].

<i>Lek ARV</i>	<i>Rodzaj badań</i>	<i>Pacjent (pacjenci)</i>	<i>Rodzaj interakcji</i>	<i>Zalecenia</i>
ZDV [68]	Farmako-kinetyczne	8 pacjentów, którzy rozpoczęli ostrą terapię metadonem w szpitalu. Farmakokinetyka zarówno doustnie, jak i dożylnie podawanej ZDV była oznaczana przez rozpoczęciem przyjmowania metadonu, po ostrej terapii i po 2 miesiącach przyjmowania codziennie.	AUC zydowudyny ↑ o 41% podczas ostrej terapii metadonem i ↑ o 29% podczas leczenia przewlekłego.	

Skróty:

AUC = ang. *area under the concentration-time curve*
– pole pod krzywą stężenia.

ARV – leki antyretrowirusowe,

C_{max} = maksymalne stężenie w surowicy,

C_{min} = minimalne stężenie w surowicy,

ABC = abacavir,

APV = amprenawir,

ddC = zalcytabina,

ddl = didanozyna,

DLV = delawirydyna,

d4T = stawudyna,

EFV = efawirenz,

IDV = indynawir,

NFV = nelfinawir,

NVP = newirapina,

RTV = ritonawir,

SQV = sakwinawir,

TDF = tenofowir,

TPV = tipranawir.

Tabela 4. Prawdopodobne i rzeczywiste interakcje między często stosowanymi opiatami a lekami antyretrowirusowymi [96;98;108-113;179-182].

Narkotyki	Metabolizm	Rzeczywiste/teoretyczne interakcje	Potencjalne znaczenie	Zalecenia
Buprenorfina	Izoenzymy CYP3A4 i CYP2C8 odpowiedzialne za – odpowiednio – 65% i 30% produkcji norbuprenorfiny.	<p>↓ metabolizmu buprenorfiny: poprzez hamowanie CYP3A4. Badania in vitro potwierdziły możliwość znaczącego hamowania jej metabolizmu przez TRV i IDV [90].</p> <p>Opis przypadku 3 pacjentów leczonych ATV 300 mg/RTV 100 mg, którzy doświadczyli objawów nadmiaru opiatów, gdy rozpoczęli przyjmowanie buprenorfiny 8-14 mg/dobę. We wszystkich przypadkach poprawa nastąpiła po zmniejszeniu dawki buprenorfiny do 8 mg/dobę lub co drugi dzień. Potencjalnym mechanizmem może być hamowanie CYP3A4 przez ATV lub RTV lub hamowanie glukuronizacji przez ATV.</p>	Potencjalna toksyczność opiatów.	<p>Wskazane ściśle monitorowanie objawów toksyczności opiatów, jeśli podejmowane jest leczenie w tym samym czasie.</p> <p>Zanim nie pojawią się nowe dane wskazane jest rozpoczęcie stosowania buprenorfiny od mniejszych dawek i wolne ich zmniejszanie [91].</p>

Narkotyki	Metabolizm	Rzeczywiste/teoretyczne interakcje	Potencjalne znaczenie	Zalecenia
	<p>Buprenorfina i norbupremorfina mogą działać jako inhibitory CYP2D6i CYP3A4, ale działania te prawdopodobnie nie mają znaczenia klinicznego przy stosowanych zwykle dawkach.</p>	<p>↑ metabolizmu buprenorfiny: przez induktory CYP3A4, jak NVP, EFV i tipranawir. W badaniu 15 niezakażonych HIV, uzależnionych od opiatów pacjentów otrzymujących przewlekle buprenorfinę, dodanie EFV 600 mg/dobę przez 15 dni powodowało ↓ o 50% AUC buprenorfiny [92]. Nie obserwowano objawów odstawienia opiatów.</p>	<p>Możliwość wystąpienia objawów odstawienia opiatów.</p>	<p>Wskazane monitorowanie objawów zespołu odstawienia.</p>
Kodeina	<p>3 drogi: Glukuronizacja (UGT2B7, UGT2B4) do ~glukuronidu 6 kodeiny (~70-80%), N-demetylacja do norkodeiny (3A4), (≤ 10%), O-demetylacja do morfiny (2D6), (≤ 10%),[108-112; 179].</p>	<p>↓ stężenia morfiny: Hamowanie 2D6 (hamowanie O-metylacji) Indukcja 3A4 lub UGT2B7 (mniej substratu dostępnego dla 2D6). ↓ stężenia morfiny: Hamowanie 3A4 (przejęcie substratu do drogi 2D6).</p>	<p>Objawy odstawienia opiatów, utrata działania przeciwbólowego.</p>	<p>Wskazane monitorowanie objawów odstawienia opiatów (patrz "Meperydyna"). Wskazana ponowna ocena analgezji. Wskazane monitorowanie objawów toksyczności opiatów (np. miosis, potliwość, ↓ częstości i głębokości oddechów, zaparcia, hipotensja, bradykardia).</p>

Narkotyki	Metabolizm	Rzeczywiste/teoretyczne interakcje	Potencjalne znaczenie	Zalecenia
Meperydyna (Demerol)	2 drogi: Hydroliza do kwasu meperydowego przez estery karboksylowe wątroby i demetylacja przez układ cytochromu P450 (2B6 > 3A4 > 2C19) do noemeperydiny [181].	AUC meperydiny ↓ o 67% i AUC normeperydiny ↑ o 47% w badaniu prowadzonym u 8 ochotników otrzymujących 50 mg meperydiny przed i w trakcie 10 dni leczenia ritonawirem.	Możliwe objawy odstawienia opiatów, utrata działania przeciwbólowego. Możliwy ↑ ryzyka drgawek wraz z akumulacją normeperydiny.	Wskazane monitorowanie objawów odstawienia opiatów (np. łzawienie, wyciek z nosa, nadmierne pocenie się, niepokój, bezsenność, rozszerzenie źrenic, gęsia skórka). Wskazana ponowna ocena analgezji. Należy unikać łączenia RTV z meperydyną u pacjentów z niewydolnością nerek i u pacjentów przyjmujących meperydynę regularnie w celach przeciwbólowych lub rekreacyjnych ze względu na ryzyko neurotoksyczności.
Morfina	Glukuronizowana do glukuronianu 6 morfiny (M6G) przez UGT2B7 i glukuronianu 3 morfiny (M3G) przez UGT1A3 i UGT1A8[98; 118; 180].	Indukcja OGT2B7: ↓ stężenia morfiny, ↑ stężenia farmakologicznie aktywnego M6G.	Możliwa toksyczność opiatów spowodowane ↑ tworzenia M6G.	Wskazane monitorowanie objawów toksyczności opiatów (patrz kodeina).
Hydrokodon	CYP2D6 to hydromorfonu CYP3A4 do norhydrokodonu	↓ stężenia oksymorfonu: Hamowanie 2D6 Indukcja 3A4 (mniej substratu dla drogi 2D6). ↑ stężenia oksymorfonu: Hamowanie 3A4 (przejście substratu do drogi 2D6).	Możliwe wystąpienie objawów odstawienia opiatów, utraty działania przeciwbólowego, chociaż przyczynianie się hydromorfonu do działania przeciwbólowego nie zostało dobrze poznane. Możliwa toksyczność opiatów.	Wskazane monitorowanie objawów odstawienia opiatów (patrz „Meperydyna”). Wskazana ponowna ocena analgezji. Wskazane monitorowanie objawów toksyczności opiatów (patrz kodeina).

Tabela 5. Interakcje między lekami antyretrowirusowymi a benzodiazepinami [137-141].

Piśmiennictwo	Typ badania	Pacjent (pacjenci)	Rodzaj interakcji	Zalecenia
	Alprazolam			
Frye et al. (1997), [137]	Farmakokinetyka 10mg alprazolamu określana przed podaniem RTV i po 12 dniach zwiększania jego dawki.	Zdrowi ochotnicy	AUC alprazolamu ↓ o 12%. RTV nie powoduje znaczącego klinicznie upośledzenia, nie ma wpływu na szczyt sedacji. Połączenie nie wydaje się przedłużać sedacji.	Krótkotrwałe podawanie IP: wskazanie monitorowanie toksyczności alprazolamu (np. sedacji, zawrotów głowy, ataksji, depresji oddechowej) przy ostrym podawaniu RTV oraz prawdopodobnie innych IP i delawirydyny. Przewlekłe stosowanie RTV: Wskazane monitorowanie objawów odstawienia alprazolamu (np. anxiety, dysforia, nudności, twitching mięśni, bezsenność, panika/paranoja, drgawki) i utrata anxiolizy przy przewlekłym przyjmowaniu RTV.

	Typ badania	Pacjent (pacjenci)	Rodzaj interakcji	Zalecenia
Greenblatt et al. (2000), [138].	Podwójnie ślepe randomizowane badania (cross over 2 x) farmakokinetyki 1,0 mg alprazolamu w RTV lub placebo.	10 zdrowych ochotników.	Okres półtrwania alprazolamu ↑ ze średnio 13 godz. do średnio 30 godz. ($p < 0,005$). Klirens alprazolamu ↓ do 41% wartości kontrolnych wraz z RTV ($p < 0,001$). RTV ↑ działanie agonistyczne jak sedacja i performance impairment.	

Midazolam

Palkami et al. (1999), [139].	Randomizowane, podwójnie ślepe badania cross over. Pacjenci leczeni SQV sgc 1200 mg lub placebo 3 x dziennie przez 5 dni. w dniu 3 otrzymali alko 7,5 mg midazolamu doustnie albo 0,05 mg/kg dożylnie przez 2 minuty. w dniu 5 podano drugą dawkę midazolamu, z zamiarą drugą podawania.	12 zdrowych ochotników.	Midazolam doustnie: SQV ↑ Cmax 2,3 x ($p < 0,001$), ↑ okresu półtrwania z 4,3 godz. do 10,9 godz. ($p < 0,01$) i ↑ biodostępności z 41% do 90% ($p < 0,001$). Działanie sedatywne znacznie wzmocnione. Midazolam dożylnie: ↓ klirensu SQV o 56% ($p < 0,001$) i ↑ okresu półtrwania z 4,1 do 9,5 godz. ($p < 0,001$). Autorzy sugerują ↓ wstępnej dawki midazolamu o 50%, gdy podawany w infuzji, a później ostrożnie zwiększanie dawki.	Midazolam jest przeciwwskazany z IP, delawirydyną i efawirenzen. Jeśli konieczne użycie takiego połączenia wskazane rozważenie ↓ dawki o 50% z późniejszym ostrożnym zwiększaniem i monitorowaniem toksyczności (np. skrajna/przedłużona sedacja, depresja oddechowa, hipotensja).
-------------------------------	--	-------------------------	---	--

	<i>Typ badania</i>	<i>Pacjent (pacjenci)</i>	<i>Rodzaj interakcji</i>	<i>Zalecenia</i>
Merry et al. (1997), [140].	Opis przypadku. Pacjent otrzymał 5,0 mg midazolamu dożylnie przed bronchoskopią, with no ill effect. Po 8 tygodniach otrzymał drugą dawkę 5,0 mg dożylnie przed biopsją szpiku. Między pierwszą i drugą dawką pacjent rozpoczął przyjmowanie schematu leków ARV zawierający SQVhcg.	32-letni mężczyzna z zaawansowaną infekcją HIV	Po drugiej dawce pacjent nie wybudził się i wymagał podania flumazenilu z powodu przedłużonej sedacji, prawdopodobnie będącej wynikiem interakcji z SQV.	

Triazolam

Greenblatt et al. (2000), [141].	Podwójnie ślepe, randomizowane badania cross over farmakokinetyki 0,125 mf triazolamu równocześnie z RTV lub placebo.	6 zdrowych ochotników.	RTV ↑ okres połowicznej eliminacji triazolamu z 3 do 41 godz, ($p < 0,005$) i ↓ klirensu do 4% wartości kontrolnej ($p < 0,005$). Sedacja nasiloną przez RTV.	Zalecane unikanie połączenia triazolamu z IP, delawirydyną lub efawirenzem.
----------------------------------	---	------------------------	---	---

Skróty:

AUC = ang. *area under the concentration-time curve* – pole pod krzywą stężenia.

C_{max} = maksymalne stężenie w surowicy.

Migawka: „Chowanie głów w piasek”, czyli jak praktyki firm farmaceutycznych odmawiają osobom zakażonym HIV, przyjmującym narkotyki, informacji ratujących życie.

Mauro Guarneri i Tracy Swan⁷

Standard opieki nad osobami zakażonymi HIV powstał w wyniku wieloletnich badań, jednak zakażeni HIV użytkownicy narkotyków osiągają mniej korzyści, niż osoby niezależne. Badania interakcji między lekami ARV a nielegalnymi narkotykami są obszarem szczególnie zaniedbanym, ze względu na zbiorową odmowę producentów tych leków prowadzenia badań z nielegalnymi substancjami lub zamieszczania ostrzeżeń, które oparte są na dostępnych danych.

Interakcje między lekami antyretrowirusowymi a środkami rekreacyjnymi

Zgodnie z opiniami ekspertów Narodów Zjednoczonych „Interakcje między lekami zwykle przepisywanymi osobom zakażonym HIV a środkami rekreacyjnymi mogą wystąpić i mogą być związane z poważnymi konsekwencjami klinicznymi. Klinicyści powinni zachęcać swoich pacjentów do otwartej rozmowy na ten temat” [1].

Jedną z takich interakcji, przedawkowanie, jest przerażającą – i niepotrzebną – konsekwencją niedostatku badań interakcji między lekami. Pierwszą formalnie zgłoszona śmierć spowodowana interakcją między lekiem ARV a nielegalnym narkotykiem, MDMA (3-4 metylenodioxymetamfetamina, znana powszechnie jako „ekstazy”) miała miejsce w 1996r. Raport koronera potwierdził, że Philips Kay, który przyjmował zestaw leków antyretrowirusowych zawierających ritonawir (szczególnie silny inhibitor metaboliczny, należący do inhibitorów proteazy, sprzedawany pod nazwą Norvir) zmarł z powodu przedawkowania MDMA. Chociaż partner Kay’a, Jim Lumb, był pewien, że Philips przyjął nie więcej, niż 2,2 tabletki MDMA, koroner stwierdził, iż Kay miał w organizmie stężenie MDMA odpowiadające przyjęciu 22 tabletek w momencie śmierci [2].

Ponieważ Philips używał tabletek ekstazy bez żadnych następstw kilka tygodni przed rozpoczęciem przyjmowania leków ARV Lumb podejrzewał, iż śmierć Kay’a mogła być spowodowana interakcjami i skontaktował się z firmą Abbott, produkującą Norvir. „Czułem, że interakcja istnieje”, mówił Lumb, „a najlepszą drogą ostrzeżenia pacjenta byłby moment przepisania leku – może w informacji dla pacjenta – niż pozbawienie go szans przez zostawienie go wyłącznie z „szeptanymi” informacjami lub czytaniem jakichś czasopism” [2].

P. Kon, starszy doradca medyczny z Abbott Laboratories powiedział, iż firma oceniła „teoretyczne” interakcje i wysnuła wniosek, iż ritonawir może hamować drogi metaboliczne powodując „2 – 3-krotny wzrost” stężenia MDMA, a osoby słabo metabolizujące mogą doświadczyć tak dużego wzrostu, jak „5 – 10-krotny”. Abbott nie badał interakcji między ritonawirem a MDMA

⁷ Mauro Guarinieri jest przewodniczącym Zarządu Głównego Globalnej Sieci Osób Żyjących z HIV/AIDS (ang. *Global Network of People Living with HIV/AIDS*).

Tracy Swan jest szefem Projektu Koinfekcji przy *Treatment Action Group*.

lub jakimkolwiek innym środkiem używanym rekreacyjnie, gdyż uważa takie substancje za niebezpieczne i nie chce akceptować ich używania w jakichkolwiek okolicznościach [2; 3].

Zamiast umieszczenia ostrzeżenia Abbott stworzył ulotkę dla brytyjskich lekarzy, która była dostępna tylko po zgłoszeniu zapotrzebowania na nią. Firma wybrała nie ogłaszanie interakcji między ritonawirem a MDMA „z obawy, iż mogłoby to być uznane za zachętę do przyjmowania nielegalnych narkotyków”. Według Lumba **koroner** zgodził się z poglądem, iż Abbott powinien umieścić jasne ostrzeżenie o interakcjach między ritonawirem a MDMA na opakowaniu leku, zamiast unikać informacji z obawy o zachętę do przyjmowania nielegalnych narkotyków [2; 3].

Śmiertelne i prawie śmiertelne interakcje występowały w dalszym ciągu. w 1999r. Harrington i wsp. opisali zagrażające życiu interakcje MDMA z gamma-hydroksymaślanem (GHB) u osoby zakażonej HIV, leczonej zestawem leków zawierającym 2 inhibitory proteazy (ritonawir i sakwinawir). Pacjent początkowo doświadczył niezwykle wydłużonego działania MDMA po przyjęciu małej dawki i „prawie śmiertelnej reakcji” po przyjęciu małej dawki GHB [4].

W 2000r. Hales i wsp. donieśli o potencjalnie śmiertelnej interakcji między metamfetaminą a ritonawirem, zakończonej śmiercią zakażonego HIV Australijczyka. w doniesieniu przyznano, że istniały

uzasadnione podstawy do założenia, iż interakcje między metabolizmem inhibitorów proteazy a znanymi narkotykami rekreacyjnymi mogły przyczynić się do śmierci tego człowieka. Dlatego proponuje się, żeby pacjentów, którym wypisywane są inhibitory proteazy, uświadamiać o potencjalnym ryzyku związanym z niektórymi narkotykami rekreacyjnymi, metabolizowanymi przez CYP2D6, szczególnie z metamfenaminą [5].

Do września 2005r informacja dla pacjentów dotycząca Norviru ciągle nie zawierała wzmianki o potencjalnych interakcjach między MDMA lub metamfetaminą. Zamiast tego mówiono konsumentom ogólnikowo, że „Norvir może wchodzić w interakcje z innymi lekami, łącznie z tymi, które można kupić bez recepty. Musisz powiedzieć swojemu lekarzowi o wszystkich lekach, które przyjmujesz lub których przyjmowanie planujesz” [6].

Informacja przeznaczona głównie dla lekarzy również nie wspominała o interakcjach z MDMA. Ulotka wspomina o metamfetaminie, także produkowanej przez firmę Abbott jako Desoxyn. Informacja pojawia się w tabeli zatytułowanej „Leki, których stężenie w surowicy mogą ulec zwiększeniu przy równoczesnym stosowaniu Norviru”, ale nie podano dodatkowych informacji [6].

Poza przedawkowaniem, innymi potencjalnymi konsekwencjami interakcji między lekami mogą być:

- zmniejszenie stężeń nielegalnych narkotyków, metadonu i buprenorfiny, prowadzące do pojawienia się objawów zespołu odstawienia,
- zwiększenie stężeń leków antyretrowirusowych wraz z odpowiadającym im wzrostem toksyczności, która może prowadzić do przerwania leczenia,
- obniżenia stężeń leków ARV do poziomów subterapeutycznych,

- rozwój oporności, zmniejszający skuteczność terapii i mogący ograniczać późniejsze opcje leczenia (jest to szczególnym problemem w wielu krajach o niskich zasobach finansowych, w których obecnie dostępnych jest niewiele opcji alternatywnych).

Niedostatek danych o interakcjach: uzasadnienie i możliwości

Przemysł farmaceutyczny konsekwentnie odmawia przeprowadzenia właściwych badań lub rozpowszechnia skąpe dostępne dane o interakcjach między lekami ARV a nielegalnymi narkotykami. Ponieważ te interakcje mogą mieć śmiertelne konsekwencje dla osób zakażonych HIV przyjmujących narkotyki i leki ARV, dlatego odmawianie przez przemysł prowadzenia badań dotyczących takich interakcji lub zamieszczania informacji o znanych lub prawdopodobnych interakcjach uzasadniane tym, że może to zachęcać do używania narkotyków, nie jest uzasadnione.

Dodatkowo, poza obawą o podejrzenia wspierania przyjmowania narkotyków, przemysł farmaceutyczny używa również argumentów prawnych dla uzasadnienia odmowy badania interakcji między lekami a narkotykami. Przedstawione przez Narody Zjednoczone dwa dokumenty dotyczące kontroli leków – z 1961r. Single Convention on Narcotic Drugs i z 1971r. Convention on Psychotropic Substances – dostarczyły luki prawnej dla prowadzenia badań dotyczących substancji nielegalnych przez ograniczanie „...posiadania, używania, handlu, dystrybucji, importu, eksportu, produkcji narkotyków wyłącznie do medycznych i naukowych celów” [7].

Jest to precedens dla badań medycznych i naukowych nielegalnych substancji. Odważni sponsorzy i badacze otrzymali zgodę od organów kontrolnych, chociaż takie badania są przedmiotem nacisków politycznych. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS) sponsoruje badania w USA nad psychoterapią wspomaganą MDMA w leczeniu zespołu stresu pourazowego. Badanie zostało zatwierdzone przez amerykański Urząd Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration – FDA) w roku 2001, amerykańska Drug Enforcement Agency przyznała licencję głównemu badaczowi w 2004r. Badanie jest obecnie w toku. Inne badanie sponsorowane przez MAPS, dotyczące stosowania MDMA w leczeniu stresu pourazowego, prowadzono w Hiszpanii, ale mimo zgody Ministerstwa Zdrowia badanie zamknięto z powodu nacisku agencji kontroli narkotyków w Madrycie.

Firmy przytaczają także często obawy dotyczące zmienności siły, czystości i dawkowania narkotyków ulicznych, co ma być przeszkodą nie do przezwyciężenia dla badań interakcji. Jednakże istnieje wiele możliwości charakteryzowania czystości nielegalnych środków. Testy dla użytkowników MDMA zostały zarejestrowane przez rząd Holandii i miasto Wiedeń (jeśli prowadzone są przez instytucję naukową); dotowane są przez rząd Francji; stały się dostępne w niektórych częściach Niemiec za zgodą miejscowych autorytetów prawnych; są dozwolone w Bernie (Szwajcaria) i w Barcelonie (Hiszpania), gdzie wspierane są przez autorytety prawne zarówno lokalne, jak i federalne [8]. Przez wiele lat Szwajcaria dostarczała terapię wspomaganą heroiną, która zastępowała heroinę nielegalną. w Wielkiej Brytanii wypisywanie heroiny było możliwe przez dziesiątki lat. Prowadzone są obecnie i planowane w przyszłości badania nad stosowaniem heroiny w innych krajach. Włączani są do nich pacjenci zakażeni HIV, przyj-

mujący narkotyki w iniekcjach (np. Swiss HIV Cohort), co może stworzyć możliwość badania potencjalnych interakcji między lekami ARV, heroiną i innymi środkami.

Choć konsekwentne dawkowanie jest dużym problemem, w wielu badaniach farmakokinetycznych badano potencjalnie interakcje między lekami ARV a lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń lękowych, bólu i poważnych stanów będących wynikiem zaburzeń psychicznych. Leki te często stosowane są w połączeniach, rzadko w jednakowej dawce, czasem bywają też używane nielegalnie. Ani te badania, ani ich wyniki nie zostały unieważnione z powodu przyjmowania przez pacjentów tych leków w różnych dawkach.

Ważny przykład pochodzi z USA, gdzie Abrams i wsp. badali potencjalne interakcje farmakokinetyczne między kanabinoidami (używając zarówno marihuany, jak i dronabinolu – podawanej doustnie syntetycznej postaci głównego składnika psychoaktywnego marihuany) a dwoma inhibitorami proteazy – nelfinawirem i indynawirem [9; 10]. w badaniu tym nie analizowano różnic w sile działania wszystkich dostępnych odmian marihuany, ani wszystkich możliwych dawek, ale uzyskano wyniki, które są istotne klinicznie dla rosnącej liczby zakażonych HIV użytkowników marihuany lub dronabinolu.

Przedstawienie problemu

W 1999r. eksperci uczestniczący w warsztatach przeprowadzonych przez National Institute on Drug Abuse (NIDA), dotyczących „Interakcji między substancjami nadużywanymi a środkami farmakoterapeutycznymi używanymi w leczeniu AIDS i uzależnienia od narkotyków” zwrócili uwagę na brak badań dotyczących takich interakcji i przedstawili następujące zalecenia dotyczące konieczności:

- badań podstaw mechanizmów interakcji leków i dróg metabolicznych,
- wsparcia syntezy związków, w tym koniugatów, przy współpracy z NIDA i FDA,
- stworzenia i uwiarygodnienie modeli in vitro/in vivo dla badania interakcji między lekami,
- przeprowadzenia wstępnych badań przesiewowych dotyczących farmakologii klinicznej i diagnostyki,
- badań czynników i mechanizmów indukcji leków,
- badań interakcji między substancjami nielegalnymi (kokaina, marihuana, heroina) i legalnymi, jak alkohol i papierosy, leki kupowane bez recepty i na receptę, w tym leki stosowane w leczeniu chorób zakaźnych lub antypsychotyczne (niektóre z nich używane są w leczeniu schorzeń towarzyszących),
- zorganizowania sieci badań klinicznych do badania interakcji między lekami,
- badań metodologicznych kwestii w prowadzeniu badań nad interakcjami leków,
- badania farmakodynamiki leków i wpływu interakcji na ich skuteczność kliniczną,
- przeprowadzenia badań obserwacyjnych nad interakcjami z obecnie stosowanymi lekami u osób leczonych,
- badań nad interakcjami z lekami pozostającymi w fazie badań,
- stworzenia protokołów leczenia interakcji leków,

- zaprojektowania badań klinicznych specjalnych populacji, które mogą potrzebować uproszczonych protokołów,
- stworzenia i/lub udoskonalenia metod wykrywania leków,
- badań wpływu czynników genetycznych na interakcje między lekami,
- wspierania szkoleń klinicystów/naukowców mających na celu badanie i leczenie interakcji leków [11].

Zalecenia te ignorowano w dużej mierze przez 7 lat od ich powstania. w międzyczasie setki zakażonych HIV użytkowników narkotyków zmuszono do przeprowadzania niekontrolowanych, jednoosobowych eksperymentów, prowadzonych codziennie.

Bez podstaw opartych na dowodach lub jasnego zaznaczenia na ulotkach leków ARV informacji o braku danych dotyczących równoczesnego ich stosowania z narkotykami ulicznymi bardzo wielu zakażonych HIV użytkowników narkotyków, klinicystów, pracowników medycznych i edukatorów terapeutycznych zmuszanych jest do polegania na opisach kazuistycznych przypadków i domysłach opierających się na znajomości dróg metabolicznych oraz badaniach in vitro, rzadziej in vivo. Brak tych danych uniemożliwia zakażonym HIV użytkownikom narkotyków podejmowanie decyzji chroniących ich życie.

W ostatnich czasach czynione są starania skłaniające do zmiany zaleceń NIDA. Musimy nalegać, by autorytety kontrolujące tę kwestię w USA i Europie miały dokładniejsze informacje o interakcjach między lekami ARV i nielegalnymi narkotykami przed zarejestrowaniem leków, a także by badania interakcji skutkowały umieszczeniem na ulotkach dołączanych do leków informacjami, niezależnie od tego, czy badana substancja została sklasyfikowana jako legalna, czy nielegalna.

Współwystępowanie nadużywania alkoholu i zakażenia HIV zdarza się często. Dla osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach, które są zakażone HIV i HCV, leczenie uzależnienia od alkoholu jest niezwykle istotne, gdyż używanie go, jak wykazano, przyspiesza postęp uszkodzenia wątroby.

Leczenie nadużywania alkoholu u pacjentów zakażonych HIV i wirusami zapalenia wątroby

Jon Levenson i Jay Dobkin⁸

Choroby wynikające z nadużywania alkoholu są głównym i niedocenianym źródłem medycznych, ale też i psychosocjalnych problemów IDU. Alkohol powoduje dodatkowo cały szereg potencjalnych schorzeń neuropsychiatrycznych, zwiększa także ryzyko powikłań medycznych, jak zapalenie trzustki, kardiomiopatia, aspiracyjne zapalenie płuc i urazy. Ponadto nadużywanie alkoholu przez osoby zakażone HCV, a szczególnie współzakażone HIV, stwarza dodatkowe problemy, gdyż znacząco przyspiesza postęp uszkodzenia wątroby. Poza tym nadużywanie alkoholu prowadzi często do kłopotów psycho-socjalnych, które destabilizują dokładne, zgodne z zaleceniami przyjmowanie leków antyretrowirusowych. Rozdział ten skupia się na tych aspektach alkoholizmu, które mają szczególny wpływ na osoby przyjmujące narkotyki w iniekcjach, zakażone HIV.

Epidemiologia schorzeń alkoholowych

Schorzenia związane z niewłaściwym przyjmowaniem alkoholu (nadużywanie lub uzależnienie) są dość częste w populacji ogólnej. Badania epidemiologiczne ujawniają, że częstość

⁸ Jon Levenson jest profesorem psychiatrii w *College of Physicians and Surgeons of Columbia University* (Nowy Jork, USA).

Jay Dobkin jest profesorem medycyny klinicznej w *College of Physicians and Surgeons of Columbia University* (Nowy Jork, USA).

ich występowania w okresie całego życia wynosi 17% dla mężczyzn i 10% dla kobiet w wieku od 18 do 44 lat [Regier, 1988]. Podobnie odsetki dla ostatnich 6 miesięcy życia wynoszą 6% dla mężczyzn i 3% dla kobiet w tym samym wieku. Osoby aktywnie nadużywające alkoholu mają większe ryzyko zakażenia HIV; w kilku badaniach prowadzonych u pacjentów uzależnionych od alkoholu wykazano 10% lub wyższy odsetek zakażeń [Mahler, 1994]. Większość tych pacjentów nadużywa także innych środków, dlatego po przeanalizowaniu danych dotyczących „czystszej” próby osób uzależnionych od alkoholu odsetek ten okazał się niższy (8,7%), [Schleifer, 1996].

Choć odsetki nadużywania i uzależnienia od alkoholu w populacjach osób zakażonych HIV nie były badane zbyt rygorystycznie, to jednak wykazano, iż częstość występowania uzależnienia od alkoholu w całym życiu pacjentów wahała się od 30 do 60% [Dew, 1997]. Aktualne nadużywanie alkoholu w populacjach osób zakażonych HIV waha się znacznie, w zależności od specyfiki badanej populacji. w jednym z badań wykazano, iż wśród zakażonego HIV personelu wojskowego odsetek nadużywających alkoholu wynosił 3,6% [Brown, 1992], inni w bardziej typowych populacjach klinik chorób zakaźnych wykazywali częstość 11,6% [Dew, 1997]. Tak więc współwystępowanie nadużywania alkoholu i zakażenia HIV zdarza się często. Możliwym wytłumaczeniem tego zjawiska jest odhamowanie behawioralne spowodowane intoksykacją alkoholem, które może prowadzić do niebezpiecznych praktyk seksualnych, a także ryzykownych zachowań związanych z iniekcjami narkotyków, posiadania licznych partnerów seksualnych; tak więc częstość przyjmowania narkotyków w iniekcjach, która jest głównym czynnikiem ryzyka nabycia infekcji HIV, jest większa w życiu alkoholików. Zaburzenia nastroju, jak depresja, są częste u zakażonych HIV osób nadużywających alkoholu, a sama depresja wiąże się z gorszym dbaniem o siebie, mniejszą samokontrolą i słabą kontrolą impulsów [Kelly, 1993].

Zaburzenia neuropsychiatryczne związane z alkoholizmem

Klinicyści powinni znać najczęstsze objawy zespołu abstynencyjnego, związane z nagłym odstawieniem alkoholu. Stany takie spotykane są często w placówkach klinicznych, do których pacjenci przyjmowani są z powodu konieczności pilnej opieki medycznej, zdarzają się także w przychodniach. Zespoły odstawienia obejmują niepowikłane odstawienie alkoholu, drgawki spowodowane odstawieniem, delirium tremens, halucynacje alkoholowe i encefalopatię Wernickego.

Badanie odstawienia obejmuje staranną i wczesną ocenę używania alkoholu, wcześniejszych odstawień, rodzaju spożywanego alkoholu i jego mocy, ilości przyjmowanych codziennie oraz datę i godzinę ostatniego spożycia. Leczenie obejmuje stosowanie benzodiazepin, jak chlordiazepoksyd, ze starannym, częstym monitorowaniem stanu pacjenta i odpowiedzi klinicznej na leczenie. Wszystkim pacjentom powinny zostać przepisane: tia-

mina⁹ – 100 mg/dziennie, kwas foliowy i multiwitaminy. Użytecznym instrumentem pomagającym klinicyście ocenić odpowiedź terapeutyczną na detoksykację jest amerykański schemat The Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-revised – CIWA-AR [Sullivan, 1991]. Encefalopatia Wernickego jest ostrym deficytem tiaminy i objawia się jawnym delirium. Leczona jest podawaniem dożylnym tiaminy i siarczanu magnezu przed podaniem glukozy. Jeśli encefalopatia nie zostanie rozpoznana szybko i nie zostanie podjęte leczenie, może doprowadzić do przewlekłego zespołu amnestycznego, znanego jako demencja Korsakowa.

Delirium tremens jest stanem zagrażającym życiu, objawiającym się pobudzeniem psychoruchowym, a także dezorientacją, paranoją, zaburzeniami percepcji (najczęściej halucynacje wzrokowe lub urojenia) i niestabilnością układu vegetatywnego (tachykardia, pocenie się, gorączka) oraz drżeniem. Leczenie delirium jest najbardziej skuteczne, jeśli zostanie wcześniej postawione rozpoznane i szybko podjęte leczenie beznodiazepinami oraz terapia wspomagająca. Wstępnym celem leczenia jest uzyskanie stabilizacji objawów i stanu umiarkowanej sedacji. Zalecane jest zwykle umieszczenie pacjenta w jednoosobowym pokoju dla zmniejszenia stymulacji, a obecność członka zespołu medycznego w celu stałej obserwacji pacjenta jest często konieczna. Choć benzodiazepiny uważane są ciągle za standard w leczeniu zespołu odstawienia, poszukiwane są inne sposoby terapii – leki przeciwdrgawkowe, jak kwas walproinowy i gabapentyna dają pewne zachęcające wyniki [Myrock, 2001]. w odróżnieniu od delirium o etiologii toksyczno-metabolicznej lub układowej elektroencefalogram w delirium tremens wykazuje szybkie fale mózgowe. To może pomóc w różnicowaniu delirium tremens od innych stanów delirycznych, kiedy etiologia ostrego stanu nie jest jasna.

Ocena uzależnienia od alkoholu

Kiedy pacjent zakończy detoksykację zapobiegającą lub leczącą zespół odstawienia rozpoczyna się definitywna ocena i terapia schorzeń związanych z uzależnieniem od alkoholu. do tego celu używane są dwa instrumenty skringowe wykorzystujące kwestionariusz CAGE oraz Michigan Alcoholism Screening Test. Badania przesiewowe w kierunku problemu alkoholowego powinny być przeprowadzane rutynowo u wszystkich zakażonych HIV pacjentów, rozpoczynając od pierwszej jego wizyty, a potem regularnie kontynuowane (na przykład raz w roku), nawet jeśli początkowy skrining był negatywny. Dla pacjentów, których skrining był pozytywny powinna zostać przeprowadzona bardziej formalna ocena w celu właściwego rozpoznania problemu alkoholowego. Rozpoznanie mogą się wahać od epizodycznego, problemowego lub niebezpiecznego picia, które może nie spełniać kryteriów formalnego

⁹ Tiamina – witamina B₁ (przyp. tłum. DRSz).

zaburzenia DSM-IV¹⁰, do jawnego nadużywania alkoholu lub uzależnienia. Te ostatnie rozpoznania mogą dotyczyć stanu obecnego, pacjenci mogą też znajdować się w okresie remisji choroby. Podejście nieoceniające i empatyczne, z zadaniem otwartych pytań, może przyczynić się do uzyskania bardziej szczerych odpowiedzi na pytania o używanie alkoholu. Pomocne są również pytania bardziej specyficzne, jak „kiedy wypił(a) Pan(i) ostatniego drinka zawierającego alkohol, nawet jeśli był tylko jeden?”.

Pacjenci mający problem z alkoholem rzadko uważają, że jest to poważny kłopot. Dlatego w pierwszej kolejności, po postawieniu rozpoznania, należy zakomunikować pacjentowi potrzebę leczenia i przekonać go do jego rozpoczęcia. Jeśli pacjent neguje lub minimalizuje potrzebę leczenia uzależnienia, wówczas – dla przezwycięzenia jego oporu – może być wskazana konfrontacja terapeutyczna. w ramach tej strategii osoby bliskie pacjentowi zostają włączone do pracy zespołu medycznego, razem z profesjonalistami, których celem jest osiągnięcie zgody pacjenta na rozpoczęcie programu wychodzenia u uzależnienia. Zarówno w pierwszym momencie, jak również podczas nawrotów, rozmowy motywacyjne są ważną techniką prowadzącą do osiągnięcia osobistej gotowości na leczenie. Takie rozmowy mogą pomóc pacjentowi skonfrontować się z własnym negowaniem, a także powagą alkoholizmu, zapoczątkować przejmowanie odpowiedzialności za dokonanie koniecznych zmian dla przezwycięzenia i walki z uzależnieniem [Miller, 2003].

Dla osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach, zakażonych HIV i HCV, leczenie alkoholizmu jest niezwykle istotne, gdyż – jak wykazano – stałe spożywanie alkoholu przyspiesza postęp uszkodzenia wątroby. Wprawdzie nie jest jasne, czy istnieje pewien próg ilości wypijanego alkoholu, poniżej którego spożywanie go z umiarem może nie mieć niekorzystnego wpływu na wątrobę, jednak celem powinna być zawsze ciągła abstynencja, gdyż kontrolowane picie dla pacjentów, którzy wcześniej mieli z tym problemy, rzadko udaje się osiągnąć. Leczenie zakażenia HCV alfa-interferonem może powodować powikłania neuropsychiatryczne, jak depresja lub pobudzenie, które mogą prowadzić do nawrotu nadużywania alkoholu, jako próby leczenia tych objawów we własnym zakresie. Coraz więcej danych sugeruje, iż pacjenci wykazujący duże ryzyko depresji powinni być leczeni profilaktycznie – przed rozpoczęciem terapii interferonem – standardowymi selektywnymi inhibitorami receptorów serotoniny [Musselman, 2001].

Spożywanie alkoholu może mieć również niekorzystny wpływ na dokładność stosowania się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków ARV. Choć jest oczywistym, iż nadużywanie alkoholu lub uzależnienie od niego często prowadzą do destabilizacji życia prywatnego z postępującą niezdolnością do zajmowania się sobą, w tym do przyjmowania leków ARV, trzeba jednak podkreślić, że nawet problemowe picie ograniczone do okazji-

¹⁰ **DSM-IV** (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition*) – kryteria klasyfikacji zaburzeń psychicznych, służące jako podstawa ich rozpoznawania – opublikowane przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne w 1994 roku. w podręczniku DSM-IV obok kryteriów diagnostycznych uwzględniono także opis zaburzeń i wytyczne dotyczące terapii. Innym dużym systemem klasyfikacyjnym stosowanym w psychologii klinicznej i w psychiatrii jest system prezentowany w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10). Ostatniej rewizji DSM (DSM-IV) dokonano w celu skoordynowania terminologii z terminologią ICD-10. (przyt. tłum. DRSz).

nych imprez może mieć negatywny wpływ na adherencję, a badania kliniczne dowodzą, iż dla utrzymania trwałej supresji HIV powinna ona wynosić niemal 100%. Dlatego każde badanie używania alkoholu musi określać, czy epizody picia lub ich następstwa mogą mieć negatywny, pośredni lub bezpośredni wpływ, na przyjmowanie leków ARV.

Spożywanie alkoholu wiąże się również z ryzykownymi zachowaniami seksualnymi, gdyż zmniejsza możliwość oceny sytuacji, kontroli nad impulsami, a prawdopodobieństwo stosowania bezpieczniejszych technik seksualnych jest mniejsze. Alkohol może także skłaniać pacjentów do uprawiania seksu z większą liczbą partnerów, także z osobami nieznanymi lub mało znanymi. Dla osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach, zakażonych HIV, ryzykowne praktyki seksualne mogą prowadzić do superinfekcji opornymi szczepami HIV, jak również zakażeń innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową [Kelly, 1993]. Zarówno poinformowanie partnera o własnym statusie serologicznym, jak i rozmowa o bezpieczniejszych praktykach seksualnych przed podjęciem aktywności seksualnej jest kluczową strategią dla zmniejszenia transmisji HIV, ale stosowane jest rzadko przez osoby, które piły alkohol przed uprawianiem seksu. Dla klinicystów ważnym jest regularne pytanie o spożywanie alkoholu i niebezpieczne praktyki seksualne. Powinno się to odbywać w sposób wspierający, by pacjent czuł się dostatecznie komfortowo ujawniając specyfikę swoich zachowań. Udzielanie szczerych odpowiedzi może pomóc pacjentowi i jego lekarzowi w stworzeniu planu leczenia, mającego na celu zmianę stylu życia i rezygnację z ryzykownych zachowań, a jeśli nie jest to możliwe - przedyskutowanie i wprowadzenie nowego planu.

Leczenie uzależnienia od alkoholu

Leczenie uzależnienia od alkoholu rozpoczyna się od włączenia do specyficznego programu leczenia, jak na przykład na 3- lub 4- tygodniowy pobyt w oddziale rehabilitacyjnym lub program dzienny, w którym pacjent uczestniczy przez kilka dni w tygodniu. Wszyscy pacjenci z problemem alkoholowym powinni uczestniczyć w programie 12 Kroków, jak Anonimowi Alkoholicy (AA), w których grupy samopomocy podkreślają konieczność akceptacji własnego uzależnienia od alkoholu, dostarczają wsparcia i zrozumienia, w jaki sposób ten problem wpływał niekorzystnie na ich drogę życiową i łączą zdrowiejącego pacjenta ze zdrowym społeczeństwem. AA opowiada się za modelem całkowitej abstynencji od alkoholu i nie wspiera tych, którzy próbują kontynuować picie w bardziej umiarkowany sposób. Poza programami powrotu do zdrowia leczenie alkoholizmu może obejmować pewne formy psychoterapii, jak terapia indywidualna lub terapia partnerów.

Farmakoterapie schorzeń związanych z nadużywaniem alkoholu

Farmakoterapie, jak disulfiram, naltrekson i akamprozat mogą być pomocnym leczeniem wspomagającym w utrzymaniu abstynencji i są najbardziej skuteczne u pacjentów, którzy zaangażowali się aktywnie w terapie psychologiczne. Poza tymi lekami coraz częściej używane są leki przeciwdepresyjne, antypsychotyczne, zmniejszające lęk i stabilizujące nastrój,

szczególnie u pacjentów mogących cierpieć na inne zaburzenia psychiczne, jak zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe i psychotyczne.

Disulfiram hamuje dehydrogenazę alkoholową, powodując akumulację aldehydu octowego. Działa jako czynnik odstrasżający przed każdym spożyciem alkoholu; jeśli alkohol spożywany jest z disulfiramem wówczas występuje typowa reakcja toksyczna z zaczerwienieniem twarzy, nudnościami, wymiotami i silnymi bólami głowy. Disulfiram jest skutecznym leczeniem u pacjentów, którzy są zmotywowani do przyjmowania go codziennie i są mocno zainteresowani w utrzymaniu trzeźwości. Nie jest włączany u pacjentów przebywających na oddziałach, gdzie pacjenci zwykle wykazują ambiwalencję podczas pierwszych prób dążenia do trzeźwości. Disulfiram jest przeciwwskazany w ciężkich chorobach wątroby. Istotne interakcje obejmują zwiększanie stężenia we krwi fenytoiny i izoniazydu. Przeciwwskazane jest stosowanie disulfiramu z płynnymi, zawierającymi alkohol, postaciami niektórych leków ARV, jak roztwory do stosowania doustnego amprenawiru i lopinawiru/ritonawiru, jak również roztworu doustnego i kapsułek ritonawiru.

Naltrekson jest doustnym antagonistą opioidowym, stosowanym w leczeniu nadużywania opiatów, używanym także w leczeniu alkoholizmu, gdyż prawdopodobnie blokuje euforyzujące i sprawiające przyjemność działanie alkoholu. Niektórzy sądzą, iż stosowanie naltreksonu może zmienić pijących problematycznie w osoby kontrolujące picie, choć nie przeprowadzono dotąd systematycznych badań w tym zakresie. Ponieważ jest to bloker opioidów, dlatego nie może być stosowany u osób przyjmujących opioidowe leki przeciwbólowe lub terapię substytucyjną opiatów. Może także powodować działania hepatotoksyczne, wymaga więc ostrożnego stosowania u pacjentów z chorobami wątroby. Przyjmowanie doustne rozpoczyna się od 25 mg/dobę i jest stopniowo zwiększane do 50 mg/dobę. Ponieważ naltrekson używany jest w leczeniu uzależnienia od opioidów IDU, może być także korzystny u pacjentów uzależnionych od alkoholu i opioidów. Nowa postać naltreksonu, długo działająca, do przyjmowania raz w miesiącu spodziewana jest na rynku w roku 2006 lub 2007.

Akamprozat jest nowym lekiem stosowanym w leczeniu alkoholizmu, dla którego potwierdzono w badaniach klinicznych wydłużenie czasu utrzymywania abstynencji. Choć mechanizm jego działania nie został w pełni poznany, jest modulatorem receptora glutaminianowego, a przewlekłe nadużywanie alkoholu, jak wiadomo, zakłóca niektóre neuroprzeźkaźniki, w tym glutaminian. Jego działaniem terapeutycznym jest zmniejszenie chęci wypicia alkoholu. Dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 666 mg 3 x dziennie, działania uboczne obejmują biegunkę. Ze względu na częste dawkowanie leczenie tym preparatem wymaga dobrego stosowania się do zaleceń związanych z jego przyjmowaniem, jak również socjalnego wsparcia. Istnieją doniesienia kazuistyczne o łączeniu akamprozatu z naltreksonem dla zoptymalizowania farmakoterapii poprzez stosowanie dwóch leków o różnych mechanizmach działania.

Ponieważ zaburzenia psychiczne są częste u osób uzależnionych od alkoholu, niezwiązane z przyjmowaniem narkotyków, dlatego klinicyści powinni ściśle monitorować obecność

lub nasilanie się zaburzeń nastroju, lęku i zaburzeń psychotycznych, kiedy pacjent jest trzeźwy podczas leczenia uzależnienia. Jednobiegunowe depresje uzasadniają agresywne leczenie przeciwdepresyjne, jak również psychoterapię. Choroby dwubiegunowe leczone są lekami stabilizującymi nastrój, jak lit, walproinian oraz typowymi lekami antypsychotycznymi, jak kwetiapin, olanzapin, risperidon i inne. Problemem mogą być interakcje leków, dlatego istotnym jest ich rozważenie przed rozpoczęciem leczenia, jest to również istotne, gdy dokonywane są zmiany w zestawie leków ARV. Lekami pierwszego rzutu w terapii zaburzeń lękowych, jak panika i uogólnione zaburzenia lękowe są selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitor – SSRI), jak citaliopram i escitalopram, jak również inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny-norepinefryny (ang. serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor – SNRI), jak wenlafaksin. Leki te wykazują minimalnie interakcje z lekami ARV. Benzodiazepiny generalnie są przeciwwskazane dla osób wykazujących duże ryzyko nadużywania i uzależnienia, gdyż zwiększają niebezpieczeństwo nasilenia szkód lub przedawkowania powodowanego przez łączenie alkoholu z benzodiazepinami. Zarówno nietypowe leki antypsychotyczne, jak i starsze, typowe ich klasy są często włączane do leczenia zaburzeń lękowych u osób, które nie odpowiadają na SSRI lub SNRI. Pozapiramidowe działania uboczne występują rzadziej przy stosowaniu nowszych leków, mogą jednak występować inne działania niepożądane, jak zespół metaboliczny ze wzrostem wagi i zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Leczenia zaburzeń psychotycznych, jak schizofrenia, zaburzenia schizoafektywne i zaburzenia nastroju z cechami psychotycznymi nie zostaną omówione w tym rozdziale ze względu na brak miejsca. Jednakże istotną jest ocena ewentualnego występowania halucynacji, urojeń, gdyż psychotyczni pacjenci często także nadużywają alkoholu [Schuckit, 1997; Cantor-Graae, 2001].

Odsetek prób i dokonanych samobójstw jest alarmująco wysoki wśród osób nadużywających lub uzależnionych od alkoholu, dlatego staranna ocena i stałe monitorowanie jest niezwykle istotne. Pacjenci mogą wymagać nagłej hospitalizacji psychiatrycznej dla ich bezpieczeństwa, badań i leczenia. Detoksykacja alkoholowa, jak przedstawiono to wcześniej, osiągnięta jest często podczas pobytu na oddziale psychiatrycznym, jeśli nie wystąpią lub nie pojawi się podejrzenie rozwoju zagrażających życiu objawów odstawienia, jak delirium tremens. Kiedy pacjent osiągnie psychiczną stabilizację, wówczas może być wskazane dalsze leczenie w stacjonarnym ośrodku rehabilitacji alkoholowej. w lżejszych przypadkach pacjenci mogą kontynuować terapię w programach dziennych.

Związana z alkoholem choroba wątroby

Picie alkoholu prowadzi do wielu patologii wątroby, od bezobjawowego stłuszczenia do marskości i niewydolności wątroby. Spożywanie dużych ilości (> 80 g/dobę) przez ponad 10 lat wydaje się być progiem dla ciężkich chorób wątroby [Lelbach, 1975], chociaż krótkotrwała ekspozycja na duże ilości może powodować stłuszczenie wątroby lub alkoholowe jej

zapalenie. Ale ponieważ przynajmniej połowa osób poważnie nadużywających alkoholu nie wykazuje postępu do niewydolności wątroby poszukuje się innych przyczyniających się do tego czynników. Wśród ważnych czynników dodatkowych są płęć i zakażenia wirusami zapaleń wątroby. Prawdopodobnie dlatego, że kobiety metabolizują alkohol wolniej wydaje się, iż wykazują postęp do zaawansowanej alkoholowej choroby wątroby częściej i szybciej, niż mężczyźni [Gavaler, 1995].

Rozpoznanie alkoholowej choroby wątroby może być trudne przed wystąpieniem poważnych powikłań. Pacjenci mogą nie mieć objawów klinicznych, a badanie fizykalne może nie wniesić niczego, nawet przy zaawansowanej chorobie. Alkoholowe zapalenie wątroby może objawiać się gorączką, bólami brzucha i jego tklivością. Marskość może dawać objawy nadciśnienia wrotnego, jak splenomegalia, wodobrzusze i głowa meduzy lub objawy niewydolności wątroby, jak rumień dłoniowy, ginekomastia i encefalopatia wątrobowa. Testy czynnościowe wątroby są często nieprawidłowe, z częstym wzrostem aktywności AST (SGOT), przekraczającym dwukrotnie wzrost ALT (SGPT). Nieprawidłowości hematologiczne, jak leukocytoza, makrocytoza i trombocytopenia są często identyfikowane jako związana z alkoholem choroba wątroby.

Alkohol i wirusowe zapalenia wątroby

Zakażenia HBV i HCV są częste wśród zakażonych HIV osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach, a HIV wydaje się znacząco przyspieszać przebieg zakażenia HCV do niewydolności wątroby, marskości i raka wątrobowokomórkowego. Ponieważ leczenie zakażenia HCV jest trudne, drogie i ma ograniczoną skuteczność u pacjentów zakażonych HIV, szczególnie u zakażonych genotypem 1 wirusa HCV, dlatego ważnym jest poznanie czynników dodatkowych, mogących pogarszać przebieg i utrudniać go w przypadkach odwracalnych. Wśród czynników, o których wiadomo, że mogą pogarszać przebieg zakażenia HCV, tylko nadmierne spożywanie alkoholu wydaje się możliwe do zmiany. Inne czynniki ryzyka obejmują płęć męską i starszy wiek w momencie zakażenia [Poynard, 1997].

Spożywanie alkoholu pogarsza przebieg infekcji HCV: 1) przyspiesza postęp włóknienia wątroby i ryzyko rozwoju marskości; 2) zwiększa ryzyko wystąpienia raka wątrobowokomórkowego; i 3) zmniejsza skuteczność leczenia interferonem. w kohorcie IDU, zakażonych HCV, wykazano 3,6-krotny wzrost względniej częstości występowania niewydolności wątroby u spożywających > 260 g/tydzień alkoholu [Thomas, 2000]. w niektórych badaniach wykazywano, iż nawet ograniczone spożywanie alkoholu może przyspieszać włóknienie wątroby u osób zakażonych HCV [Pessione, 1998], ale w innych badaniach nie było to tak oczywiste [Monto, 2004]. Alkohol wydaje się wykazywać silne działanie synergistyczne z wirusowym zapaleniem wątroby, nasilając ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego. w badaniach włoskich względnie ryzyko raka występującego u pacjentów z dodatnim antygenem powierzchniowym HBV (HBsAg) wynosiło 64,7% u alkoholików w porównaniu z

11,4% u osób nie będących alkoholikami [Donato, 1997]. Negatywny wpływ wcześniejszego intensywnego picia na odpowiedź na leczenie interferonem alfa utrzymuje się nawet po osiągnięciu abstynencji [Okazaki, 1994]. Wiele z tych czynników dotyczy osób zakażonych HIV, co doprowadziło jedną z grup badawczych do oszacowania, iż średni spodziewany czas do wystąpienia marskości u pacjentów z liczbą komórek CD4 niższą od $200/\text{mm}^3$, którzy piją ponad 50 g alkoholu dziennie wynosi 16 lat, natomiast 36 lat także dla zakażonego HIV pacjenta, z liczbą komórek CD4 większą od $200/\text{mm}^3$, pijącego 50 g alkoholu lub mniej dziennie [Benhamou, 1999]. Mechanizm pogarszania przebiegu zakażenia HCV przez alkohol nie jest znany. Depresja immunologicznej odpowiedzi komórkowej może prowadzić do zwiększenia replikacji HCV. Ponadto alkohol może upośledzać regenerację wątroby po jej uszkodzeniach.

4. Etyka, badania kliniczne i zaangażowanie w nie osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach

Pierwszy krok do dowiedzenia się więcej o postępie choroby i odpowiedzi na leczenie grup szczególnie wrażliwych na zakażenie jest prosty: włączenie tych grup do badań.

Jednakże leki ARV sprzedawane są często bez informacji właściwych dla IDU, stanowiących dużą populację wśród osób je przyjmujących.

Badania kliniczne i aktywni użytkownicy narkotyków: historia niepoznanych potrzeb

Konstantin Lezhenzew, Mauro Guarnieri i Daniel Raymond¹

Większość badań klinicznych prowadzonych jest zgodnie z zasadami etyki, starając się chronić ich uczestników przez wykorzystywaniem, przymusem i innymi szkodami, jednak wszystkie pociągają za sobą potencjalne ryzyko dla poddawanych nim osób. w etycznych badaniach próbuje się osiągnąć równowagę między potencjalnym ryzykiem a korzyściami, chroniąc ludzi przed ekspozycją na nieuzasadnione zagrożenia ich zdrowia i bezpieczeństwa. Doprowadziło to do stworzenia standardów i regulacji, które ograniczają lub zniechęcają do ich prowadzenia wśród grup osób uznawanych za szczególnie wrażliwe na wykorzystywanie lub szkody, jak więźniowie i kobiety w ciąży.

Chociaż ochrona uczestników badań pozostaje kwestią ważną, to jednak wraz z upływem czasu w debacie o etyce przestano zajmować się wykluczeniem z uczestnictwa w badaniach klinicznych osób wrażliwych, w celu chronienia ich przed wszelkim ryzykiem. Rosnąca liczba badaczy uważa, iż takie całkowite wykluczanie może być szkodliwe dla znaczenia i wiarygodności wyników badań poprzez ograniczenie ich do wąsko zdefiniowanej populacji „idealnej”. a ograniczenie badań do „idealnych” populacji może powodować powstanie nie-

¹ Konstantin Lezhenzew jest konsultantem terapii HIV u osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach w Kijowie, Ukraina.

Mauro Guarnieri jest przewodniczącym Zarządu Głównego Światowej Sieci Osób Żyjących z HIV/AIDS (ang. *Global Coalition of People Living with HIV/AIDS*).

Daniel Raymond jest dyrektorem polityki w Harm Reduction Coalition.

właściwych baz danych, uniemożliwiających zrozumienie różnic w postępie zakażenia i jego objawach, jak też względnego bezpieczeństwa terapii dla grup podatnych na zakażenie.

Kryteria wykluczenia z badań klinicznych nad HIV powodują często, że populacje w nich obserwowane nie są reprezentatywne dla osób żyjących z HIV. W dokonej niedawno analizie kryteriów włączania, stosowanych w dwóch dużych, sponsorowanych przez państwo badaniach klinicznych w USA – the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG) i the Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) – sprawdzono możliwość uczestniczenia kobiet zakażonych HIV w oddzielnych badaniach prowadzonych przez Women’s Interagency HIV Study (WIHS). Przynajmniej – średnio – 42% kobiet z kohorty WIHS byłoby wykluczonych z badań AACTG i CPCRA [1]. Analizę ograniczono do obiektywnych kryteriów wykluczenia, nie oceniano wpływu kryteriów polegających na ocenie badacza, które tak sformułowano w protokołach AACTG i CPCRA:

- osoby uważane przez badacza za prawdopodobnie niezdolne do przestrzegania zaleceń protokołu lub harmonogramu wizyt lub za prawdopodobnie uszkodzone z powodu aktywnego przyjmowania narkotyków lub alkoholu,
- możliwe czynne przyjmowanie narkotyków, które może przeszkodzić w przestrzeganiu zaleceń związanych z przyjmowaniem badanych leków, według uznania lokalnych badaczy,
- pacjenci powinni być zdolni, w opinii badacza, do przestrzegania protokołu badań.

Pierwszy krok do dowiedzenia się więcej o postępie choroby i odpowiedzi na leczenie grup szczególnie wrażliwych na zakażenie jest prosty: włączenie tych grup do badań. Drugi, być może bardziej złożony, polega na zapewnieniu reprezentowania pełnego spektrum populacji, która ma być celem terapii – gdy włączone zostaną też grupy marginalizowane. Chociaż celem ostatecznym tego procesu powinno być poznanie sposobu bezpiecznego przepisywania leków grupom pacjentów, którzy będą je otrzymywać, to obiektywne i subiektywne kryteria wykluczenia powodują często powstawanie niewłaściwych baz danych dotyczących różnic w postępie choroby, jak i względnego bezpieczeństwa i skuteczności leczenia grup szczególnie wrażliwych.

W badaniach nad HIV osoby uzależnione od narkotyków, a także inne osoby stygmatyzowane socjalnie i marginalizowane, były dawniej wykluczane z badań klinicznych lub reprezentowane w nich niedostatecznie. Ten brak reprezentacji ogranicza informacje o porównywalnym bezpieczeństwie i skuteczności opieki nad IDU zakażonymi HIV. Marginalizacja IDU w badaniach klinicznych wzmacnia także stereotypy i fałszywe założenia używane dla uzasadniania całkowitego lub faktycznego ich wykluczenia z dostępu do leczenia ARV.

Raport organizacji kanadyjskiej – the Canadian HIV/AIDS Legal Network – zatytułowany „Injection Drug Use and HIV/AIDS: legal and ethical issues” z roku 1999 stwierdza co następuje:

systematyczne wykluczanie z badań klinicznych osób aktywnie przyjmujących narkotyki jest równoznaczne z odmową otrzymania wiedzy koniecznej do właściwego

leczenia tych, którzy często najbardziej potrzebują opieki... Dlatego etycznie złym jest wykluczanie tych osób z badań, które mogą dostarczyć informacji o tym, czy leczenie IDU zakażonych HIV, powinno się różnić od leczenia osób, które nie używają narkotyków.

Mimo dużej częstości zakażeń HIV, osoby uzależnione od narkotyków przyjmowanych w iniekcjach są ciągle wykluczane z badań klinicznych, szczególnie gdy dotyczą one leczenia ARV. Zdaniem Geralda Friedlanda IDU nie są włączani proporcjonalnie do większości głównych badań prowadzonych w Ameryce Północnej i w Europie. Dotyczy to także badań prowadzonych przez grupy ACTG i CPCRA [3]. w wyniku tego leki ARV często sprzedawane są bez informacji właściwych dla IDU, stanowiących dużą populację osób potrzebujących leczenia. Niedostatecznie poznane obszary mające znaczenie dla terapii obejmują informacje o farmakokinetyce i interakcjach leków ARV z narkotykami, powikłaniach terapii ARV, profilaktyce infekcji oportunistycznych, interakcjach z metadonem i buprenorfiną, a także o samym HIV.

Próby identyfikacji różnic w postępie zakażenia, zachorowalności i śmiertelności, a także odpowiedzi na HAART między IDU zakażonymi HIV a osobami nieprzyjmującymi narkotyków dawały różne, często sprzeczne wyniki, powodowane częściowo problemami metodologicznymi, ale też szeregiem innych czynników wprowadzających w błąd [4]. Osoby żyjące z HIV, przyjmujące narkotyki w iniekcjach, dawniej, ale i obecnie często umierają z powodów nie związanych z HIV/AIDS, którymi są przedawkowania, zakażenia bakteryjne, jak zapalenia płuc, a także przemoc. Duża częstość chorób towarzyszących, szczególnie wirusowego zapalenia wątroby typu C i chorób psychicznych mają negatywny wpływ na ich zdrowie i przeżywalność, mogą też pogarszać wyniki leczenia zakażenia HIV przez zmniejszoną tolerancję HAART i gorszą adherencję.

W niektórych badaniach klinicznych wykazywano gorszą odpowiedź wirusologiczną i immunologiczną na HAART osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach, w innych natomiast potwierdzano, iż przyjmujący narkotyki w iniekcjach mogą odnosić korzyści i stosować się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków w stopniu porównywalnym z innymi grupami. Nierówności w dostępie do opieki zdrowotnej, wiążące się z piętnowaniem, dyskryminacją, bezdomnością, pobytami w więzieniu mogą się przyczyniać do wielu obserwowanych różnic w wynikach leczenia HIV i śmiertelności. Zalecenia kliniczne dotyczące leczenia zakażenia HIV powinny uwzględniać wspieranie dokładnego stosowania się do zaleceń związanych z terapią, leczenie substytucyjne opioidów, diagnostykę i leczenie zaburzeń psychicznych, profilaktykę przedawkowań, leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C. Badanie porównujące śmiertelność zakażonych i niezakażonych HIV osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach w dużej kohorcie w USA podkreśla znaczenie dostosowywania strategii terapii HIV do osób uzależnionych od narkotyków [5]. Wykazano w nim, iż odsetek

śmiertelności IDU zakażonych HIV, rozpoczynających HAART przy liczbie komórek CD4 wyższej od $350/\text{mm}^3$ był porównywalny do stwierdzanego wśród niezakażonych HIV osób uzależnionych od narkotyków. Wcześniejsze rozpoczynanie HAART postulowane jest dla osób współzakażonych HCV, grupy stanowiącej niemal 90% IDU zakażonych HIV [6]. Wyniki takich badań stanowią argument trudny do odparcia, przemawiający za szerszym włączaniem IDU do badań klinicznych nad HIV w celu zapewnienia lepszej charakterystyki względnych korzyści i ryzyka terapii w tej populacji.

Przedstawiony podczas XV Międzynarodowej Konferencji AIDS w 2001r. dokument „The Leadership Statement of Injecting Drug Use and HIV/AIDS” [7] zalecał agencjom kontrolnym wymaganie od firm farmaceutycznych i innych organizacji prowadzenia istotnych klinicznie badań obejmujących czynnych IDU. To samo żądanie przekazywano w dużej kampanii międzynarodowej, która doprowadziła do włączenia metadonu i buprenorfiny do listy leków niezbędnych WHO². Oba stanowiska podkreślają znaczenie zapewniania świadomego i równego włączania aktywnych IDU do trwających badań nowych leków ARV, a także uważają je za część szerszych działań wspierających pełny, równy i powszechny dostęp do leczenia ARV i działań profilaktycznych.

Kryteria włączania do badań klinicznych przesunęły się w ciągu ostatniej dekady z całkowitego wykluczenia osób podających w wywiadzie przyjmowanie narkotyków do zdania się na poszczególnych badaczy, którzy mają decydować, czy potencjalne przyjmowanie narkotyków lub spożywanie alkoholu może zmniejszać zdolność pacjenta do spełniania ich wymagań. Mimo tej zmiany IDU są często wykluczani z badań klinicznych z powodu obaw o dokładność przestrzegania zaleceń. Pod wieloma względami obecny język i praktyka prowadzenia badań zdjęły brzemień odpowiedzialności ze sponsorów i nałożyły je na poszczególnych badaczy.

Stereotypy mówiące o tym, iż osoby przyjmujące narkotyki nie mogą stosować się dokładnie do zaleceń związanych z terapią są najważniejszym czynnikiem ograniczającym im dostęp do leczenia i włączania do badań klinicznych. Ware i wsp. [8] przedstawili powszechne stereotypy dotyczące niestosujących się do zaleceń IDU, w których osoba uzależniona od narkotyków przedstawiana jest jako:

1. ktoś, kto prowadzi chaotyczny tryb życia,
2. ktoś, kto stale przyjmuje narkotyki,
3. ktoś, komu przyjmowanie narkotyków automatycznie uniemożliwia przyjmowanie leków zgodnie z zaleceniami,
4. ktoś, kogo życie i problemy są zdecydowanie różne od problemów osób nieprzyjmujących narkotyków.

Te rozpowszechnione szeroko założenia pozostają w sprzeczności z dowodami dotyczącymi dokładności stosowania się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków przez IDU. Choć ogólne odsetki adherencji wśród osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach, zaka-

² 30 czerwca 2005 r. Światowa Organizacja Zdrowia wpisała metadon i buprenorfinę na listę leków niezbędnych (*WHO List of Essential Medicines*), (przytł. tłum. DRSz).

zonych HIV w wielu badaniach są niższe, to jednak znaczny odsetek IDU wykazuje dużą dokładność w przyjmowaniu leków ARV. Ponadto wiele interwencji, takich jak terapia substytucyjna opioidów, wspieranie w klinikach i społeczności dokładności stosowania się do zaleceń, leczenie chorób psychicznych, poprawa warunków mieszkalnych, może przyczynić się do wzrostu odsetka dokładności stosowania się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków ARV do wielkości zbliżonych do osiągniętych przez inne grupy osób żyjących z HIV. Zakładana niezdolność IDU do dokładnego stosowania się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków powoduje przekonanie, iż są oni „trudnymi do leczenia” i złymi kandydatami do terapii ARV.

Założenia te prowadzą do praktyki wykluczania IDU przez badaczy. Przykład prowadzonych w Tajlandii badań szczepionki AIDSVAX, opartej na gp120, którymi objęto 2 500 niezakażonych HIV osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach z kliniki metadonowej w Bangkoku obala to błędne przekonanie. Utrzymanie się w badaniu było niezwykle duże – wyłamywało się z niego tylko 1,5% pacjentów rocznie [9], a podczas trwającej 3 lata obserwacji utrzymało się ponad 90% pacjentów.

Kiedy porówna się te wyniki z badaniami Ware’a nad uprzedzeniami badaczy dotyczącymi zdolności IDU do przestrzegania zaleceń związanych z leczeniem i ich utrzymywania się w badaniach klinicznych, wówczas konieczność skupienia się na dalszym popieraniu osób uzależnionych staje się oczywista. Poglądy i praktyka badaczy muszą ulec zmianie, by osoby aktywnie przyjmujące narkotyki były postrzegane jako ważni i odpowiedni uczestnicy badań klinicznych. Klinicyści niezbyt dokładnie przewidują prawdopodobieństwo stosowania się poszczególnych pacjentów do zaleceń związanych z leczeniem, często dokonują błędnych założeń dotyczących niemożności stosowania się do nich w oparciu o charakterystykę pacjenta obejmującą przyjmowanie narkotyków i warunki mieszkaniowe [10-11]. Wysiłki dla czynienia z lekarzy osób lepiej i bardziej świadomie oceniających możliwości stosowania się pacjentów do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków powinny obejmować tworzenie prostych narzędzi skринingowych dla kryteriów wykluczenia z badań klinicznych, które obecnie polegają wyłącznie na uznaniu badacza.

Bez tych zmian społeczność naukowa będzie w dalszym ciągu zawodzić zarówno w badaniu, jak i zwracaniu uwagi na istotne kwestie dotyczące leczenia antyretrowirusowego IDU zakażonych HIV. Odmawianie włączania osób aktywnie przyjmujących narkotyki do badań klinicznych wspiera niechęć lekarzy do przepisywania im leków ARV. Nie do zaakceptowania jest to, że opierają się one często na własnych stereotypach badaczy dotyczących przyjmowania narkotyków i osób je przyjmujących. Jednakże lepsze zrozumienie sposobu, w jaki badacze oceniają czy „aktywne używanie narkotyków lub alkoholu może zmniejszać bezpieczeństwo tych osób lub dokładność stosowania się do procedur protokołu badań” – by zacytować reprezentatywny język z aktualnego protokołu fazy III jednego z badanych leków ARV – jest kluczem do powstania skutecznego wspierania większego włączania osób aktywnie przyjmujących narkotyki do badań klinicznych.

Skupianie się na badaczach nie wyklucza znaczenia sponsorów badań, zarówno firm farmaceutycznych, jak i państw. Jak zauważył trafnie Friedland [12], istnieje nie tylko potrzeba większej liczby badań nad lekami ARV wśród IDU, ale także badań w obszarze przyjmowanych środków, obejmującym zarówno leki na receptę, jak i nielegalne substancje. Jeśli osoby przyjmujące narkotyki mają być włączane do badań klinicznych, powinny być włączane w liczbie umożliwiającej oceny zależne także od statusu uzależnienia. Ogólna opieka kliniczna nad IDU podczas trwania badań powinna ulec poprawie poprzez zintegrowanie służb medycznych, psychiatrycznych i zajmujących się uzależnieniami, co może spowodować przyciągnięcie do badań terapeutycznych większej liczby osób uzależnionych.

Jednakże wszystkie te możliwości pozostaną niezrealizowane, jeśli lekarze będą trzymać się kurczowo błędnych przekonań, iż IDU nie są zdolni przestrzegać zaleceń związanych z terapią ARV.

Migawka: Badania i problemy: Tajowie przyjmujący narkotyki i badania dotyczące profilaktyki HIV

Karyn Kaplan³

W Tajlandii „eksplozję” epidemii HIV wśród osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach udokumentowano pod koniec lat osiemdziesiątych, kiedy częstość zakażeń wśród uzależnionych od narkotyków więźniów wzrosła w ciągu 6 miesięcy z 2% do 43%. od tego czasu, z powodu braku skutecznej reakcji państwa, epidemia HIV trwała, osiągając 50% prevalencję wśród IDU. Między 2001 a 2004 rokiem nie obserwowano zmniejszenia się częstości zakażeń HIV, która wynosi obecnie około 42,2% [1].

W odpowiedzi na kryzys AIDS wśród osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach, jak również ze względu na długą historię łamania ich praw człowieka, grupa Tajów przyjmujących narkotyki stworzyła w grudniu 2002r. Thai Drug Users' Network (TDN), skupiającą ponad 100 IDU zakażonych i niezakażonych HIV z całego kraju. TDN działa jako organizacja orędująca za zwróceniem uwagi i naprawieniem szkód związanych z HIV i naruszeniami praw człowieka tej społeczności. Co niezwykle istotne, TDN koordynuje lokalne i międzynarodowe koalicje protestujące przeciwko gwałtownej wojnie z narkotykami, przeprowadzonej w 2003r. przez premiera Thaksin Shinawatra, która spowodowała pozaprawne egzekucje około 2 500 osób rzekomo związanych z narkotykami. Wojna z narkotykami uzupełnia szereg innych przestępstw, takich jak czarne listy, arbitralne aresztowania i zatrzymania, przymusowe terapie w prowizorycznych obozach wojskowych i nieprawidłowości w prowadzonych procesach [2].

W ramach sprzeciwu przeciwko tym represjom badacze tajscy rozpoczęli w 2005r. badania kliniczne nad bezpieczeństwem i skutecznością tenofowiru w profilaktyce przed-ekspozycyjnej, zapobiegającej zakażeniom HIV u IDU, leku przyjmowanego 1 x dziennie, stosowanego obecnie w leczeniu HIV.

TDN wyrażała wsparcie dla rozwoju nowych narzędzi profilaktycznych dla osób niezakażonych HIV, ale krytykowała brak dostarczania pełnych pakietów profilaktycznych 1 600 uczestnikom badań. Było oczywistym, iż dostarczanie uczestnikom badań sterylnego sprzętu do iniekcji – taniego sposobu zapobiegania infekcjom HIV o udowodnionej skuteczności – mogłyby być znacznie bardziej dostępne, niż drogie interwencje bio-medyczne, które z małym prawdopodobieństwem dotrą szybko do Tajów przyjmujących narkotyki w iniekcjach, nawet gdyby okazały się skuteczne. Ale zgodnie z protokołem badań sterylny sprzęt do iniekcji nie był dostarczany.

Poprzez zaangażowanie oraz dialog z badaczami i współpracującymi z nimi sponsorami, takimi jak Ministerstwo Zdrowia Publicznego Tajlandii i amerykańskie Ośrodki Kontroli Chorób (CDC) TDN walczyło o zapewnienie podstawowych standardów etycznych i proceduralnych, włączało reprezentantów społeczności w tworzenie i wprowadzanie protokołu w celu osiągnięcia akceptowalnego standardu opieki i leczenia. Niestety nigdy nie osiągnięto wzajem-

³ Karyn Kaplan jest dyrektorem Polityki i Rozwoju *Thai AIDS Treatment Action Group*.

nej zgody na większość postulatów i rozpoczęto rekrutację do badania oraz samo badanie w 2005r., bez poparcia TDN.

Badania nad tenofowirem nie były pierwszymi, w których Tajowie przyjmujący narkotyki zostali użyci dla korzyści naukowych. w 2003r. ponad 2 500 osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach było rekrutowanych do badań nad skutecznością szczepionki AIDSVAX B/E przez Bangkok Metropolitan Authority (szczepionka okazała się nieskuteczna, lecz główny badacz Kachit Choopanya stwierdził, że, „... Tajlandia zwiększyła swoje możliwości badawcze i zdobyła cenne doświadczenia w prowadzeniu badań klinicznych”), [3]. WHO desygnowała Tajlandię na kraj docelowy dla badań nad szczepionką mającą zapobiegać zakażeniom HIV ze względu na te możliwości, jak też na dużą częstość zakażeń wśród niedostrzeganych grup ludzi, jak IDU.

Biorąc pod uwagę entuzjazm i renomę badań nad HIV zaskakującym jest, iż rząd Tajlandii wielokrotnie ignorował dowody naukowe, wspierane przez organizacje takie jak WHO, wykazujące iż zwiększenie dostępności (i użycia) sterylnego sprzętu do iniekcji „przyczynia się znacząco do zmniejszenia transmisji HIV” [4] wśród IDU. Aktywni użytkownicy narkotyków są nieproporcjonalnie bardziej dotknięci przez HIV, ale w Tajlandii wykluczeni z dostępu do terapii ARV [5]. Nie ma także wspieranych przez rząd programów wymiany igieł i strzykawek. Tajlandia nie promuje redukcji szkód ani profilaktyki HIV wśród IDU, mimo oświadczenia premiera podczas Międzynarodowej Konferencji AIDS w 2004r., który powiedział, że „rząd zmienił sposób myślenia i teraz uważa przyjmujących narkotyki za pacjentów wymagających naszego wsparcia i leczenia”, [6].

Ponieważ oficjalna retoryka nie odzwierciedla realnej sytuacji IDU w Tajlandii, dlatego TDN na badania nad tenofowirem odpowiedziało zarzutami wobec badaczy o eksploatowanie tych osób z powodu ich ryzykownych zachowań, gdyż uczestnikom badań dostarczano substandardowych pakietów profilaktycznych. w podobnych badaniach nad tenofowirem, prowadzonych w innych krajach, w grupach wykazujących ryzyko zakażenia HIV w następstwie kontaktów seksualnych, uczestnikom dostarczano prezerwatyw wraz z poradnictwem i innymi interwencjami profilaktycznymi. Dlaczego sterylny sprzęt do iniekcji – ekwiwalent bezpieczeństwa dla prezerwatyw dla grup narażonych na zakażenie HIV poprzez przyjmowanie narkotyków w iniekcjach – nie był dostarczany uczestnikom badań? Dlaczego w Tajlandii nie zachowano tych standardów?

Cytując deklarację helsińską – zalecenia World Medical Association dotyczące etyki prowadzenia badań medycznych u ludzi – TDN dopominał się, by badania pod kontrolą placebo (jak badania tenofowiru w profilaktyce przed-ekspozycyjnej w Tajlandii) były prowadzone tylko przy braku sprawdzonych metod profilaktycznych, diagnostycznych i terapeutycznych. w przypadku badania nad tenofowirem – powinny być dostarczane uczestnikom sterylne igły i strzykawki. Badacze twierdzili, iż polityka rządu amerykańskiego zabrania używania funduszy federalnych do wspierania wymiany igieł i strzykawek, tak jak prawo Tajlandii, dlatego nie mogą dostarczać właściwych pakietów profilaktycznych. TDN argumentowała, iż dostarczanie czystych igieł w imię zdrowia publicznego nie jest przestępstwem, i że biuro Lekarzy bez Granic – Belgia w Bangkoku chciało działać jako ich dostawca. Jednakże badacze odmówili

zmiany protokołu. TDN cytowała również inne słabe punkty, w tym: 1) brak włączenia społeczności w tworzenie protokołu, 2) brak społecznej grupy doradczej, 3) możliwość stosowania przymusu wobec klientów kliniki metadonowej przy włączaniu ich do badań przez personel kliniki, który także prowadził rekrutację i 4) sub-standardowe sprawowanie opieki i leczenia po zakończeniu badań.

TDN kontynuowała kwestionowanie badań różnymi drogami, włączając w to rozmowy twarzą w twarz, rozmowy telefoniczne, korespondencję. Używała także mediów, listów otwartych, zajmowania stanowiska na konferencjach, demonstracjach publicznych, uczestniczyła także w spotkaniach, podczas których badacze, społeczność AIDS i aktywiści organizacji broniących praw człowieka mogli się spotykać i ustalać strategie postępowania wobec kwestii związanych z badaniami nad tenofowirem. w końcu TDN wraz ze sprzymierzeńcami z Center for AIDS Right i Thai Network of People Living with HIV/AIDS wystosowała petycję do Narodowej Komisji Praw Człowieka (ang. National Human Rights Commission – NHRC) w celu przeanalizowania możliwych naruszeń etyki i praw człowieka w tych badaniach. TDN i koalicja zostały natychmiast skonfrontowane z wyzwaniem zmiany komisarza wyznaczonego do tej sprawy, gdyż zasiadał on jednocześnie w instytucjonalnym Komitecie, który zaaprobował badania nad tenofowirem. na tym spotkaniu, jeszcze przed zażądaniem przez TDN jego rezygnacji z powodu konfliktu interesów, komisarz zwrócił się do zebranych mówiąc „Dlaczego nie możecie im dać czegoś niewielkiego (do Bangkok Metropolitan Authority)? Dajcie im w końcu metadon” [7].

Dopóki prawo i polityka chcą choć częściowo bardziej pomóc w uniknięciu kryzysu zdrowotnego, niż go potęgować, próby takie jak tajskie badania tenofowiru budzą poważne wątpliwości. Wobec braku skutecznych narzędzi profilaktyki HIV opartych na potrzebach definiowanych przez społeczność takie badania są etycznie niewybacalne i nie powinny mieć miejsca.

Kwestie, które wzbudziły badania tenofowiru podkreślają również istnienie większych problemów, jak wszechobecne negatywne nastawienia wobec IDU, podsycane przez takie inicjatywy polityczne, jak niedawna wojna z narkotykami w Tajlandii, zwiększające brak tolerancji wobec grup potrzebujących bezpośredniej, opartej na dowodach naukowych, ochrony ich zdrowia i ich praw człowieka. Naukowcy i osoby wspierające w krajach bogatych, które stać na dostęp do patentowych produktów farmaceutycznych, mogą być zdolni do dłuższego oglądu sytuacji. Ale grupy takie, jak IDU mogą widzieć w przyszłości tylko więcej chorób i śmierci, jeśli naukowcy i osoby wspierające w społecznościach nie będą pracowały ciężiej dla znalezienia wspólnych podstaw do walki z HIV/AIDS.

Epidemii HIV wśród IDU w 2005r. można było w dużym stopniu zapobiec. Jeśli możliwym będzie użycie pełnych działań profilaktycznych tam, gdzie te epidemie występują, możliwe też będzie zmniejszenie transmisji HIV do bardzo niskiego poziomu obserwowanego w krajach, w których podjęto je na szeroką skalę.

Badania nad profilaktyką HIV wśród osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach (IDU) w miejscach o ograniczonych możliwościach prewencji: etyka, prawa człowieka i priorytety badawcze

Chris Beyrer⁴

Trwająca globalna epidemia HIV-1 wśród IDU w 2005r. jest dowodem na konieczność wprowadzania istniejących narzędzi profilaktyki oraz tworzenia i testowania nowych. w miejscach, gdzie istnieje pełen dostęp do profilaktyki zakażeń HIV u IDU i szeroka sieć takich usług, szerzenie się HIV wśród osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach pozostaje pod kontrolą. Jednak takich miejsc jest niewiele, szczególnie w krajach rozwijających się. w przeglądzie sytuacji światowej, dokonany w 2004r., szacowano, iż około 4 na 5 IDU na świecie żyje w krajach rozwijających się, a nie rozwiniętych [Aciejas i wsp., 2004].

Szczepionki należały od dawna do najbardziej skutecznych strategii zapobiegania wirusowym chorobom zakaźnym, odgrywając największą rolę w miejscach o ograniczonych zasobach finansowych ze względu na opłacalność ich stosowania. Poza trwającymi próbami znalezienia szczepionki rozwój terapii ARV na świecie będzie wymagał zwiększenia stosowa-

⁴ Chris Breyer jest profesorem w *Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health* i dyrektorem *Johns Hopkins Center for Public Health & Human Rights*.

nia strategii redukcji szkód, leczenia uzależnień na żądanie, a także edukacji mającej na celu zwiększenie adherencji, dostępu do leków i osiągnięcia klinicznych korzyści terapii ARV. Wysiłki w poszukiwaniu bezpiecznej i skutecznej szczepionki wymagać będą badań także wśród IDU, gdyż wielu immunologów i ekspertów uważa, iż bardziej prawdopodobne jest znalezienie szczepionki zapobiegającej mniej skutecznemu przenoszeniu HIV po ekspozycji seksualnej, niż chroniącej przed bezpośrednią ekspozycją układ krwionośny, która prowadzi do zakażeń IDU oraz biorców krwi i produktów krwiopochodnych [Breyer, 2002].

Jak dotąd nie mamy dostatecznych wiadomości, by rozstrzygnąć tę kwestię. Jest jednak prawdopodobne, że skuteczność szczepionki po ekspozycji seksualnej w przeciwieństwie do parenteralnej poznamy wówczas, kiedy będziemy dysponować lepszą szczepionką i kiedy będzie możliwe przeprowadzenie definitywnych badań. Obecnie jest jasne, że chcemy doprowadzić do stworzenia szczepionki poprzez badania kliniczne prowadzone wśród ochotników.

W badaniach nad profilaktyką szczególnie istotne jest badanie profilaktyki przed-ekspozycyjnej, stosowanie nowych leków i programów, a także nowych interwencji socjalnych, behawioralnych i strukturalnych [Page-Schafer i wsp. 2005]. To wydaje się nie budzić kontrowersji. Jednakże badania profilaktyczne w populacji IDU stają się areną rosnących kontrowersji i debat [Chua i wsp. 2005]. Co kieruje tym sporem? Jak mogą społeczności, badacze i decydenci odpowiadać bardziej skutecznie na towarzyszące im obawy i zapewnić, że nowe, korzystne technologie i oferty osiągną pojedynczych osób i społeczności wykazujących największe ryzyko?

Badania nad profilaktyką i konieczność pomiarów jej skuteczności

Choć istnieje wiele sposobów pomiarów skutków stosowanych interwencji to ciągle „złotym standardem” badania skuteczności są badania randomizowane i kontrolowane. Badania profilaktyczne są ich częścią, używane są w nich podobne metody, jak w innych rodzajach badań, jednak różnią się tym, iż nie wymagają zakażonych lub chorych uczestników, lecz zdrowych, niezakażonych ochotników, którzy wykazują ryzyko infekcji i są zainteresowani ich wynikami. w badaniach profilaktycznych, których wynikiem są nowe zakażenia HIV, oznacza to włączanie osób niezakażonych HIV, lecz wykazujących takie ryzyko. w badaniach leków sami pacjenci domagają się uczestnictwa w badaniach klinicznych. Społeczności i badacze wspólnie uznają je za kluczową drogę poprawienia dostępu do nowych terapii, wspierania infrastruktury klinik AIDS i pracują wspólnie w celu znalezienia skutecznego leczenia. Modelowym przykładem współpracy między badaczami, dotkniętymi społecznościami i państwowym sponsorem (The Division of AIDS of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases of the National Institutes of Health) są AIDS Clinical Trials Group (ACTG), które przeprowadziły kluczowe badania doprowadzające do powstania terapii składającej się z trzech leków. Badania profilaktyczne bardzo się różnią od badań leków. Wymagają rekrutacji osób wykazujących bardzo duże ryzyko zakażenia lub włączenia bardzo dużej liczby osób dla sprawdzenia wpływu profilaktyki. Większość uczestników nie zostanie zakażonych HIV i odniesie niewielkie, jeśli jakiegokolwiek, korzyści osobiste. Mimo to, dla oceny skuteczności profilaktyki lub jej braku, musi zostać włączona duża liczba osób, a częstość zdarzeń musi być dostatecznie duża dla umożliwienia porównań. Dotyczy to badań nad zakażeniami HIV przenoszonymi każdą z dróg: z matki na dziecko, badań nad zapobieganiem transmisji seksualnej, jak też badań mikrobicydów dopochwowych⁵ i badań nad obrzezaniem mężczyzn⁶ – trwających lub zakończonych, jak również zapobiegania zakażeniom HIV wśród IDU. Skala takich przedsięwzięć i ich koszty mogą być bardzo duże. Pierwsze badania nad skutecznością szczepionki (badania firmy Vaxgen szczepionki AIDSVAX), które objęły ponad 5 400 niezakażonych HIV, ale wykazujących ryzyko homo-

⁵ W styczniu 2007r. wstrzymano przed terminem badania fazy III siarczanu celulozy (Ushercell), stosowanym w postaci żelu, po wykazaniu, iż wśród kobiet otrzymujących aktywny preparat stwierdzono więcej zakażeń HIV, niż wśród stosujących placebo; prowadzono je w Beninie, Indiach, Republice Południowej Afryki i Ugandzie. Wstrzymano także badania nad tym preparatem prowadzone w Nigerii. Obecnie w fazie III badań klinicznych znajdują się 3 mikrobicydy (Przyp. tłum. DRSz).

⁶ W grudniu 2006r. zdecydowano o przerwaniu dwóch badań w prowadzonych w Ugandzie i Kenii, po wykazaniu w analizie wewnętrznej zmniejszenia ryzyka zakażenia HIV obrzezanych mężczyzn w kontaktach heteroseksualnych o 60% i zaproponowano zabieg pacjentom z grupy kontrolnej. Nie jest znany wpływ obrzezania zakażonych HIV mężczyzn na ryzyko przeniesienia go na ich partnerki seksualne – wstępne wyniki prowadzonych w tym zakresie badań sugerują zwiększenie ryzyka zakażenia kobiet będących partnerkami zakażonych HIV, obrzezanych mężczyzn. w wielu krajach Afryki wzrosło zapotrzebowanie na zabiegi obrzezania mężczyzn. Afryka jest jedynym kontynentem, na którym liczba zakażonych HIV kobiet przewyższa liczbę zakażonych mężczyzn (Przyp. tłum. DRSz).

i biseksualnych mężczyzn, kosztowały ponad 200 milionów dolarów [Colfax i wsp., 2005]⁷. do kilku badań dopochwowych mikrobicydów w 2005r. włączono tysiące uczestniczek. Badanie jednego z mikrobicydów przeprowadzone w Ghanie (Afryka Zachodnia), w którym punktem końcowym było zakażenie HIV, zostało wstrzymane przed terminem ze względu na zbyt małą częstość zakażeń HIV [Family Health International, 2005]. Badania z małą częstością zakażeń, jak wspomniane wyżej, uznawane są za niemożliwe do wyciągnięcia wniosków, niewykonalne. Z etycznej perspektywy trudne do uzasadnienia staje się istnienie ryzyka dla uczestników, nawet minimalnego, jeśli jest oczywistym, iż te badania nie będą w stanie przynieść odpowiedzi na postawione pytania.

Skala, złożoność i koszty badań nad profilaktyką zakażeń HIV skłaniają badaczy do poszukiwania populacji i miejsc, w których częstość zakażeń HIV – na poziomie indywidualnym i populacyjnym – może wspomóc sukces badań. Badania dotyczące zapobiegania przenoszeniu HIV z matki na dziecko nie są już prowadzone w USA i Europie Zachodniej, ponieważ odsetki transmisji są tam po prostu za małe, a liczba kobiet ciężarnych zakażonych HIV przebywających w klinikach lub szpitalach w ciągu roku jest zbyt niska, by były wykonalne. Choć z perspektywy humanitarnej i zdrowia publicznego jest to wspaniałe, to jednak nie sprzyja wykonalności badań. w 2004r. w całych Stanach Zjednoczonych było mniej, niż 200 narodzin dzieci zakażonych HIV w populacji liczącej ponad 280 milionów obywateli [CDC, 2005]. Natomiast w wielu krajach Afryki południowej, gdzie więcej niż 1 na każdych 5 kobiet w ciąży jest zakażonych HIV, nowe leki i terapie zapobiegające transmisji z matki na dziecko mogą być badane w jednym tylko szpitalu w czasie kilku miesięcy. do badań nad płukaniem pochwy dla zapobiegania przeniesienia HIV podczas porodu włączono ponad 3 300 matek zakażonych HIV w jednym szpitalu w Malawi, a trwały one 3 miesiące [Taha i wsp., 1997]. Prostsze jest prowadzenie badań profilaktycznych tam, gdzie częstość zakażeń jest duża, a na postawione pytania można jednoznacznie odpowiedzieć. Mikrobicydy dopochwowe muszą być badane na dużą skalę tam, gdzie częstość zakażeń osób przejawiających ryzyko zakażenia podczas kontaktów seksualnych jest dostatecznie duża, by badanie było wykonalne. Także badania profilaktyczne wśród IDU powinny być prowadzone tam, gdzie częstość zakażeń HIV jest dostatecznie duża, by możliwa była ocena wpływu nowych interwencji. Badania w Bangkoku szczepionki AIDS VAX B/E firmy Vaxgen są dobrym przykładem tego rodzaju badań. Włączono do nich ponad 2 500 IDU i ostateczny wynik – brak skuteczności szczepionki – osiągnięto szybko, co potwierdzono też w o połowę mniejszych badaniach wśród homo- i biseksualnych mężczyzn w USA, Kanadzie i Holandii [Pittisuthitum, 2005].

⁷ W październiku 2007r., w analizie wewnętrznej prowadzonej przez niezależny *Data and Safety Monitoring Board* wykazano, iż w grupie 741 ochotników, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę kolejnej badanej szczepionki (firmy Merck & Co) zakażenie HIV nabyły 24 osoby, w porównaniu z 21 zakażeniami HIV wśród 762 ochotników, którzy otrzymali iniekcję placebo; na podstawie uzyskanych wyników nie wykazano, by badana szczepionka zapobiegała zakażeniom HIV lub wpływała na przebieg zakażenia (sama szczepionka nie może powodować zakażenia HIV, gdyż zawiera tylko syntetyczne fragmenty wirusa). 21 października 2007r. NIAID i Merck ogłosiły wstrzymanie szczepień w ramach prowadzonego badania w Ameryce Północnej i Południowej, na Karaibach, w Australii i w osobnym badaniu prowadzonym w Południowej Afryce (Przyp. tłum. DRŚz).

Czy znaczy to, że badania profilaktyczne, w tym badania szczepionek i mikrobicydów, wymagają nabycia zakażenia przez niektórych uczestników, aby możliwe było uzyskanie informacji o skuteczności? Tak. Badania profilaktyczne, w których zbyt mało uczestników nabywa zakażenie nie pozwalają na ocenę skuteczności badanej interwencji. Jest to szczególnie istotne dla takich interwencji, jak szczepionki przeciwko HIV, dla których nie ma produktu o udowodnionej skuteczności profilaktycznej. w takich przypadkach grupa doświadczalna może być porównywana tylko z otrzymującymi placebo, gdyż nie ma niczego, z czym można byłoby dokonać sensownego porównania. Jest to akceptowalne etycznie tak długo, jak długo badacze mówią jasno wszystkim ochotnikom, czy zostali przydzieleni losowo do grupy badanej leku lub szczepionki, czy do grupy placebo. Jest to akceptowalne, kiedy wszyscy uczestnicy badań otrzymują minimalny standard profilaktyki HIV. Zwykle obejmuje on zindywidualizowane konsultacje dotyczące zmniejszania ryzyka, edukację i dostarczanie minimum standardowych narzędzi profilaktycznych. w badaniach nad transmisją seksualną, jak badania mikrobicydów, ten minimalny pakiet zawierał konsultacje, edukację i wydawanie bezpłatnych prezerwatyw podczas każdej wizyty oraz leczenie wybranych chorób przenoszonych drogą płciową [Van Damme i wsp., 2002]. Te środki mogą zmniejszyć częstość zakażeń HIV w badanej kohorcie nawet o połowę. Badania zwykle obejmują wielu uczestników i dokonują szacunków dotyczących częstości zakażeń, by wykazać, iż podstawowe wysiłki profilaktyczne mogą ją zmniejszyć.

Kwestia wpływu podstawowej prewencji na transmisję parenteralną w badaniach prowadzonych wśród IDU wydaje się prosta. Jednak stała się kluczowym obszarem sporu dotyczącego kwestii etycznych i praw człowieka w badaniach tej populacji.

Standardy profilaktyki w badaniach

Dla zmierzenia się z rzeczywistością, w której badania nad zapobieganiem zakażeniom muszą oferować usługi profilaktyczne (mogące zmniejszyć zmniejszyć ryzyko i częstość zakażeń, co uczyni trudniejszą ocenę nowego działania profilaktycznego), społeczności badaczy i etyków osiągnęły konsensus: usługi profilaktyczne powinny być oferowane wszystkim uczestnikom badań, których wynikiem jest zakażenie HIV, a badania muszą być tak projektowane, by zapewnić dostateczną liczbę infekcji mimo prowadzenia najlepszych działań profilaktycznych oferowanych wszystkim uczestnikom i dać rezultaty możliwe do zmierzenia. Może to być nazwane resztkową częstością: częstością nowych zakażeń, które zdarzą się w badanej populacji mimo prowadzenia najlepszych działań profilaktycznych. To zwiększa wielkość i koszty badań, ale pomaga w zapewnieniu wsparcia uczestników, społeczności

i polityków dla tak istotnych badań. Ponieważ badania w wielu dziedzinach, a praktycznie dla wszystkich szczepionek stosowanych obecnie, są ze swej natury powtarzalne – dla osiągnięcia sukcesu wymagają wielu dużych badań, trwających przez lata lub dziesiątki lat – dlatego dla badań profilaktycznych HIV niezbędne jest długotrwałe wsparcie społeczności, w których są prowadzone. Page-Shafer i wsp. pisząc o planowaniu skutecznych badań nad stosowaniem tenofowiru w profilaktyce przed-ekspozycyjnej zakażeń HIV wśród kobiet sprzedających usługi seksualne w Kambodży przedstawili pakiet działań profilaktycznych, które spełniają standard minimum:

Najlepszym standardem opieki w profilaktyce HIV, jaki jest obecnie dostępny, jest dostarczenie informacji o przenoszeniu HIV i możliwościach uniknięcia zakażenia, dostarczanie prezerwatyw osobom, które mogą być narażone na zakażenie przez kontakt seksualny i sterylnego sprzętu do iniekcji osobom narażonym na zakażenie poprzez iniekcje [Page-Shafer i wsp., 2005].

Kambodżańskie badania nad tenofowirem zostały wstrzymane w 2004r. przez rząd tego kraju z powodu obaw wyrażanych przez grupy społeczne, dotyczących także standardów profilaktycznych, w których zarzucano badaczom celowe planowanie ograniczenia prewencji w celu osiągnięcia wyższego odsetka zakażeń. Badacze stanowczo zaprzeczali tym oskarżeniom, utrzymując, iż dostarczaliby konsultacji, edukacji profilaktycznej i prezerwatyw dla badanej populacji wykazującej ryzyko zakażenia w kontaktach seksualnych [Page-Shafer i wsp., 2004]. Jakiegokolwiek nauki mogłyby zostać wyniesione z tej niefortunnej sytuacji jedno jest oczywiste: badacze i społeczności powinni wyrażać obawy o jakość pakietów profilaktycznych w badaniach na początku, otwarcie i wspólnie, by uniknąć w przyszłości takich konsekwencji, jakie dotknęły w Kambodży badania dotyczącego tenofowiru. Potrzebujemy badań profilaktycznych i szczepionki przeciwko HIV, ale chcemy tego dokonać jako społeczność globalna zajmująca się standardami profilaktycznymi.

Co jest więc minimalnym pakietem usług profilaktycznych, który powinien być dostarczany osobom przyjmującym narkotyki w iniekcjach, uczestniczących w badaniach? Dowody z dwóch dziesięcioleci badań w tym zakresie są oczywiste: IDU powinny być dostarczone zindywidualizowane konsultacje dotyczące zmniejszania ryzyka, obejmujące zarówno ryzyko związane z iniekcjami, jak i z kontaktami seksualnymi; IDU powinni otrzymywać prezerwatywy dla zapobiegania transmisji seksualnej, a także sterylny sprzęt do iniekcji, dla zmniejszenia ryzyka związanego z używaniem wspólnych igieł i strzykawek. Niektórzy utrzymują, iż istnieje dodatkowy składnik tego podstawowego pakietu: IDU powinni być włączani – jeśli tego chcą, po możliwym do zniesienia okresie oczekiwania, do leczenia uzależnień przy użyciu terapii o udowodnionej skuteczności w profilaktyce HIV, jak terapia podtrzymująca metadonem (ang. methadone maintenance therapy – MMT). Ale to bardzo komplikuje sprawę. Podczas gdy wiedza o zapobieganiu zakażeniom HIV wskutek przyjmowania narkotyków w iniekcjach jest względnie prosta, to polityka dotycząca technologii

profilaktycznych jest złożona i pełna problemów. Stany Zjednoczone utrzymują federalny zakaz sponsorowania programów wymiany igieł i strzykawek, rozszerzają go też na programy międzynarodowe, otrzymujące wsparcie z funduszy federalnych. Wiele krajów stosuje się do przywództwa Stanów Zjednoczonych, co powoduje, iż takie programy są zbyt rzadko stosowanym narzędziem profilaktycznym na świecie. Jednak Stany Zjednoczone nie sprzeciwiają się terapii lekowej i substytucyjnej, a obecnie sponsorują nowe badania profilaktyczne, prowadzone przez HIV Prevention Trials Network (HPTN) Narodowych Instytutów Zdrowia (ang. National Institutes of Health – NIH), które mają ocenić skuteczność preparatu Suboxone⁸ jako narzędzia używanego w profilaktyce HIV wśród osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach. Natomiast Rosja, wiele państw dawnego Związku Radzieckiego i od niedawna Chiny zezwalają na programy wymiany igieł i strzykawek, ale utrzymują zakaz stosowania metadonu i innych sposobów substytucji opiatów [Beyrer, 2003]. Stany Zjednoczone okazały się tak ideologiczne i sztywne w poglądach na wymianę igieł i strzykawek, jak Rosjanie w poglądach na metadon. w tym kontekście dostarczanie minimalnych standardów usług profilaktycznych stało się szybko kwestią praw politycznych i ludzkich, tak jak jest kwestią zdrowia publicznego i bioetyki.

Dlaczego więc nie prowadzić badań profilaktycznych HIV wśród IDU tam, gdzie dostępne są minimalne standardy profilaktyki, w tym wymiana igieł i strzykawek, korzystne środowisko polityczne, leczenie osób uzależnionych na żądanie i gdzie jest ciągle dostatecznie duża populacja osób aktywnie przyjmujących narkotyki w iniekcjach, w której można przeprowadzić badania? Takie standardy można by spełnić w Australii lub w Wielkiej Brytanii, w Brazylii lub nawet w niektórych stanach w obrębie USA, w których wymiana igieł i strzykawek prowadzona jest z użyciem funduszy lokalnych, nie federalnych. Ale w takich miejscach, w których wszystkie te minimalne zasady profilaktyczne są dostępne nie ma dużej częstości zakażeń HIV wśród osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach. HIV szerzy się „wybuchowo” wśród IDU w społecznościach, miastach, krajach i niemal całych regionach, gdzie działania profilaktyczne są obecnie albo niedostępne, albo nie dostosowane do skali zjawiska lub całkowicie zakazane. To zwraca uwagę na prostą prawdę: epidemii HIV wśród IDU w 2005r. można było w dużej mierze uniknąć. Jeśli będziemy mogli użyć pełnych narzędzi służb profilaktycznych tam, gdzie te epidemie występują, będziemy mogli też znacznie zmniejszyć transmisję do poziomu bardzo niskiego, obserwowanego w krajach, w których podjęto działania profilaktyczne na szeroką skalę. Starania Australii, której rząd w 2002r. dokonał 10- letniego przeglądu swoich programów profilaktycznych są najlepiej chyba opisanym przykładem. Australia oszacowała, iż zapobiegła 25 000 przypadków zakażeń HIV, 21 000 przypadków zakażeń HCV, a zainwestowanie około 150 milionów do-

⁸ Zarejestrowany w USA w 2000r. Suboxone zawiera w 1 tabletkę 2 mg (lub 8 mg) buprenorfiny i 0,5 mg (lub 2 mg) naloksonu. Dodatek naloksonu ma na celu zapobieganie kruszeniu tabletek i podawaniu ich w iniekcjach, nie zmienia biodostępności ani działania buprenorfiny stosowanej podjęzykowo. Nalokson absorbowany jest w niewielkim stopniu z jamy ustnej, jednakże gdy tabletkę zostanie pokruszona i wstrzyknięta, wówczas jego działanie dominuje, co może spowodować wystąpienie silnych objawów abstynencyjnych. w tym samym roku zarejestrowano także Subutex, zawierający w jednej tabletkę 2 mg lub 8 mg buprenorfiny (przy. tłum. DRSz).

larów australijskich pozwoliło zaoszczędzić od 2,4 do 7,7 miliardów dolarów dzięki wprowadzeniu na szeroką skalę redukcji szkód [Australia National Council on Drugs, 2002]. Takie podejście zastosowane w innych regionach świata mogłoby ogromnie zmniejszyć skalę i rozmiar obecnej epidemii nawet bez szczepionki przeciwko HIV lub innych nowych technologii. w 2004r. najszybciej rosnące epidemie na świecie dotyczyły dawnego Związku Radzieckiego, Azji Środkowej i Europy Wschodniej, gdzie dominują IDU i brak jest skutecznych technologii profilaktycznych.

Pragmatyzm zmusza nas do uznania, iż nawet gdy dowody naukowe wskazują, że narzędzia zdrowia publicznego działają, może to nie wystarczać do zmiany polityki. Dobrze poinformowani pracownicy Kongresu mówili orędownikom działań profilaktycznych i leczenia osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach w Stanach Zjednoczonych, iż dla niektórych liderów utrzymanie zakazu wymiany igieł i strzykawek stało się punktem honoru, przypominającym bycie „twardym wobec narkotyków” i „twardym wobec przestępstw”. Metadon także stał się takim politycznie ważnym lekiem, szczególnie w Rosji i krajach byłego Związku Radzieckiego, gdzie bardziej owocne może być stworzenie i testowanie akceptowalnych politycznie alternatyw, jak szczepionki, niż tracenie lat lub dekad na domaganie się licencji dla metadonu i/lub rozszerzenia jego stosowania.

Pragmatyzm skłania do argumentowania, że – biorąc pod uwagę restrykcje w prewencji i polityczne realia dla społeczności używających narkotyków (i polityków) – powinny być testowane interwencje mogące potencjalnie wpływać na epidemię HIV na świecie. Z tej perspektywy szczepionka przeciw HIV ma prawdopodobnie mniejszą wagę polityczną, niż dostarczanie leczenia lub cofnięcie zakazu wymiany igieł i strzykawek. Przy czym jedną z potencjalnych zalet Suboxone jest ograniczona zdolność wywoływania euforii jakiegokolwiek rodzaju, dlatego podoba się on bardziej tym, którzy oponują przeciwko metadonowi i buprenorfinie tylko dlatego, że mają pewien potencjał uzależniający. Pragmatyczne podejście powinno kierować badania w stronę nowych strategii profilaktycznych, które mogłyby przełamać polityczne bariery wywołane wcześniejszymi interwencjami. Jeśli zaakceptujemy to pragmatyczne podejście, ciągle będziemy musieli zajmować się pytaniami takimi, jak gdzie prowadzić takie badania i jakie pakiety profilaktyczne dla uczestników powinny one zawierać.

Badania nad profilaktyką a prawa człowieka

Powszechna Deklaracja Praw Człowieka z 1948r. stosuje się tak samo do IDU, jak do innych grup ludzi lub pojedynczych osób. Ludzie nie tracą swoich podstawowych praw dlatego, że przyjmują narkotyki, piją alkohol lub stają się uzależnieni od jednej z wielu uzależniających substancji. Mimo to naruszenia praw człowieka osób przyjmujących narkotyki, w tym dyskryminacja, przemoc państwa, tortury, arbitralne zatrzymania lub pozaprawne

egzekucje, stosowane są często na całym świecie. Może to także wpływać negatywnie na profilaktykę HIV [Wodak, 2004].

Ponieważ badania nad profilaktyką zakażeń HIV powinny być prowadzone tam, gdzie zakażeń HIV jest dostatecznie dużo, by dać odpowiedź na kluczowe pytania, dlatego proponujący badania muszą wyważać ryzyko naruszeń praw człowieka wobec konieczności ich prowadzenia na obszarach szybko rozszerzających się epidemii. w skrajnych sytuacjach jest to względnie łatwe: nikt nie powie, że badania nad szczepionką HIV, prowadzone wśród IDU na autokratycznej Białorusi lub we współpracy z birmańską juntą wojskową zapewnią uczestnikom ochronę praw człowieka. Bardziej skomplikowane jest to w miejscach, w których istnieją reguły prawa, gdzie państwa są sygnatariuszami instrumentów i konwencji dotyczących praw człowieka, ale w których specyficzna sytuacja prawna osób przyjmujących narkotyki jest problematyczna. na przykład Tajlandia osiągnęła znaczny sukces w zapobieganiu dyskryminacji w szkołach i w miejscach pracy ze względu na zakażenie HIV, wprowadziła szeroki dostęp do terapii ARV i generalnie cieszy się uznaniem za humanitarną i skuteczną reakcję na rozprzestrzenianie się HIV [Ainsworth i wsp., 2001]. Ale polityka „Wojny z narkotykami” prowadzona w 2003r. przez premiera Thasin Shinawatra, spowodowała ponad 2 200 pozaprawnych egzekucji i była terrorem dla osób uzależnionych od narkotyków i ich rodzin [Human Rights Watch, 2004].

Jest to także przypadek, w którym choć badacze i ich partnerzy (społeczności, uczestnicy, zespoły klinik i szpitali) generalnie negocjują z ministerstwami zdrowia prowadzenie badań, to rzadko w obrębie ministerstw podnoszone są kwestie naruszania praw. Obecnie, niemal niezmiennie, policja i siły bezpieczeństwa nękają IDU i mogą zniszczyć lub utrudnić regularne i częste wizyty, o których dokonywanie uczestnicy badań profilaktycznych są proszeni. i tak jak w przypadku nękania miejsc wymiany igieł i strzykawek przez policję jest to ten rodzaj nadużyć, który może budzić największe obawy uczestników badań. Niestety w wielu miejscach urzędnicy i pracownicy służby zdrowia mają znacznie mniejszy wpływ na siły bezpieczeństwa i policję kryminalną, niż ministerstwa spraw wewnętrznych i sprawiedliwości.

Synergia badań i rzecznictwa: „Skillful Means”

Oczywiście badacze i rzecznicy potrzebują bardziej skutecznych narzędzi profilaktyki zakażeń HIV i HCV dla osób przyjmujących narkotyki. a świat potrzebuje szczepionki, która zapobiega zakażeniu po ekspozycji seksualnej i parenteralnej. Te cele mogą być osiągnięte tylko przez badania naukowo i etycznie bezpieczne. Obecny konflikt między badaczami a osobami przyjmującymi narkotyki może zagrozić temu przedsięwzięciu. IDU i ich rzecznicy mają absolutne prawo domagać się dostępności najwyższych standardów profilaktyki dla uczestników badań. Ale także te starania rzeczników, lub przynajmniej sposób ich pro-

wadzenia może podkopać cel – tworzenie i testowanie większej ilości i lepszych narzędzi profilaktyki.

Rzecznicy osób przyjmujących narkotyki rzadko mają tyle siły, by powstrzymać rządy przed wprowadzaniem błędnej polityki (np. niemożność obalenia zakazu wymiany igieł i strzykawek zarówno podczas administracji Clintona, jak i Busha oraz sztywność Rosji wobec substytucji opiatów), ale mogą zatrzymać badania. Dzieje się tak dlatego, że badania naukowe są całkowicie uzależnione od dobrowolnego uczestnictwa, a społeczności mają realną siłę wyrażaną poprzez ciała doradcze i inne mechanizmy odgrywające rolę w przedsięwzięciach badawczych. Choć badacze w porównaniu z osobami przyjmującymi narkotyki wydają się silni, to jednak podejmowanie badań profilaktycznych jest kwestią niezwykle delikatną: fundusze są niewielkie, oceny etyczne i ludzkie bardzo głębokie, a wsparcie społeczności naukowej dla badań IDU jest w najlepszym razie niewielkie. Badacze działający w tym obszarze muszą podejmować duże wysiłki by przekonać swoich kolegów i sponsorów, że badania dotyczące IDU są dla nauki ważne i logistycznie wykonalne, są także bardzo wrażliwi na oskarżenia, iż ich dzieło nie jest wspierane właśnie przez te społeczności, którym ma służyć. Przy ograniczonych środkach na prowadzenie badań profilaktycznych i istnieniu celów bardziej atrakcyjnych politycznie, jak badania nad zapobieganiem przenoszeniu zakażenia z matki na dziecko i nad mikrobicydami – jako kontrolowanej przez kobiety metody zapobiegania zakażeniom – badania wśród IDU są łatwo marginalizowane.

Jakie jest wyjście? Istnieje niezliczona ilość związków i sojuszy między badaczami i rzecznikami osób przyjmujących narkotyki – w obu tych światach jest wielu ludzi mających serca. Ludzi mających dobre intencje przybywa po obu stronach tej debaty. Potencjalnie użyteczne podejście, nazywane „zręcznym sposobem” (ang. „Skillful Means”) wywodzi się z nauk Buddy. „Zręczny sposób” odnosi się do używania całej inteligencji, umiejętności i współczucia do osiągnięcia wspólnego celu (końca epidemii AIDS) w sposób unikający otwartych, destrukcyjnych konfrontacji i rozpalania konfliktów politycznych, które mogłyby zatrzymać postęp. „Zręczny sposób” jest strategicznym myśleniem i tworzeniem sojuszy, wymagającym przemyślnego zrozumienia interesów przeciwnika. na przykład: bogaty kraj wspiera badania nad prewencją HIV wśród IDU w kraju biednym. Sponsor sprzeciwia się wymianie igieł i strzykawek, odmawia płacenia za nie, sprzeciwia się nawet konsultacjom dotyczącym bezpiecznych praktyk związanych z iniekcjami dla uczestników badań. Społeczność IDU i ich sprzymierzeńcy upierają się, że igły i strzykawki są częścią standardu międzynarodowego i muszą być dostarczane. Podejście nazwane „zręcznym sposobem” doprowadza do spotkania badaczy i społeczności, oczywiście nieformalnego, w celu wypracowania sposobu rozwiązania problemu i uspokojenia sponsora, iż żaden z jego dolarów nie zostanie wydany na wspieranie wymiany igieł i strzykawek, a żaden z uczestników badań na jakimkolwiek ich etapie nie otrzyma ani konsultacji, ani bezpiecznego sprzętu do iniekcji podczas wizyt kontrolnych. w jaki sposób? Badacze i społeczność IDU mogą działać wspólnie i szukać osobnych funduszy na programy wymiany igieł i strzykawek, które będą działać w tych samych miejscach, w których przeprowadzane będzie badanie. Reprezentanci społeczności

5. Doświadczenia polskie

Typowy heroinista jest osobą na ogół łagodną, złapaną w pułapkę chemicznego zniewolenia, wdzięczną za każdy przejaw zrozumienia i za skuteczne leczenie.

Vincent P. Dole

Krótką historia metadonu

Dorota Rogowska-Szadkowska, Grzegorz Wodowski¹

Metadon jest syntetycznym agonistą receptora opiatowego μ , dostępnym w postaci tabletek lub roztworu (syropu). Po podaniu doustnym najwyższe stężenie w surowicy osiąga po 2 – 6 godzinach, a ze względu na znaczne wiązanie się z białkami (> 90%) utrzymuje długo względnie stałe stężenie we krwi (okres półtrwania od 24 do 36 godzin). Łatwo przekracza barierę krew-mózg, metabolizowany jest w wątrobie, poprzez układ cytochromu P450 [O'Connor i Fiellin, 2000].

Zsyntetyzowano go tuż przed wybuchem II Wojny Światowej w Niemczech, w I.G. Farbenindustrie w Hoechst nad Menem, w ramach poszukiwań preparatów przeciwbólowych i przeciwgorączkowych. Preparat nie był stosowany podczas wojny, prawdopodobnie dlatego, iż początkowo używano bardzo dużych dawek, powodujących poważne działania uboczne. w USA firma Eli Lilly zaczęła produkować metadon w r. 1947, jako lek przeciwbólowy, nadając mu nazwę dolophine, prawdopodobnie łacińskich słów dolor = ból i fine = koniec. Po II Wojnie metadon był szeroko używany w medycynie jako lek przeciwbólowy i przeciwkaszlowy, a wskazania do jego stosowania obejmowały migrenę, zaburzenia miesiączkowania, bóle porodowe, neuralgię nerwu trójdzielnego, choroby nowotworowe, gruźlicę płuc. w czasie stosowania metadonu obserwowano jednak przypadki zgonów dzieci po podaniu im dużych ilości syropów zawierających lek, a także śmiertelne zatrucia u do-

¹ Dorota Rogowska-Szadkowska, dr n. med., specjalistka chorób zakaźnych, współorganizowała jeden z pierwszych w Polsce oddziałów szpitalnych w Klinice Obserwacyjno-Zakaźnej dla osób żyjących z HIV, którego pacjentami były w większości osoby uzależnione od opiatów, obecnie pracuje w Zakładzie Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Białymstoku.

Grzegorz Wodowski, socjolog i terapeuta, kieruje poradnią Monaru w Krakowie, prowadzi program wymiany igieł i strzykawek wśród osób przyjmujących narkotyki drogą iniekcji.

rosłych. Ze względu na toksyczność i działanie uzależniające jego stosowanie zaczęło się znacznie zmniejszać od połowy lat sześćdziesiątych [Harding-Pink, 1993].

Metadon stosowany w terapii substytucyjnej w USA

Po II Wojnie Światowej uzależnienie od heroiny stało się poważnym problemem w USA, a w latach pięćdziesiątych i sześćdziesiątych XX wieku przybrało rozmiary epidemii, zaś zgony związane z iniekcjami heroiny stały się główną przyczyną śmierci, zaś średnia wieku umierających wynosiła 29 lat [Joseph i Stancliff, 2000]. w następnym dwudziestoleciu nadużywanie heroiny stało się wiodącą przyczyną śmierci osób w wieku między 15 a 35 rokiem życia w Nowym Jorku i w wielu innych miastach USA, rosła liczba zachorowań na wirusowe zapalenia wątroby, a także przestępstw związanych z narkomanią.

Pierwsze próby stosowania metadonu podjęto w USA w 1949r. w szpitalu publicznym w Lexington (Kentucky, USA), gdzie podawano go osobom uzależnionym w zmniejszających się dawkach przez 7 – 10 lub więcej dni, jednak po zakończeniu terapii ponad 90% pacjentów powracało do uzależnienia [Joseph i Stancliff, 2000]. Zainteresowanie preparatem zaczęło ponownie wzrastać w końcu lat sześćdziesiątych XX wieku, kiedy Vincent Dole i Marie Nyswander odkryli, iż w przeciwieństwie do heroiny jest on skuteczny przy podawaniu doustnym, a jego działanie jest znacznie dłuższe [Gearing, 1974]. Pierwsze badania na Uniwersytecie Rockefellera w Nowym Jorku objęły 6 ochotników uzależnionych od heroiny od ponad 8 lat, którzy w następstwie przyjmowania metadonu w dawkach 100 – 180 mg/dobę niemal przestali zażywać nielegalne substancje, nie popadali w konflikty z prawem, a większość z nich mogła podjąć pracę [Joseph i wsp., 2000]. do roku 1971 w USA terapią metadonową objęto 25 000 pacjentów. Jednakże w 1973r. wprowadzono ścisłe regulacje dotyczące preparatu, obowiązujące do dziś. Metadon wpisano na listę narkotyków, a nieliczne istniejące programy terapeutyczne dla osób uzależnionych od opiatów muszą mieć aprobatę FDA (Food and Drug Administration), co znacznie ogranicza dostęp do nich. Poszczególne stany mogą też wprowadzać regulacje dotyczące terapii substytucyjnej metadonem, które często są jeszcze bardziej restrykcyjne, niż federalne [Des Jarlais i wsp., 1995]. Mimo to do 1998r. metadon przyjmowało 179 000 osób, co przy szacunkach, iż w USA heroinę przyjmuje od 500 000 do 1 miliona zapewniało terapię substytucyjną od 18 do 36% osób uzależnionych. Kontrowersje, jakie zawsze towarzyszyły leczeniu metadonem w znacznym stopniu przyczyniły się do tego, że obecnie jest to jedna z najstarszych zbadanych i opisanych procedur medycznych.

Badania skuteczności metadonu wykazały, iż stosowanie go pozwala na:

- ograniczenie przyjmowania nielegalnych narkotyków,
- poprawę stanu zdrowia osób uzależnionych,

- zmniejszenie rozprzestrzeniania się chorób zakaźnych związanych z nielegalnym przyjmowaniem substancji psychoaktywnych, szczególnie HIV, ale także wirusowego zapalenia wątroby typu B i C,
- ograniczenie kryminalnych zachowań związanych z przyjmowaniem narkotyków,
- zmniejszenie liczby zgonów związanych z narkomanią.

Wielokrotnie udowodniono więc, że leczenie metadonem umożliwia uzależnionym od heroiny powrót do społeczeństwa.

W przeprowadzonej w roku 1999 analizie skuteczności programów metadonowych, obejmujących 38 doniesień opublikowanych w literaturze medycznej w latach 1987 – 1998 wykazano, iż metadon zmniejsza częstość dokonywania zarówno ryzykownych iniekcji, jak i ryzykownych zachowań seksualnych, a także zapobiega zakażeniom HIV wśród przyjmujących opiaty w iniekcjach, zaś niezwykle ważna dla ich skuteczności jest jakość programów, a także wielkości stosowanych dawek. Analizy korzyści wykazały, iż każdy dolar wydany na metadon pozwala na zaoszczędzenie 4 – 5 \$\$, które trzeba by wydać na opiekę zdrowotną nad osobami uzależnionymi [nie uwzględniano kosztów leczenia HIV], [Gibson i wsp., 1999].

Właściwie dobrana dawka jest kluczem do skuteczności leczenia substytucyjnego metadonem [m. in. Strain i wsp., 1993]. w jednym z badań prowadzonych w Nowym Jorku wykazano, iż wśród pacjentów otrzymujących dawki zbyt małe dochodziło częściej do zakażeń HIV, niż wśród otrzymujących wyższe dawki [Farrell i wsp., 1994]. Dawki leku powinny być zawsze dobierane indywidualnie, ze względu na różnice w jego metabolizmie, a także różny stopień rozwoju tolerancji na opiaty.

W 2002r. w USA zarejestrowano buprenorfinę w postaci preparatów Subutex (tabletki podjęzykowe zawierające 2 lub 8 mg buprenorfiny) i Suboxone (także tabletki podjęzykowe, zawierające albo 2 mg buprenorfiny i 0,5 mg naloksonu, albo 8 mg buprenorfiny i 2 mg naloksonu – dla zmniejszenia potencjalnej możliwości przyjmowania leku w iniekcjach) do leczenia uzależnień. Przepisy dotyczące metadonu nie uległy zmianie. Prawdopodobnie dlatego, że buprenorfina, w przeciwieństwie do metadonu, nie ma tak silnego działania euforyzującego, co jest łatwiejsze do zaakceptowania przez polityków.

Metadon stosowany w terapii substytucyjnej w Europie

Obecnie wszystkie kraje Unii Europejskiej (z wyjątkiem Cypru) prowadzą leczenie substytucyjne [Malczewski, 2007].

W żadnym kraju nie istnieją struktury obejmujące całe ich powierzchnie, zapewniające terapię substytucyjną wszystkim potrzebującym, istnieją też ogromne różnice w uregulowaniach prawnych dotyczących sposobów wydawania metadonu, kryteriów włączania do terapii, jak też samej filozofii leczenia.

W początkach epidemii AIDS programy metadonowe tworzone tylko dla osób zakażonych HIV. Doświadczenia Austrii pokazały, iż wprawdzie prowadziło to do wzrostu częstości zgłaszania się osób uzależnionych od opiatów na testy w kierunku zakażenia HIV [Loimer i wsp., 1990], ale mogło też prowadzić do celowego zakażenia się HIV dla odniesienia korzyści z leczenia substytucyjnego. w Austrii terapię metadonową wprowadzono pod koniec 1987r., a w 1989r. objęto nim już ponad 84% osób uzależnionych od opiatów, zakażonych HIV [Loimer i wsp., 1990a].

Zakażenie HIV nie jest już na szczęście warunkiem niezbędnym do wejścia w program metadonowy. Często istnieją jednak inne ograniczenia dostępności metadonu. w krajach, w jest stosowany których metadon różne są cele, jakie z jego pomocą mają być osiągnięte: w niektórych dawka metadonu jest stopniowo zmniejszana, a celem jest osiągnięcie całkowitej abstynencji od substancji psychoaktywnych, w innych może on być podawany przez wiele lat, lub w ogóle nie wprowadza się ograniczeń czasowych, a celem terapii jest zaprzestanie przyjmowania środków psychoaktywnych w iniekcjach.

Dla wielu pacjentów abstynencja od wszystkich narkotyków, także od metadonu, nie jest akceptowalnym i/lub osiągalnym celem leczenia, zwłaszcza dla osób pozostających w uzależnieniu przez wiele lat. w niektórych programach substytucyjnych stosowane są zbyt małe dawki metadonu, co nie zapobiega dodatkowemu przyjmowaniu heroiny, gdyż osoba uzależniona doznaje bardzo dokuczliwych objawów odstawienia, a z wcześniejszych doświadczeń wie, że „lekarstwem” usuwającym je niemal natychmiast jest heroina. Publikowane informacje o takich niepowodzeniach przyczyniają się do niechętnego traktowania takich programów przez opinię publiczną i decydentów w wielu krajach. Najlepsze programy pozostają niewidoczne, niewiele wiadomo o osobach, które dzięki przyjmowaniu metadonu powróciły do społeczeństwa, są wykwalifikowanymi pracownikami, nierzadko też szanowanymi obywatelami, gdyż same te osoby nie chcą rozpowszechniania takich informacji [Dole, 1989]. Wielokrotnie wykazywano, iż abstynencja nie jest realnym celem dla wszystkich osób uzależnionych od opiatów. Przedwczesne zakończenie podtrzymującej terapii metadonem wiąże się z dużą częstością powrotów do uzależnienia. w badaniach Stimmele i wsp. wykazano, iż po 6 latach od zakończenia terapii podtrzymującej metadonem 35% spośród 269 pacjentów utrzymywało abstynencję, a 58% powróciło do uzależnienia (8% przebywało w więzieniach). Powrót do uzależnienia następował niezależnie od długości okresu pozostawania w abstynencji – 35% badanych powróciło do narkotyków po 3 lub więcej latach jej trwania [Stimmel i wsp., 1977].

W Europie polityka związana z terapią uzależnień różni się w poszczególnych państwach. i tak na przykład w Holandii spośród 27 000 osób uzależnionych od stosowanych dożylnie środków odurzających w 1996r. ponad 50% przyjmowało stale metadon w ciągu ostatnich 10 lat, a 20% było objętych innymi programami terapeutycznymi [Fischer i wsp., 2000]. Także w Szwajcarii w połowie lat dziewięćdziesiątych około 50% osób uzależnionych od przyjmowanych dożylnie substancji psychoaktywnych objętych było leczeniem substytucyjnym [Fischer i wsp., 2000]. w Niemczech, po burzliwych dyskusjach, zalega-

lizowano stosowanie metadonu w 1987r. Liczba pacjentów, początkowo niska z powodu rygorystycznych kryteriów włączania do programów, wzrosła znacznie od 1990r., osiągając 65 000 w końcu roku 2006 [Michel i wsp., 2007]. Już w połowie lat dziewięćdziesiątych 35 – 55% populacji osób uzależnionych od stosowanych dożylnie środków psychoaktywnych w Niemczech objętych było programami leczenia substytucyjnego [Fischer i wsp., 2000]. W Edynburgu od 60 do 80% osób przyjmujących środki psychoaktywne, w Glasgow od 41 do 73% objęto substytucją metadonową w latach 1998 – 1999 [Weinrich i Stuart, 2000]. W tych krajach metadon może być przepisywany pacjentom przez – odpowiednio przeszkolonych – lekarzy rodzinnych (ogólnych), nie jest konieczne zgłaszanie się co dzień po porcję leku, co umożliwi łatwiejszy powrót do normalnego życia w społeczeństwie. Wymaga to jednak przygotowania i zmotywowania lekarzy ogólnych do pojęcia wyzwania, jakim jest leczenie uzależnionych pacjentów [Gossop i wsp., 1999; Michel i wsp., 2007]. w Szwajcarii wydano podręcznik dla lekarzy prowadzących ambulatoryjnie terapię metadonową, omawiający choroby najczęściej dotyczące osób uzależnionych i sposoby ich leczenia, ułatwiający im opiekę nad tą grupą pacjentów [Broers i wsp., 2005].

Możliwość wypisywania metadonu przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej powoduje, iż zwiększa się jego dostępność, zmniejsza się stygmatyzacja związana z odwiedzaniem programów metadonowych, poprawia możliwość leczenia schorzeń towarzyszących osobom uzależnionym, które z trudem docierają do jakiegokolwiek opieki zdrowotnej [Weinrich i Stuart, 2000]. Choć zdaniem niektórych ekspertów ogranicza to kontrolę państwa nad dystrybucją leku, co może być przyczyną pojawiania się metadonu na czarnym rynku. Pewnym kompromisowym rozwiązaniem wydaje się dystrybucja substytutu poprzez system aptek, jak ma to miejsce na przykład w Wielkiej Brytanii. Takie rozwiązanie jest szczególnie korzystne dla osób, które w innym przypadku musiałyby poświęcać względnie dużo czasu na codzienne docieranie do nieraz bardzo oddalonych od ich miejsca zamieszkania klinik metadonowych.

Metadon w Polsce

W Polsce wprowadzenie metadonu poprzedziła długa, burzliwa dyskusja, w której przeciwnicy podkreślali „niemoralność leczenia uzależnienia od jednego narkotyku drugim narkotykiem”. Moralistom nie przeszkadzało, iż osoby uzależnione zakażały się HIV i HCV, umierały z powodu przedawkowań, przyjmowania narkotyków zanieczyszczonych substancjami szkodliwymi dla zdrowia i życia. w roku 1994 odbyła się w Jadwisinie koło Warszawy Międzynarodowa Konferencja zatytułowana „Program metadonową na tle innych programów rehabilitacyjnych osób uzależnionych w profilaktyce HIV/AIDS”, zorganizowana przez Centrum Diagnostyki i Terapii AIDS, Uniwersytet Stanowy w Nowym Jorku i Biuro Pełnomocnika Ministra Zdrowia ds. Narkomanii. Podczas dyskusji dominowali przeciwnicy terapii substytucji opiatów przy użyciu metadonu.

Pierwszy program metadonowy w Polsce powstał w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie w 1992r. i początkowo miał charakter badania klinicznego, w którym podawano metadon 120 osobom uzależnionym przez 6 miesięcy, a następnie obniżano dawki do całkowitego odstawienia [Wereżyńska-Bolińska, 1994]. w roku 1993, także w Warszawie, w szpitalu im. Nowowiejskiego powstał program dla osób uzależnionych od opiatów, zakażonych HIV, w którym nie było ograniczeń czasu przyjmowania metadonu.

Powstające w tym czasie programy metadonowe miały charakter badawczy, żeby nie powiedzieć eksperymentalny. Dopiero Ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii z 1997r. stworzyła jednoznaczne podstawy prawne do wprowadzenia substytucji lekowej za pomocą metadonu. Artykuł 15 tej ustawy w punkcie 1 wyraźnie stwierdzał, że osoba uzależniona może być leczona zgodnie z programem przewidującym stosowanie leczenia substytucyjnego [Krajewski, 2001].

Konsekwencją nowej ustawy było wydane w 6.09.1999r. rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej regulujące terapię substytucyjną przy użyciu metadonu (Dziennik Ustaw nr 77, poz. 873). Zgodnie z tym rozporządzeniem mogą być nią objęte osoby uzależnione od co najmniej 3 lat, które ukończyły 21 lat (w 2004r. zmieniono rozporządzenie Ministra Zdrowia, dzięki czemu stosowanie metadonu stało się możliwe u osób, które skończyły 18 lat), u których wcześniejsze próby leczenia metodami konwencjonalnymi okazały się nieskuteczne. w czasie terapii prowadzone są – co najmniej raz w miesiącu – badania moczu, a wykazanie w trzech kolejnych lub w 5 próbkach moczu w ciągu 6 miesięcy obecności innych środków odurzających lub substancji psychotropowych stanowi powód do wyłączenia z terapii. w celu uniknięcia ewentualnego uczestnictwa w więcej, niż jednym programie, osoby już uczestniczące wpisywane są do centralnego wykazu osób poddanych leczeniu substytucyjnemu, prowadzonego przez Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie.

Metadon, w postaci roztworu, podawany jest pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę w jednorazowych dawkach dziennych i przyjmowany przez pacjenta w ich obecności. Pacjenci uczestniczący w programie w warunkach ambulatoryjnych powinni być jednocześnie poddawani oddziaływaniu psychoterapeutycznemu i rehabilitacyjnemu w wymiarze co najmniej dwóch godzin tygodniowo, a zakład powinien prowadzić współpracę z ich rodzinami.

Wprowadzenie obowiązku codziennego zgłaszania się po metadon, poza możliwością codziennej kontroli stanu zdrowia, przestrzegania abstynencji i zapobieganiem wydostawania się go na czarny rynek (choć mimo to dostarczany jest na czarny rynek z innych źródeł) stwarza inne problemy. Może utrudniać naukę, pracę zawodową, uniemożliwia wyjazdy na wakacje, ogranicza także dostęp do metadonu wyłącznie do osób, które mieszkają w pobliżu istniejącego programu. w badaniach przeprowadzonych w 2002r. w 11 istniejących wówczas programach wykazano, iż to ograniczenie nie było respektowane, choć w różnym zakresie [Hrabat i wsp., 2002]. 13 maja 2004r. dokonano niewielkiej modyfikacji rozporządzenia Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 128, poz. 1349), zezwalając na wydanie metadonu na okres nie dłuższy od 4 dni osobom, które muszą pozostać w miejscu zamiesz-

kania ze względów zdrowotnych lub z innych uzasadnionych przyczyn, a kiedy pacjent nie może zgłosić się po lek z powodu zdarzeń losowych – na czas nie dłuższy od 2 dni, w sytuacji spełniania łącznie następujących warunków:

- uczestnictwa w programie przez co najmniej 6 miesięcy,
- całkowitego zachowania abstynencji od substancji psychoaktywnych,
- regularnego uczestnictwa w przewidzianych programem zajęciach terapeutycznych,

Wprowadzono też możliwość przyjmowania środka substytucyjnego bez obecności lekarza lub pielęgniarki, na podstawie decyzji podjętej przez kierownika programu, jeśli „czas trwania przemijającej przeszkody uniemożliwiającej osobiste przybycie pacjenta do zakładu jest dłuższy, niż czas, na który wydany został środek substytucyjny” na okres nie przekraczający łącznie 14 dni.

Zakład ubiegający się o zezwolenie na leczenie substytucyjne jako kierownika programu powinien zatrudniać lekarza psychiatrę posiadającego co najmniej 3-miesięczny staż pracy w zakładach opieki zdrowotnej prowadzących leczenie osób uzależnionych. w razie braku możliwości zatrudnienia lekarza psychiatry, programem kierować może lekarz innej specjalności, który powinien posiadać co najmniej dwuletni staż pracy w zakładach opieki zdrowotnej prowadzących leczenie osób uzależnionych. Jeżeli kierownikiem programu nie jest lekarz psychiatra, zakład musi takiego specjalistę zatrudnić. Zakład powinien zatrudniać pielęgniarki i pracowników pomocniczych, tj. pracowników biorących udział w programie nie będących pracownikami medycznymi. Liczba pielęgniarek i pracowników pomocniczych powinna być odpowiednia do liczby pacjentów, przy założeniu, że na 50 pacjentów powinny przypadać co najmniej 2 pielęgniarki i 2 pracowników pomocniczych. Program może być prowadzony, jeśli zakład ubiegający się posiada pomieszczenia odpowiednio przystosowane do:

- wydawania środka substytucyjnego,
- prowadzenia terapii grupowej,
- pracy lekarza, terapeuty i pracownika socjalnego,
- pobierania próbek moczu oraz badania go w kierunku obecności środków substytucyjnych, środków odurzających i substancji psychotropowych,
- przechowywania i przygotowania środków substytucyjnych w sposób uniemożliwiający dostęp osób nieupoważnionych.

Zakład ubiegający się o prowadzenie programu metadonowego powinien zapewniać pacjentom niezbędną podstawową i specjalistyczną opiekę lekarską, a także możliwość hospitalizacji w celu ustalenia dawki środka substytucyjnego oraz leczenia zespołów abstynencyjnych. Takie przepisy dotyczące terapii metadonowej powodują, iż jest ona nie tylko bardzo kosztowna, ale też dostępna dla niewielkiej liczby osób uzależnionych. Konieczność praktycznie codziennego zgłaszania się po dawkę metadonu ogranicza dostęp do leczenia osobom mieszkającym w małych miejscowościach i na wsiach. Utrudnia także powrót do życia w społeczeństwie, utrudniając naukę, pracę, wykonywanie innych zajęć.

Tak sformułowane przepisy utrudniają także hospitalizowanie z różnych powodów zdrowotnych osób uzależnionych od opiatów w placówkach szpitalnych, w których nieprzygotowany zwykle do łagodzenia objawów abstynencyjnych personel ma trudności z utrzymaniem pacjentów nie tylko w abstynencji, ale także w szpitalu przez czas niezbędny do zakończenia leczenia schorzenia, z powodu którego trafili do szpitala. Zmiana rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie leczenia substytucyjnego wprowadziła ustęp mówiący, iż leczenie substytucyjne osoby hospitalizowanej w zakładzie opieki zdrowotnej „jest kontynuowane na podstawie porozumienia zawartego przez kierownika programu z zakładem opieki zdrowotnej, w którym aktualnie przebywa pacjent”. Stanowi to pewien postęp, jednakże przy niewielkiej liczbie programów metadonowych w Polsce nie pomagają osobom uzależnionym, które z powodu miejsca zamieszkania nie mają dostępu do metadonu, a nie są w stanie znieść objawów abstynencyjnych występujących w trakcie hospitalizacji. Jest to szczególnie uciążliwe dla osób uzależnionych, które z powodu zakażenia HIV wymagają długiego leczenia szpitalnego w oddziałach nie dysponujących metadonem i gdzie personel nie zawsze jest przychylnie nastawiony do substytucji. Nierzadko prowadzi to do prób przemytu narkotyków na teren szpitala, a jeszcze częściej do rezygnacji pacjentów z dalszego pobytu w szpitalu. w badaniach prowadzonych w Vancouver (Kanada) potwierdzono, iż dostępność metadonu na oddziale leczącym osoby uzależnione zmniejsza częstość opuszczania przez nie szpitala wbrew zaleceniom lekarzy [Chan i wsp., 2004].

Na zlecenie Urzędu Miasta Warszawy Instytut Psychiatrii i Neurologii przeprowadził badanie mające na celu ocenę istniejących potrzeb i zasobów. w zależności od przyjętych danych wyjściowych oszacowano, iż terapii substytucyjnej metadonem potrzebuje w Warszawie 1 000 – 2 000 nowych pacjentów. w tym okresie, w 3 programach istniejących na terenie stolicy leczono około 300 pacjentów, przy czym średni czas oczekiwania na wejście do programu wynosiło 60 tygodni – ponad rok [Malczewski, 2007].

W roku 2005, na mocy Ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii (Dz. U. Nr 179, poz. 1485) uprawnienia do prowadzenia leczenia substytucyjnego zostały nadane, po spełnieniu warunków gwarantujących odpowiedni standard świadczeń, niepublicznym zakładom opieki zdrowotnej, co pozwala organizacjom pozarządowym na uruchamianie programów metadonowych.

W 2006r. prowadzono w Polsce 12 programów metadonowych, które objęły terapią około 1 220 pacjentów, w 2007r. powstały 2 nowe programy w Warszawie i 1 we Wrocławiu; celem prowadzonej przez Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii polityki na lata 2006 – 2010 jest objęcie 20% uzależnionych od opiatów leczeniem substytucyjnym [Malczewski, 2007]. Jednak, co podkreślano wielokrotnie, jedną z głównych przeszkód w tworzeniu nowych programów jest niedobór odpowiednio przygotowanego personelu – zarówno lekarzy, jak i pielęgniarek. a ciągle zbyt mało jest osób, które same postarają się poznać problem uzależnień od substancji psychoaktywnych (studia medyczne na ogół nie dostarczają takiej wiedzy) i zająć leczeniem takich osób.

Niepożądane skutki przyjmowania metadonu

Jak wszystkie leki, także metadon nie jest jednak substancją zupełnie bezpieczną. Wspomniano już o przypadkach zgonów, które zdarzały się po II Wojnie Światowej, kiedy metadon był szeroko używany w medycynie. Ale w czasach, kiedy zaczęto go stosować w terapii substytucyjnej uzależnienia od opiatów obserwowano też działania niepożądane. W roku 1992 w Melbourne nastąpiło 10 zgonów, po 2 – 6 dniach od rozpoczęcia terapii metadonem [Drummer i wsp., 1992]. To podkreśla znaczenie rozpoczynania stosowania leku od dawek ulegających powoli zwiększeniu, a także informowanie pacjentów o ryzyku związanym z przyjmowaniem dodatkowo opioidów, benzodiazepin i alkoholu [Latowsky, 2006]. Z kolei w Liverpoolu (Wielka Brytania) zmarło dwoje dzieci, których rodzice pozostawiali na terapii substytucyjnej, a spożycie metadonu przez dzieci było wynikiem niewłaściwego przechowywania go przez rodziców [Molyneux i wsp., 1991]. Jednak inni autorzy podkreślają, iż takie przypadki zdarzają się częściej, kiedy metadon przechowywany jest niewłaściwie w domach pacjentów przyjmujących go z innych powodów, niż terapia substytucyjna [Latowsky, 2006]. Większość osób stosujących ten lek w ramach terapii substytucyjnej zdaje sobie sprawę z potencjalnych niebezpieczeństw mogących wyniknąć z niewłaściwego przechowywania leku w domu, choć przypomnienie o konieczności bezpiecznego dla osób postronnych, zwłaszcza dzieci, jest wskazane przy wydawaniu go do domu na dłuższy okres czasu [Bloor i wsp., 2005].

Dawka metadonu wynosząca 50 – 100 mg może powodować zatrucie zagrażające życiu osób, u których nie rozwinęła się tolerancja na opiaty, zaś 10 mg może być śmiertelne dla małych dzieci. Działania toksyczne metadonu to przede wszystkim depresja układu oddechowego z obrzękiem i/lub zachłystowym zapaleniem płuc [Harding-Pink, 1993]. Niedawno pojawiły się też informacje, iż metadon stosowany w dużych dawkach (powyżej 400 mg/dobę – stosowanych w leczeniu bólu) może powodować wydłużenie odcinka QT w badaniu EKG i powodować torsade de pointes [Kranz i wsp., 2003], co skłoniło niektórych badaczy do apelowania o unikanie stosowania większych dawek [Kranz i wsp., 2006]. Zdaniem innych takie podejście paradoksalnie może prowadzić do częstszego przyjmowania kokainy i dokonywania innych ryzykownych zachowań przez pacjentów przyjmujących metadon, co może przewyższyć ewentualne ryzyko wystąpienia działań ubocznych dotyczących mięśnia sercowego [Byrne, Stilem, 2007]. Torsade de pointes wywołuje najczęściej wiele przyczyn, dlatego lekarz leczący powinien zebrać informacje dotyczące leków przyjmowanych przez pacjenta, przeprowadzić skrining czynników ryzyka mogących się wiązać w wydłużeniu odcinka Q-T, a pacjenci leczeni przewlekłe metadonem powinni być informowani o potencjalnych interakcjach z innymi przyjmowanymi przez nich lekami [Lamont, 2006].

Ostre zatrucie metadonem wywołuje depresję ośrodkowego układu nerwowego (stupor lub śpiączka), depresję układu oddechowego, zwiotczenie mięśni, bradykardię, hipop-

tensję, zaś leczeniem jest wspomaganie oddychania i ewentualnie płukanie żołądka [Bartlett i Gallant, 2004].

Długotrwałe stosowanie metadonu w terapii substytucyjnej powoduje powstanie nadwrażliwości na ból i zwiększenie tolerancji na opioidowe środki przeciwbólowe, na leki uspakajające i euforyczne, przy poza tym niewielkich objawach obocznych, do których należą zaparcia, zwiększenie wagi ciała, zmniejszenie libido i zaburzenia miesiączkowania u kobiet [O'Connor i Fiellin, 2000]. Należy jednak pamiętać, iż część z tych problemów zdrowotnych nie jest dla pacjentów zupełnie nowa, ale towarzyszy osobom uzależnionym przez cały okres stosowania heroiny. Zwiększenie wrażliwości na ból i tolerancji na opioidowe środki przeciwbólowe może przyczyniać się często do niewłaściwego leczenia ostrego bólu pacjentów przewlekłe przyjmujących metadon, gdyż wielu lekarzy uważa, iż stosowanie opioidów w leczeniu bólu może powodować nawrót uzależnienia, depresję układu oddechowego i ośrodkowego układu nerwowego, a zgłaszanie bólu może być manipulacją dla otrzymania opioidów. Wszystkie te uprzedzenia nie mają uzasadnienia, a pacjenci przyjmujący metadon powinni być traktowani poważnie, możliwe jest też właściwe leczenie ostrego bólu przy pomocy leków opioidowych [Alford i wsp., 2006].

Terapia substytucyjna z użyciem metadonu zmniejsza po ponad 1/3 śmiertelność wśród osób przyjmujących opiaty w iniekcjach [Vormfelde i Poser, 2001]. w badaniach prowadzonych przez Pirnay i wsp. wykazano trudności w określeniu roli leków stosowanych w terapii substytucyjnej w przyczynianiu się do śmierci pacjentów, gdyż wiele innych czynników, w tym okoliczności towarzyszące zgonowi, wcześniej przebyte choroby, przyjmowanie równocześnie innych leków, szczególnie opioidów, benzodiazepin, neuroleptyków, alkoholu może powodować śmierć [Pirnay i wsp., 2003].

Podsumowanie

W większości krajów świata metadon wpisany jest na listy zakazanych narkotyków, co utrudnia, a często uniemożliwia stosowanie go w terapii uzależnień od opiatów. Przeciwnicy metadonu uważają, że podawanie go nie jest niczym innym, jak zastępowaniem jednego narkotyku drugim. Być może sytuacja ta ulegnie zmianie, gdyż 30 czerwca 2005 r. Światowa Organizacja Zdrowia wpisała metadon i buprenorfinę na listę leków niezbędnych (WHO List of Essential Medicines).

Mimo wielu lat doświadczeń stosowanie metadonu w terapii substytucyjnej poddawane jest w wielu krajach poważnym ograniczeniom, powodującym niemożność skorzystania z niego wielu ludziom uzależnionym od opiatów.

Dostęp do metadonu umożliwiłby wielu osobom uzależnionym, zakażonym HIV, leczenie antyretrowirusowe, dzięki któremu byłyby w stanie lepiej stosować się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków ARV, co miałyby korzystny wpływ na jakość i długość ich życia. Metadon powinien być też dostępny dla uzależnionych kobiet będących w ciąży.

Gwałtowne odstawienie heroiny, a nawet detoksykacja przeprowadzona w warunkach szpitalnych, mogą być niebezpieczne i spowodować przedwczesny poród. Nawet jeśli do tego nie dojdzie – istnieje nadal poważne ryzyko nawrotu używania heroiny. Leczenie podtrzymujące metadonem jest bezpieczniejszym dla matki i jej dziecka sposobem postępowania najbezpieczniejsze rozwiązanie. Minimalizuje ryzyko sięgania po nielegalną heroinę, której stosowanie może mieć dramatyczne następstwa (przedawkowanie, zakażenie, zatrucie zanieczyszczeniami, itd.), a także daje możliwość stałych kontaktów matki ze służbami medycznymi, co w tym okresie jest szczególnie ważne [Burns i wsp., 2007].

Zaostrzenie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii w Polsce w 2000r., wprowadzające karalność posiadania najmniejszych ilości nielegalnych substancji albo więzieniem, albo skierowaniem na przymusowe leczenie, spowodowało też, iż osoby przyjmujące narkotyki stały się przestępcami na równi z producentami i handlarzami narkotyków. Przyczyniło się także do postrzegania osób uzależnionych przez pracowników służby zdrowia jako przestępców wymagających kar, a nie opieki medycznej.

Więzienia w żadnym kraju świata nie są miejscami wolnymi od narkotyków. Podczas odbywania kary więzienia osoby uzależnione przyjmują narkotyki w iniekcjach, a niezależni wcześniej więźniowie rozpoczynają ich przyjmowanie [Boys i wsp., 2001]. w uchwalonej w lutym 2004r. podczas konferencji dotyczącej HIV/AIDS w więzieniach Europy i Środkowej Azji Deklaracji Dublińskiej także mówi się o tym, iż w więzieniach wielu krajów świata przyjmowane w iniekcjach środki odurzające, a negowanie tego faktu może przyczynić się do rozprzestrzeniania się zakażeń HIV, a także HCV i gruźlicy, często odpornej na leki. Deklaracja podkreśla, iż w wielu krajach transmisja HIV zdarza się w więzieniach, a stosowanie zasady „zero tolerancji” przyczynia się do nasilenia niebezpiecznych praktyk związanych z przyjmowaniem narkotyków w iniekcjach, zwiększających ryzyko zakażeń HIV.

Osadzenie w więzieniu osoby uzależnionej od opiatów pociąga za sobą także inne niebezpieczeństwo. Utrudniony dostęp do narkotyków powodować może utratę istniejącego wcześniej zjawiska tolerancji, co może się przyczynić do większego ryzyka śmierci w następstwie przedawkowania opiatów po wyjściu z więzienia. Bird i Hutchinson w analizie przeprowadzonej pod koniec lat dziewięćdziesiątych XX wieku wykazali, iż śmiertelność wśród osób uzależnionych od opiatów jest siedmiokrotnie większa w ciągu 2 tygodni od opuszczenia więzienia, autorzy szacują też, iż na 200 dorosłych mężczyzn przyjmujących dożylnie środki odurzające 1 z nich umrze z powodu przedawkowania w ciągu 2 tygodni po pobycie w więzieniu trwającym 14 dni lub więcej [Bird i Hutchinson, 2003].

Problem uzależnień nie zniknie, mimo prowadzonej od wielu lat wojny z narkotykami. w interesie całego społeczeństwa jest zmniejszanie szkód związanych z narkomanią, do czego może się przyczynić edukacja studentów medycyny i praktykujących już lekarzy, a także decydentów ustanawiających przepisy i tworzących prawo w zakresie wszystkich kwestii związanych z uzależnieniami.

Leczenie antyretrowirusowe i substytucyjne w polskim systemie penitencjarnym.

Wojciech Rudalski²

W Polsce, jak w wielu innych krajach, ciągle jeszcze idee redukcji szkód muszą walczyć z barierami mentalnymi, jakie tworzone są przez niewiedzę i głęboko zakorzenione mity. Obecność osób uzależnionych, żyjących z HIV i chorych na AIDS w jednostkach penitencjarnych stwarza okazje skierowania do nich oddziaływań zarówno terapeutycznych, jak i redukujących szkody. Mamy na koncie niewątpliwe osiągnięcia, do których należy zaliczyć prowadzenie programowego systemu oddziaływania terapeutycznego, rozwój programów substytucji metadonowej oraz prowadzenie leczenia antyretrowirusowego w jednostkach penitencjarnych. Cieszy fakt, że grono osób zajmujących się w kraju tą tematyką stale rośnie; że dołączają do niego politycy, naukowcy i pasjonaci, także ludzie żyjący z problemem narkotykowym oraz żyjący z wirusem HIV.

Biuro Służby Zdrowia Centralnego Zarządu Służby Więziennej w Warszawie koordynuje oraz sprawuje nadzór nad realizacją zadań wynikających z Krajowego Programu Zapobiegania Zakażeniom HIV, Opieki nad Żyjącymi z HIV i Chorymi na AIDS, mających charakter ciągły. Na plan pierwszy wysuwają się działania ograniczające rozprzestrzenianie się wirusa HIV. Dodatkowo zadbano o podniesienie jakości opieki nad osobami żyjącymi z HIV oraz jakości ich życia. Zadania obejmują profilaktykę zakażeń HIV, zapewnienie szerokiej dostępności do diagnostyki oraz pomoc i wsparcie dla osób żyjących z HIV, chorych na AIDS, ich rodzin i bliskich. Każdej osobie pozbawionej wolności, dopiero przychodzącej do jednostki penitencjarnej lub już w niej przebywającej przez dłuższy czas, proponuje

² Wojciech Rudalski jest lekarzem, funkcjonariuszem Biura Służby Zdrowia Centralnego Zarządu Służby Więziennej, wieloletnim pracownikiem więziennej służby zdrowia; autorem, koordynatorem i realizatorem licznych programów oświatowo – zdrowotnych; współtwórcą programów metadonowych w polskich jednostkach penitencjarnych, autorem wydawnictw oświatowo – zdrowotnych skierowanych do osób pozbawionych wolności, pomysłodawcą, założycielem i przewodniczącym zarządu Oddziału Terenowego w Warszawie Polskiego Towarzystwa Oświaty Zdrowotnej – organizacji pozarządowej działającej wewnątrz Służby Więziennej.

się wykonywanie badań w kierunku HIV, oczywiście z zachowaniem zasad dobrowolności i poufności. Zadanie to jest realizowane zarówno na poziomie ambulatoriów jednostek podstawowych, jak również w szpitalach więziennych. Już w trakcie wstępnych badań lekarskich, informuje się nowoprzybyłych o ryzyku zakażenia HIV, o praktycznych sposobach jego zapobiegania, o ryzykownych zachowaniach i ich następstwach. Problematyka HIV/AIDS jest także poruszana w trakcie rozmów z wychowawcami. Osadzonym, wykorzystując ich, nie istniejącą w warunkach wolnościowych, podatność na wszelkiego rodzaju oddziaływania edukacyjne o charakterze zdrowotnym. Zapewniono stały dostęp do materiałów edukacyjnych związanych z HIV/AIDS, których głównym źródłem było Krajowe Centrum ds. AIDS, organizacje pozarządowe, Oddziały Oświaty Zdrowotnej Stacji Sanitarно-Epidemiologicznych, firmy farmaceutyczne itp. w celu monitorowania zjawisk związanych z HIV/AIDS w jednostkach penitencjarnych, w Biurze Służby Zdrowia CZSW stworzono bazę danych, która jest co miesiąc uaktualniana informacjami przesyłanymi z Okręgowych Inspektoratów Służby Więziennej przy okazji zamawiania leków ARV. od 2006 roku więzienna służba zdrowia funkcjonuje w ogólnopolskim komputerowym systemie dystrybucji leków ARV oraz w bazie danych o osobach leczonych. w Biurze Służby Zdrowia CZSW sukcesywnie w każdym miesiącu wprowadza się wymagane dane do bazy danych Krajowego Centrum ds. AIDS. Personel więziennej służby zdrowia jest ustawicznie szkolony z zakresu najnowszych doniesień o problemach HIV/AIDS, co wpływa na kształtowanie właściwych nawyków w pracy z pacjentami żyjącymi z HIV i chorymi na AIDS. w tym celu w ostatnich trzech latach zorganizowano wiele konferencji naukowych, seminariów i szkoleń dotyczących tej tematyki, np. cykl szkoleń certyfikujących łącznie 200 pielęgniarek na edukatorów problematyki HIV/AIDS, szkolenia specjalistów medycyny pracy – we współpracy z Krajowym Centrum ds. AIDS oraz szkolenia 500 pielęgniarek, lekarzy, strażników i wychowawców w zakresie problematyki HIV/AIDS. Zadania te realizowano razem z Oddziałem Terenowym w Warszawie Polskiego Towarzystwa Oświaty Zdrowotnej, organizacją pozarządową utworzoną przez funkcjonariuszy Służby Więziennej oraz całym szeregiem instytucji, firm i placówek naukowych. Problematykę HIV/AIDS, ze szczególnym naciskiem na profilaktykę, wprowadzono do programów nauczania pracowników i funkcjonariuszy więziennictwa, funkcjonujących w Centralnym Ośrodku Szkolenia Służby Więziennej w Kaliszu. Zapewniono bezpieczeństwo postępowania laboratoryjnego w więziennych pracowniach analitycznych, poprzez kontrole prowadzone przez Regionalne Centra Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa oraz Centralny Ośrodek Badania Jakości w Łodzi. w związku z tym otrzymano stosowne certyfikaty. Stopniowo likwidowano pracownie nie spełniające obowiązujących wymagań. Odpowiedzialnością za bezpieczeństwo postępowania medycznego obarczono ordynatorów i dyrektorów szpitali. Opracowano precyzyjne instrukcje postępowania poekspozycyjnego. Prowadzono również edukację osadzonych ze szczególnym uwzględnieniem młodocianych. Dostarczano im fachową literaturę popularnonaukową, materiały oświatowo-zdrowotne. We współpracy z organizacjami pozarządowymi oraz KC ds. AIDS organizowano programy i konkursy o tematyce HIV / AIDS. w trakcie realiza-

cji „Krajowego Programu Zapobiegania Zakażeniom HIV, Opieki nad Żyjącymi z HIV i Chorymi na AIDS”, przez kolejne lata więziennictwo współpracowało z całym szeregiem instytucji rządowych i pozarządowych w kraju i za granicą, np. ze Światową Organizacją Zdrowia - UNDP, z Krajowym Centrum ds. AIDS, z MONAREM, z Głównym Inspektorem Sanitarnym oraz Stacjami Sanitarно – Epidemiologicznymi wszystkich szczebli, z brytyjską organizacją Cranstoun, z Canadian Legal HIV/AIDS Network itd. Dodatkowo prowadzono monitoring przestrzegania praw skazanych żyjących z HIV i chorych na AIDS, szczególnie przy realizacji specjalistycznych oddziaływań terapeutycznych. w ramach poprawy jakości opieki, wszystkim osobom pozbawionym wolności żyjącym z HIV zapewniono dostęp do zgodnych z obowiązującymi zaleceniami metod profilaktyki AIDS i leczenia antyretrowirusowego oraz leczenia zakażeń oportunistycznych, nowotworów i innych chorób zakaźnych związanych z zakażeniem HIV, na zasadach obowiązujących w cywilnej służbie zdrowia. Osoby wymagające hospitalizacji są kierowane do odpowiednich oddziałów szpitalnych. Pozostali otrzymują leki w warunkach ambulatoryjnych. Wszyscy są pod stałą opieką konsultantów – specjalistów. Poprzez bezpośrednią współpracę z ośrodkami klinicznymi Akademii Medycznych stale uaktualnia się i wprowadza jednolite standardy opieki nad osobami żyjącymi z HIV i chorymi na AIDS. Co rok podpisywane są kolejne umowy z Krajowym Centrum ds. AIDS, dotyczące kontynuacji programu Polityki Zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”, finansowanego z budżetu państwa. Umowa z 2004 roku dotyczyła 120, z 2006 roku 170, a z 2007 roku 320 procedur. na koniec 2007 roku w jednostkach penitencjarnych, w ciągu jednego miesiąca, przebywa średnio 400 osadzonych seropozytywnych; jest wśród nich 195 pacjentów otrzymujących leczenie ARV. w latach 2004 - 2007, w ramach realizacji programu redukcji szkód w odniesieniu do zakażeń HIV, HBV i HCV, organizowano coroczne akcje szczepień przeciwko WZW typu a i B oraz uruchomiono kolejne programy substytucji metadonowej. Obecnie funkcjonują w trzynastu jednostkach penitencjarnych: w Warszawie (3 jednostki), Siedlcach, Krakowie, Poznaniu oraz w 7 jednostkach okręgu lubelskiego. w miarę możliwości osadzonym zapewniano dostęp do prezerwatyw (kupowanych lub pozyskiwanych od służb sanitarnych i innych partnerów). Dla zapewnienia respektowania praw człowieka w odniesieniu do osób żyjących z HIV i chorych na AIDS, informuje się osadzonych o możliwości zgłaszania przypadków łamania prawa do Biura Rzecznika Praw Obywatelskich oraz innych instytucji o podobnym profilu. Tego rodzaju informacje, zawierające stosowne adresy i telefony, są wywieszane na tablicach ogłoszeń w oddziałach mieszkalnych wszystkich jednostek penitencjarnych. w ramach pomocy i wsparcia dla osób żyjących z HIV, chorych na AIDS, ich rodzin i bliskich zorganizowano system poradnictwa psychologicznego i medycznego przed i po wykonanym teście, który jest realizowany przez pion medycyny pracy działający w ramach Służby Więziennej w odniesieniu do pracowników cywilnych i funkcjonariuszy oraz przez psychologów zatrudnionych w jednostkach penitencjarnych w odniesieniu do osób pozbawionych wolności.

Upór, determinacja oraz konsekwentne działania wielu osób wprowadziły polskie więziennictwo do grona krajów, w których leczenie antyretrowirusowe oraz leczenie substytucyjne osób pozbawionych wolności są przedmiotem troski władz. Podobnie jak w innych krajach, również w Polsce, wskaźniki epidemiologiczne dotyczące HIV, WZW typu B i C oraz gruźlicy w jednostkach penitencjarnych są zdecydowanie wyższe niż w społeczeństwie. Mimo wielu wysiłków programy leczenia chorób przenoszonych drogą krwi oraz uzależnień ciągle jeszcze nie są doskonałe. Wymagają stałego nadzoru i bieżących poprawek. Podobnie jak inne tego typu przedsięwzięcia, są tak dobre, jak ich najsłabsze ogniwo, którym w tym wypadku bywa człowiek. Zgodnie z zasadą Benedicta „...natura zawsze bierze stronę ukrytej wady”. Można zatem zaryzykować twierdzenie, że przed nami jeszcze bardzo dużo pracy.

Standardy opieki i rzeczywiste możliwości terapii antyretrowirusowej dla osób uzależnionych od środków psychoaktywnych w Polsce

Grażyna Cholewińska³

Wstęp

Osobom HIV(+) z uzależnieniem od środków psychoaktywnych, terapia ARV dała nadzieję na długie życie. Nastąpiła zmiana w świadomości, że infekcja HIV to jeszcze nie „wyrok śmierci”. Istnieje nadzieja na przeżycie dalszych lat z wirusem HIV, a zatem warto równolegle leczyć się z uzależnienia. Dla pracowników zajmujących się osobami uzależnionymi z HIV/AIDS głównym celem oddziaływania staje się teraz motywowanie chorych do podjęcia walki z wirusem i walki z nałogiem, tak samo jak uświadomienie niektórym, że można żyć dalej we względnym komforcie, jaki daje program metadonowy. Niskie poczucie własnej wartości u narkomana pozbawionego pomocy wiąże się z tworzeniem wypaczonej oceny swojej osoby. Każde niepowodzenie w walce o zdrowie pogłębia poczucie bycia osobą nic nie wartą. Stąd pochodzi niechęć do zajęcia się własnym zdrowiem, niechęć do wykonywania testów, a także brak wiary w powodzenie leczenia zarówno HIV, jak i swojego uzależnienia.

Opieka nad uzależnionym pacjentem HIV(+) powinna mieć charakter interdyscyplinarnej terapii kompleksowej. Zapewnienie wysokiego standardu wymaga od pracowników

³ Grażyna Cholewińska, dr n. med., jest Ordynatorem Oddziału dla Narkomanów z HIV/AIDS w Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie, w którym m. in. prowadzi autorski program substytucji metadonowej, jest także konsultantem medycznym dla osób z HIV/AIDS, osadzonych w aresztach i więzieniach na terenie Warszawskiego Okręgu Penitencjarnego.

profesjonalnej wiedzy i współdziałania na różnych płaszczyznach. Dopiero zapewnienie takiej holistycznej pomocy może spowodować w przyszłości znaczącą redukcję szkód zdrowotnych u pacjentów z HIV/AIDS uzależnionych od dożylnych środków odurzających.

Osoby HIV(+) używające aktywnie substancji odurzających i uzależnione od nich, stanowią grupę najtrudniejszych pacjentów. Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy jest rozbieżność ustalonych algorytmów i procedur medycznych przeznaczonych zarówno dla narkomanów HIV-ujemnych, jak i dla ludzi z HIV/AIDS nie będących w nałogu. w rzeczywistości współwystępowanie HIV i uzależnienia wymaga tworzenia osobnych standardów leczenia i monitorowania infekcji (Tabela 1.).

Zasadniczym celem standardów jest zwiększenie skuteczności ARV wśród IDU. Niemniej ważna jest organizacja warunków, które umożliwiają leczenie ARV, podnoszenie jakości opieki dla IDU z HIV/AIDS, wyznaczanie i ujednoczenie poziomu pracy we wszystkich polskich ośrodkach leczących. Standard taki musi być użyteczny i zapewniać realizację oraz weryfikację.

Standard leczenia ARV dla IDU powinien dotyczyć kwestii:

- medycznych, głównie leczenia HIV/AIDS oraz chorób oportunistycznych
- leczenia uzależnienia od substancji psychoaktywnych
- leczenia zaburzeń psychicznych
- prawnych
- socjalnych
- edukacji zdrowotnej

Dostosowanie się do standardów jest procesem ciągłym i wymaga długiego okresu wdrażania zmian oraz współpracy różnych serwisów (Tabela 2.).

Tabela 1. Standard opieki nad HIV(+) narkomanem w zakresie profilaktyki i leczenia infekcji HIV

Zadania w standardzie	Podmiot wykonawczy
Systematyczne badania przesiewowe w celu wykrywania nowych zakażeń HIV	» ośrodki leczenia uzależnień » programy leczenia substytucyjnego » opieka w ramach POZ » schroniska, noclegownie » zakłady penitencjarne

Umożliwienie osobie HIV(+) włączenie do programu leczenia substytucyjnego	<ul style="list-style-type: none"> » programy metadonowe » programy buprenorfinowe » inne
Nadzór i monitorowanie IDU z HIV/AIDS w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> » kontroli infekcji » profilaktyki i leczenia zak. oportunistycznych » szczepień profilaktycznych 	<ul style="list-style-type: none"> » ośrodki specjalistyczne leczenia HIV
Stworzenie równego dostępu IDU do leczenia ARV - systematyczne monitorowanie leczenia	<ul style="list-style-type: none"> » ośrodki specjalistyczne leczenia HIV » programy leczenia substytucyjnego-
Oddziaływania poprawiające warunki egzystencjalne w celu rozpoczęcia i kontroli terapii ARV <ul style="list-style-type: none"> » współpraca pomiędzy ośrodkami » holistyczny system opieki » wzmacnianie adherencji do leczenia infekcji 	<ul style="list-style-type: none"> » Ośrodki Pomocy Społecznej » organizacje pozarządowe » samorządy » organizacje/stowarzyszenia pacjentów » inne organizacje wspierające

Tabela 2. Współpraca serwisów zajmujących się pacjentem uzależnionym z HIV/AIDS

Obszar współpracy	Zakres oddziaływań
medyczny	<ul style="list-style-type: none"> » diagnozowanie HIV » leczenie HIV/AIDS » leczenia zakażeń oportunistycznych » leczenie chorób związanych z uzależnieniem (HCV, HBV) » leczenia uzależnienia
socjalny	<ul style="list-style-type: none"> » stworzenie warunków, w których pacjent samodzielnie lub z pomocą ma możliwość rozwiązywania swoich problemów egzystencjalnych

psychologiczny i psychoterapeutyczny	<ul style="list-style-type: none"> » motywowanie do rozpoczęcia cART i leczenia nałogu » wzmacnianie adherencji » pomoc w planowaniu i realizowaniu osobistych zmian życiowych i behawioralnych
prawny	» wzmacnianie promocji niektórych dokumentów prawnych, które gwarantują narkomanom dostęp do leczenia
edukacyjny	edukacja pacjentów w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> » zasad przestrzegania reżimów terapeutycznych » konsekwencji przerywania terapii » prokreacji, bezpiecznego seksu » gruźlicy, chorób przenoszonych drogą płciową » edukacja pracowników sprawujących opiekę nad IDU » szkolenie specjalistów HIV w problematyce uzależnień » szkolenie psychiatrów w problematyce HIV/AIDS

Terapia antyretrowirusowa pacjentów uzależnionych

Terapia ARV powinna być wolna od jakichkolwiek uprzedzeń i dyskryminacji. Aby skutecznie ją realizować muszą być spełnione trzy kluczowe uwarunkowania: pacjent powinien rozumieć i wyrażać zainteresowanie leczeniem, lekarz chce leczyć pacjenta uzależnionego i placówka lecząca musi stworzyć warunki do leczenia narkomanów z HIV/AIDS.

Warunkiem rozpoczęcia leczenia infekcji HIV u narkomanów jest stabilna sytuacja życiowa zapewniająca z jednej strony współpracę pacjenta z lekarzem, z drugiej strony stały nadzór nad przestrzeganiem skomplikowanych reżimów terapeutycznych. w warunkach bezdomności, braku samodyscypliny, braku nadzoru pielęgniarstwa – opiekuńczego itd., ta grupa chorych pozostawiona bez pomocy socjalnej nie miałaby nigdy szansy włączenia do programów leczenia.

Tabela 3. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS dotyczące ośrodka leczącego narkomanów z HIV/AIDS podjęte na Konferencji Vistula 2007 (Dębe- Konferencja Naukowo-Szkoleniowa PTN AIDS 2007).

Charakterystyka ośrodka leczącego	Osiągnięcie celu
Profesjonalizm	» szkolenia, warsztaty, konferencje, staże
Przyjazny personel	» obniżenie napięcia, motywowanie do leczenia, wzmacnianie adherencji
Stałe stanowisko w ośrodku	» pracownik socjalny » terapeuta uzależnień » psycholog » lekarz psychiatra
Kontrakt z NFZ	» gwarantujący zapewnienie systemu opieki holistycznej

Stosowanie środków psychoaktywnych nie powinno być powodem opóźnienia terapii ARV w stanach uzasadnionych klinicznie. w pozostałych przypadkach, tylko jednoczesna realizacja dwóch poziomów: leczenie uzależnienia i leczenie ARV, mogą przynieść spodziewane efekty. Większość działań powinna być nastawiona na pomoc w całkowitym zaprzestaniu przyjmowania środków odurzających. w przypadkach uzasadnionych narkoman nie musi wykazać się dłuższym okresem całkowitej abstynencji przed rozpoczęciem ARV, gdyż jest to praktycznie nierealne. Pacjent natomiast musi rozumieć, że przyjmowanie środków psychoaktywnych będzie negatywnie wpływać na prowadzenie terapii antyretrowirusowej. Pacjent sam podejmuje takie rozwiązania, które umożliwią mu utrzymanie się w ARV.

Wybór leków antyretrowirusowych dla IDU

Tabela 4. Rekomendacje PTN AIDS.

Wybór schematu leków ARV dla IDU

1. kryteria rozpoczynania ARV – takie same jak u osób nie uzależnionych
 2. wybór leków – w oparciu o wytyczne ogólne – DHHS, WHO, Euro-Guidelines
 3. przy wyborze leków należy uwzględnić:
 - ryzyko słabszej adherencji
 - schemat najprostszy – najlepiej schematy 1xdziennie
 - interakcje i działania niepożądane, właściwości farmakokinetyczne leków
 - zredukować inne czynniki toksyczne, np. alkohol, heroina, inne leki.
-

Metadon i leki antyretrowirusowe

Programy substytucji lekowej są rozwiązaniem polegającym na zastąpieniu nielegalnego narkotyku (opiatów), przyjmowanego w sposób niekontrolowany, legalną substancją o podobnym, bądź takim samym działaniu farmakologicznym, która podawana jest pacjentowi uzależnionemu pod kontrolą i w dawkach dopasowanych do indywidualnego zapotrzebowania. Główną grupą uzależnionych w takich programach są osoby, które nie chcą lub nie potrafią zrezygnować z używania heroiny. Można ją wówczas zastąpić stosowaniem przewlekłym środka substytucyjnego, np. metadonu, buprenorfiny, kodeiny lub czystej morfiny.

W obecnych czasach metadon znalazł nowe zastosowanie u zakażonych HIV osób głęboko uzależnionych po to, by przeżywając życie „na trzeźwo”, po wyprowadzeniu z ciągu opiatowego, można było nawiązać z nim kontakt i uświadomić mu zagrożenia zdrowotne związane z infekcją HIV. Ten logiczny kontakt pacjenta z lekarzem jest niezmiernie ważny, bo umożliwia zastosowanie leków ARV, poprawę adherencji (podatność do współpracy) i monitorowanie przewlekłej terapii ARV, tak samo jak dalsze leczenie nałogu.

Brak zadowalającej supresji replikacji wirusa HIV często wynika z występowania niekorzystnych interakcji, a także z powodu niezbyt trafnego doboru leków ARV w schematach wielolekowych. Nieumiejętne połączenie leków ARV z metadonem może prowadzić do zmniejszenia ich skuteczności lub nasilenia działań toksycznych.

Metadon, tak jak większość leków ARV, jest metabolizowany w wątrobie przez układ izoenzymów systemu cytochromu P-450 (CYP 450). Ponieważ nienukleozydowe analogi odwrotnej transkryptazy (NNRTI's) oraz inhibitory proteazy (PI's) są także metabolizowane przez te same enzymy, interakcje farmakologiczne są szczególnie często obserwowane wśród pacjentów otrzymujących terapię ARV równocześnie z metadonem. Narkomani mają często zaawansowaną patologię wątroby związaną z zakażeniem HBV, HCV, HDV, niekiedy nałożoną na pierwotne toksyczne uszkodzenie wątroby wywołane czynnikami chemicznymi i heroiną („kompotem”). Liczna grupa otrzymuje dodatkowe leki o działaniu potencjalnie hepatotoksycznym (tuberkulostatyki, leki p/grzybicze, leki psychotropowe itp.). Część narkomanów stale lub okresowo nadużywa alkoholu.

Przyjmuje się, że pacjenci leczeni metadonem wraz z PI's i NNRTI's w podstawowych zestawach przeciwwirusowych, wymagają zwiększenia dawki metadonu z chwilą włączenia ARV, zwłaszcza gdy w zestawach znajdują się newirapina i/lub efawirenz. Spośród leków ARV powinno się dobrać takie, które wykazują najmniej interakcji z pochodnymi opiatowymi. Dlatego konieczna jest obserwacja pacjenta w metadonowym leczeniu substytucyjnym w momencie rozpoczynania oraz po zmianie terapii, w celu wczesnego zauważenia objawów głodu opiatowego, wymagającego zwiększenia dawki stabilizującej metadonu. Często w takich sytuacjach, oprócz wiedzy o interakcjach farmakokinetycznych, potrzebne jest praktyczne doświadczenie w pracy z osobami uzależnionymi. Specjaliści leczenia uzależnień muszą odróżnić obiektywne objawy głodu od typowej dla narkomanów chęci do manipulowania w celu uzyskania większej dawki metadonu.

Terapia bezpośrednio nadzorowana – DOT (directly observed treatment)

Wieloletnie leczenie substytucyjne stanowi bardzo dobrą bazę do zastosowania systemu terapii bezpośrednio nadzorowanej – DOT (Tabela 5.). Osoba uzależniona przyjmuje leki ARV pod kontrolą pracownika medycznego.

Tabela 5. Terapia DOT– zalecenia PTN AIDS.

System terapii bezpośrednio nadzorowanej w Polsce

- » jednolity system DOT we wszystkich ośrodkach leczących HIV oraz określenie dla jakiej grupy pacjentów powinien on być stosowany
 - » określenie zakresu działań i obowiązków pracowników ośrodka leczącego HIV/AIDS
 - » wykorzystanie współpracy z organizacjami pacjentów, wolontariuszami, pracownikami ośrodków leczenia uzależnień, wszystkim służbami pomocniczymi
-

Opieka psychiatryczna. Problemy psychiatryczne u pacjentów uzależnionych z HIV/AIDS

Osoby uzależnione od środków psychoaktywnych i leczone ARV stanowią szczególną grupę pacjentów, ze względu na zaburzenia psychiczne. Problemy psychiczne dotyczą albo chorób sprzed uzależnienia, albo są bezpośrednio zależne od używania substancji odurzających lub mogą być spowodowane stanem somatycznym i działaniem niepożądanym leków ARV. Niekiedy zaburzenia psychiczne maskowane są intoksykacją OUN przez substancje psychoaktywne, a niechęć personelu medycznego do tego typu klienta sprawia, że nawet poważne zaburzenia psychiczne bywają przez długi czas nie zauważone.

Zaleca się ścisłą współpracę lekarzy-specjalistów HIV z konsultantem psychiatrą (Tabela 6.). Szczególnie ważne jest to w przypadku chorych z rozpoznaniem schizofrenii i zaburzeń depresyjnych, gdzie skuteczność leczenia ARV w znacznym stopniu uwarunkowana jest systematycznym zażywaniem neuroleptyków i antydepresantów.

Tabela 6. Konieczność badania psychiatrycznego

Zalecenia dotyczące konsultacji psychiatrycznej u osób uzależnionych leczonych ARV

- » u pacjentów z rozpoznawanym wcześniej zaburzeniem psychicznym
 - » przy nadużywaniu alkoholu
 - » przy próbie wyludzenia leków uspokajających i innych psychotropowych
 - » w sytuacji pojawienia się zmian w zachowaniu
 - » przy przerwaniu terapii metadonowej bez uzasadnionej przyczyny
-

Należy pamiętać, że odstawienie albo zmiana terapii ARV może spowodować zwiększenie lub zmniejszenie zapotrzebowania na metadon.

Opieka terapeutyczna wynikająca z problemów i potrzeb pacjentów uzależnionych

Specyficzna grupa pacjentów uzależnionych i leczonych ARV wymaga zintensyfikowania oddziaływań nie tylko medycznych, ale i psychologicznych i socjalnych, a więc wymaga opieki kompleksowej, tj. holistycznej. Opieka specjalisty-terapeuty uzależnień jest niezbędnym ogniwem pomiędzy działaniami medycznymi związanymi z leczeniem HIV/AIDS, a pracą skierowaną na leczenie uzależnienia. Wsparcie emocjonalne i edukacja, tak samo

jak przygotowanie pacjenta do samodzielnych rozwiązań osobistych problemów, stwarza możliwość:

- utrzymania pacjenta w jak najlepszej kondycji psychicznej
- zwiększenia gotowości do współpracy
- zwiększenia motywacji do zmiany jakości życia

Zależnie od indywidualnych problemów i potrzeb zakażonych, powinno się tworzyć wspólnie z pacjentem plan postępowania, który ma zabezpieczyć jego osobiste potrzeby i przyczynić się do lepszej akceptacji skomplikowanych reżimów leczniczych.

W pracy terapeutycznej istotne są dwa etapy: pierwszy to przygotowanie pacjenta do rozpoczęcia ARV i drugi – wdrażanie i kontynuowanie wieloletniej, trudnej i wymagającej dyscypliny, terapii antyrtrowirusowej (Tabele 7. i 8.).

Tabela 7. Etap i – przygotowanie do terapii ARV.

Problem	Potrzeby	Realizacja
1. Lęk o własne zdrowie i życie	Potrzeba bezpieczeństwa w aspekcie aktualnej sytuacji zdrowotnej	» wsparcie emocjonalne » edukacja » terapia motywacyjna » interwencja kryzysowa
2. Przyjmowanie substancji psychoaktywnych	Zmiana stylu życia wynikającego z używania narkotyków jako punktu wyjścia do leczenia HIV/AIDS Potrzeba wsparcia, informacji	» terapia motywacyjna » edukacja
3. Brak akceptacji zakażenia HIV, choroby AIDS	Nauczenie się nowej jakości życia (ze świadomością bycia osobą chorą). Potrzeba akceptacji	» wsparcie emocjonalne » edukacja Istotne jest umożliwienie kontaktu z osobami HIV(+) mogącymi udzielić wsparcia ; angażowanie do pomocy osób ważnych dla pacjenta

Problem	Potrzeby	Realizacja
4. Krytyczna sytuacja egzystencjalna, wykluczenie społeczne (bezdomyślność, bezrobocie, brak ubezpieczenia zdrowotnego, brak środków finansowych na przeżycie itp.)	Potrzeba bezpieczeństwa w aspekcie unormowania sytuacji społecznej	» pomoc socjalna » wsparcie emocjonalne
5. Obawa przed rozpoczęciem terapii HAART	Potrzeba informacji – wyjaśnienia wszelkich wątpliwości związanych z leczeniem ARV w celu podjęcia świadomej decyzji o rozpoczęciu terapii	» edukacja » wsparcie emocjonalne Istotne jest umożliwienie kontaktu z osobami leczonymi ARV mogącymi udzielić wsparcia; angażowanie do pomocy osób ważnych dla pacjenta

Tabela 8. Etap II - wdrożenie i kontynuowanie terapii ARV

Problem	Potrzeby	Realizacja
6. Wątpliwości dotyczące decyzji o rozpoczęciu terapii, obawa o skuteczność leczenia, lęk o zdrowie i życie, działanie niepożądane leków	Potrzeba bezpieczeństwa w aspekcie aktualnej kondycji psycho-fizycznej, potrzeba informacji.	» edukacja » wsparcie emocjonalne, » interwencja kryzysowa Istotne jest umożliwienie kontaktu z osobami leczonymi ARV mogącymi udzielić wsparcia; angażowanie do pomocy osób ważnych dla pacjenta
7. Konieczność zmiany zestawu leków ARV- wątpliwości co do skuteczności leczenia i jego kontynuacji, lęk o zdrowie o życie	Wzmocnienie decyzji dotyczącej kontynuowania terapii, poczucie bezpieczeństwa, potrzeba informacji Potrzeba wsparcia	» edukacja » wsparcie emocjonalne » interwencja kryzysowa » pomoc socjalna

Opieka socjalna

Pomoc socjalna jest uzupełniającym i bardzo ważnym elementem kompleksowego modelu opieki nad pacjentem z HIV/AIDS uzależnionym od dożylnych środków odurzających. Możliwość realizacji oferty socjalnej podczas hospitalizacji narkomanów z HIV/AIDS wzbudza u pacjenta poczucie bezpieczeństwa i pozwala nawiązać współpracę na płaszczyźnie medycznej i psychologicznej. Stworzenie sprzyjających warunków rozwiązywania problemów życiowych osobie bezdomnej, zakażonej HIV, uzależnionej od narkotyków, procentuje zmianą zachowań; przede wszystkim usamodzielnieniem, odbudowaniem więzi społecznych i rodzinnych, oraz zainteresowaniem własnym zdrowiem, w tym leczeniem antyretrowirusowym.

Ogólnie panująca w społeczeństwie polskim niechęć do narkomanów, potęgowana dodatkowo przez infekcję HIV sprawia, że ta grupa pacjentów praktycznie pozostaje bez pomocy socjalnej. Słabo zorientowani w problemie funkcjonariusze administracji lokalnych i w mniejszym stopniu także organizacje pozarządowych, wyrażają po cichu opinie, że narkomani z HIV/AIDS sami są sobie winni i nie powinni otrzymywać żadnej pomocy socjalnej. Efektem takiego stanowiska jest fakt, że narkomani pozbawieni pomocy, tym bardziej tkwią w świecie ludzi sobie podobnych i nie są leczeni, a tym samym nie ograniczają rozprzestrzeniania się epidemii HIV zdrowej populacji.

Ewaluacja opieki holistycznej i skuteczności ARV w populacji IDU

Konieczna jest ewaluacja efektywności wszystkich działań, w celu oceny skutecznego leczenia przeciwwirusowego u osób uzależnionych od substancji odurzających (tab. 9).

Raporty ewaluacyjne powinny zawierać ocenę działań medycznych i psychospołecznych, a także analizę wskaźników osiągnięcia celu (skuteczność leczenia ARV). Naturalną konsekwencją ewaluacji powinna być możliwość zmiany i/lub modyfikacji systemu opieki. Współczesnym wyzwaniem dla wszystkich ośrodków leczących pacjentów uzależnionych z HIV/AIDS w Polsce, pozostaje systematyczne wdrażanie w życie ustalonych standardów.

Tabela 9. Ewaluacja efektywności opieki holistycznej

Ocena działań	Narzędzia do ewaluacji
Ocena częstości stosowania terapii ARV wśród zakażonych HIV IDU's	» wskaźniki epidemiologiczne » analiza kliniczna » analiza umieralności wśród IDU's leczonych i nie leczonych ARV
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ARV u leczonych IDU	» poziom wirerii HIV » wzrost liczby CD4 » analiza działań niepożądanych – raporty lekarskie » analiza zjawiska przerywania terapii- ankiety » analiza zmiany dawek metadonu – raporty lekarskie
Ocena toksyczności	» liczba hospitalizacji związanych z działaniami niepożądanymi leków » ocena kliniczna i laboratoryjna » liczba zmienianych leków z powodu toksyczności
Ocena zmiany zachowań i zmiany stylu życia	» indywidualne ankiety » skale i testy do oceny jakości życia

Podsumowanie

Uzależnienie od środków psychoaktywnych nie jest wyłącznie wynikiem słabej woli człowieka ani zamierzonej skłonności do samozagłady. Człowieka chorego, uzależnionego od narkotyku nie powinno się pozostawiać bez pomocy. Humanitarny aspekt oferowanej pacjentowi pomocy powinien być nadrzędnym nakazem systemowej opieki nad takimi chorymi. Każdy pacjent z tej oferty weźmie to, co będzie uważał dla siebie za najlepsze. Bezdomność, bezrobocie, brak wykształcenia, brak oparcia ekonomicznego w rodzinie sprawiają, że człowiek przywiązany do narkotyku, z poważnymi schorzeniami, jak AIDS, zakażenie HCV, gruźlica, itd. na pewno nie poradzi sobie sam. Również sam nie zwróci się o pomoc, bo najczęściej nie wie gdzie jej szukać. Takiego potrzebującego powinien umieć znaleźć pracownik socjalny, wychowawca w zakładzie karnym, lekarz podstawowej opieki zdrowotnej, kierownik schroniska, noclegowni itp. Odpowiednie podejście, rozmowa na temat problemów egzystencjalnych często bywa pierwszym krokiem w przełamywaniu nieufności i nawiązaniu współpracy z narkomanem, umożliwiając dalsze oddziaływania medyczne i psychologiczne.

w wyniku oddziaływań psychoterapeutycznych i medycznych, osoba uzależniona w pewnym momencie zaczyna dostrzegać potrzebę uregulowania swoich spraw, także i zdrowotnych. Profesjonalny pracownik powinien umieć zidentyfikować tę fazę i wykorzystać chęć pacjenta do dalszej z nim współpracy.

Osoba uzależniona od narkotyków zakażona HIV w kontakcie z polską służbą zdrowia

Jacek Gąsiorowski⁴

Większość zakażonych HIV w Polsce stanowią osoby przyjmujące narkotyki w iniekcjach. Według danych Państwowego Zakładu Higieny, w czasie całego okresu obserwacji sytuacji epidemiologicznej HIV/AIDS w naszym kraju, co najmniej 49% zakażonych stanowią osoby dożylnie przyjmujące narkotyki. Niestety, dostęp tej grupy pacjentów do leczenia antyretrowirusowego oraz do pozostałych świadczeń służby zdrowia jest znacznie ograniczony. Stanowią oni jedną z najbardziej marginalizowanych w tym zakresie grup społecznych – i to również w naszym kraju, który szczyci się wzorcowym systemowym rozwiązaniem problematyki terapii antyretrowirusowej. Niestety, za sytuację taką nie są odpowiedzialne jakieś niedociągnięcia w pracy systemu na poziomie centralnym (tu wszystko funkcjonuje bardzo dobrze), ale winni jesteśmy my – lekarze chorób zakaźnych – sprawujący bezpośrednią opiekę nad osobami zakażonymi i podejmujący decyzję, kogo leczyć, a kogo nie. Pacjenci zakażeni uzależnieni od narkotyków najczęściej pozostawiani są sami sobie, a służba zdrowia, w wielu przypadkach zdaje się nie zauważać istnienia tej licznej rzeszy pacjentów, lub zauważa, ale wyłącznie w kontekście kłopotów, których mogą oni przysporzyć. Przyczyną tego zjawiska jest często elementarny brak wiedzy w środowiskach medycznych dotyczący zarówno zagadnień związanych z uzależnieniem, jak i sposobów pomocy osobom żyjącym z HIV uzależnionym od narkotyków oraz, niestety, skłonność wielu spośród nas do wystawiania ocen, osądzania pacjentów i dzielenia ich na tych, którzy zasługują na leczenie i na tych, którzy na to nie zasłużyli. Niektórzy a priori zakładają, że nie powinno się leczyć narkomanów, że to niewarte ani ryzyka ani nakładów finansowych. „Przecież oni nie zasłużyli, nie przepracowali w życiu ani jednego dnia”. Odmawianie terapii ratującej życie całej grupie

⁴ dr n. med., lekarz chorób wewnętrznych, specjalista chorób zakaźnych, specjalista terapii uzależnień, adiunkt w Katedrze i Klinice Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Samodzielnej Pracowni Epidemiologii i Terapii Uzależnień Akademii Medycznej we Wrocławiu.

osób jest nie do zaakceptowania z etycznego punktu widzenia. Wielu lekarzom osoby uzależnione od narkotyków mogą wydawać się trudnymi pacjentami – są niesubordynowani, niesolidni, niepunktualni, często źle ubrani, brudni, nie potrafią się dobrze zachować, „źle się komponują” w gabinecie i na oddziale. Często zapominamy, że uzależnienie jest chorobą, a to, że osoby uzależnione znalazły się na marginesie życia zależy często od wielu niezależnych od nich czynników, zarówno indywidualnych, jak i przede wszystkim będących wynikiem patologii w funkcjonowaniu społeczeństwa. Osoby uzależnione, nauczone złymi doświadczeniami, podchodzą do służby zdrowia z dużą dozą nieufności, strachu, często przeradzającego się w agresję (o charakterze nierzadko reakcji obronnej). Nie może to dziwić, zwykle, niestety sami dajemy im do tego powody, traktując ich, jak zło konieczne, jak pacjentów ostatniej kategorii.

Edukacja studentów i lekarzy

Tematyka dotycząca uzależnień traktowana jest na wielu uczelniach medycznych w Polsce marginalnie. Jeżeli jakakolwiek wiedza na ten temat przekazywana jest studentom, to tylko w bardzo okrojonym wymiarze, najczęściej dotyczącym uzależnienia od alkoholu, wciśnięta pomiędzy inne, ważniejsze z punktu widzenia nauczycieli i studentów zagadnienia psychiatryczne. W rezultacie, wielu młodych lekarzy nie ma elementarnej nawet wiedzy na temat uzależnień, nie ma nawet świadomości, że uzależnienie jest chorobą przewlekłą, w wielu swych aspektach, w przebiegu klinicznym i postępowaniu terapeutycznym bardzo podobną do innych, somatycznych (jak np. cukrzyca) schorzeń przewlekłych. Tematyka uzależnień od narkotyków stanowi w Polsce domenę psychiatrii – i na studiach medycznych nauczana jest w ramach psychiatrii. Tymczasem konsekwencje zdrowotne uzależnienia od narkotyków przyjmowanych drogą iniekcji dożylnych to przede wszystkim choroby zakaźne. Student po zakończeniu studiów medycznych zwykle ma małą świadomość związków, jakie istnieją pomiędzy uzależnieniem a chorobami zakaźnymi. Tematyka uzależnień nie jest podejmowana w ramach zajęć z zakresu chorób zakaźnych (a jeżeli nawet jest podejmowana, to najczęściej wyłącznie z prywatnej inicjatywy nauczyciela), tymczasem zagadnienia te są dla studentów znacznie bardziej ciekawe, niż np. cykle życiowe płazińców i obleńców – od zawsze obowiązkowy punkt programu dydaktycznego z zakresu chorób zakaźnych – a o ile bardziej przydatne – zarówno w przyszłej praktyce młodego lekarza, ale również dla kształtowania się jego świadomości i stosunku do ludzi słabszych, społecznie wykluczonych.

W rezultacie lekarze – pozbawieni w czasie studiów wiedzy na temat uzależnień – wyrabiają sobie sami stosunek do narkomanów – oparty na przesądach, wiedzy potocznej i osobistych ograniczeniach (takim silnie zakorzenionym wśród przedstawicieli służby zdrowia mitem, który dla populacji osób uzależnionych od narkotyków czyni wiele zła, jest przekonanie, że uzależnienie jest świadomym wyborem). Odciska się to trudnym do zmiany piętnem na całym dalszym życiu zawodowym lekarzy.

Oddziały zakaźne

Każda osoba uzależniona zakażona HIV trafi kiedyś na oddział zakaźny. Większość oddziałów zakaźnych w Polsce nie jest przygotowana do hospitalizacji osób uzależnionych. Nie chciałbym tu urazić nikogo z kolegów, który pracuje być może na którymś z nielicznych oddziałów spełniających warunki umożliwiające leczenie pacjentów będących w ciągu narkotykowym, dlatego opiszę sytuację, jaka panuje na oddziale, w którym pracuję. Pacjent uzależniony po przejściu przez izbę przyjęć (gdy już zawiodą wszystkie sposoby odesłania pacjenta do innego szpitala i wyczerpane zostaną wszystkie powody potencjalnej odmowy przyjęcia), kładziony jest na zwykłej sali, jednej z kilkunastu, w których leżą inni, tzw. normalni pacjenci (nieuzależnieni). Z chwilą przyjęcia do szpitala osoba uzależniona będąca w ciągu narkotykowym ma do wyboru dwie możliwości: albo poddać się detoksykacji tzw. „na sucho”, albo brać nadal. Niezależnie od tego, które rozwiązanie wybierze, jasnym jest, że nie będzie się zachowywać dobrze budząc niechęć, wrogość lub wywołując strach u personelu i innych pacjentów. Leczenie choroby, która była przyczyną hospitalizacji (np. AIDS) schodzi w tej sytuacji na plan dalszy. na pierwszym planie jest „wojna” z pacjentem. Osoba uzależniona wkrótce po przyjęciu rozwija zespół objawów abstynencyjnych. Wiąże się to dla pacjenta ze znacznym cierpieniem, a zewnętrznie skutkuje niepokojem, pobudzeniem, agresją, „szwendaniem się” po szpitalu, zakłócaniem pracy personelu i spokoju innych pacjentów. Najczęściej takie zachowanie pacjenta interpretujemy nie jako naturalny obraz jego choroby uzależnieniowej, a jako złe zachowanie, złośliwość, wynik zdegenerowania. Zachowuje się tak, bo jest złym, złośliwym, głupim narkomanem. Przecież prosiliśmy go, żeby zachowywał się dobrze. Nie robi tego. Więc go wyrzucimy z oddziału. Niekiedy pacjenci nie są w stanie przetrzymać takiej przymusowej detoksykacji. Więc biorą narkotyki – najczęściej przyniesione z zewnątrz (szpital, jest ważnym miejscem handlu narkotykami. Gdy zjawia się w nim narkoman, natychmiast zjawiają się dilerzy. Znamy przypadki, gdy w szpitalu ponownie brać zaczynały osoby mające za sobą kilkuletnią abstynencję). na przypadki brania narkotyków w czasie hospitalizacji reagujemy również wyrzuceniem pacjenta ze szpitala. Dla wielu kolegów lekarzy niemożliwy do zaakceptowania jest fakt (a przecież jest to elementarna wiedza medyczna), że objawem uzależnienia jest branie narkotyków (podobnie, jak objawem zdekompensowanej marskości wątroby jest wodobrzusze. Dlaczego nie wypisujemy karnie pacjentów z marskością, którzy rozwijają wodobrzusze?). Często w takich sytuacjach słyszymy opinię lekarzy zakaźników, że uzależnienie nie jest naszą sprawą. Niech pacjenta takiego leczą psychiatry, niech go leczy Monar, niech go leczy ktokolwiek... a jak go już wyleczą z tego uzależnienia, to wtedy my chętnie się nim zajmiemy. Nic bardziej błędnego. Tym bardziej jest to smutne, że wielokrotnie opinię taką wyrażają lekarze będący opinion leaders środowiska zakaźniczego. Pacjent uzależniony trafia do nas z powodu zakażenia HIV, zapalenia płuc, gruźlicy, posocznicy itp. Są to schorzenia ostre, które trzeba leczyć natychmiast, bo nieleczone spowodują śmierć chorego. Nie ma czasu na to, aby ktoś inny zajął się wcześniej uzależnieniem, musimy to zrobić my. AIDS nie będzie czekał. Nale-

ży takich pacjentów leczyć, jak każdego chorego zakażone ze schorzeniem współistniejącym (w tym wypadku uzależnieniem), niezależnie od tego, jak dokuczliwe dla nas mogą być objawy tego współistniejącego schorzenia. Taki stosunek niektórych kolegów zakaźników dowodzi też, niestety, krótkowzroczności. w dzisiejszych czasach dożylna narkomania jest głównym źródłem nowych pacjentów – np. z zapaleniem wątroby typu C. Zamykanie się na to źródło nie sprzyja rozwojowi dziedziny medycyny, jaką są choroby zakaźne.

Jaki jest sposób na rozwiązanie opisanych wyżej problemów. Bardzo prosty. Znacznie pomogłaby zwykła reorganizacja oddziału polegająca na wydzieleniu i zamknięciu jego części. Ograniczyłoby to osławione „szwendanie się” narkomanów po całym szpitalu, przypadki kradzieży, a przede wszystkim dostęp narkotyków z zewnątrz (najczęściej jest tak, że pacjenci aktywnie narkotyków nie szukają, są one im po prostu przynoszone). Zupełnie niezrozumiała jest niemożność stosowania na oddziałach zakaźnych metadonu – jeśli nie w celu rozpoczęcia terapii substytucyjnej (programy metadonowe w Polsce zwykle nie mają wolnych miejsc) – to przynajmniej w celu przeprowadzenia detoksykacji pacjenta przy okazji jego hospitalizacji i leczenia choroby zakaźnej. Metadon dostępny jest w Polsce jedynie dla oficjalnie zarejestrowanych długoterminowych programów metadonowych (wtedy jest tańszy), a poza tym w leczeniu bólu (inaczej konfekcjonowany, droższy). Oficjalnie, stosowane metadonu na oddziale chorób zakaźnych w celu złagodzenia objawów abstynencyjnych – co najczęściej jest niezbędnym warunkiem dla utrzymania pacjenta na oddziale i leczenia jego zagrażającej życiu choroby zakaźnej – jest niemożliwe. Metadon przez polskie ustawodawstwo traktowany jest jak szczególnie niebezpieczny środek narkotyczny. Z jednej strony jego stosowanie u narkomanów wymaga uzyskania wielu zezwoleń (lokalny wojewoda, Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii, lokalny inspektor nadzoru farmaceutycznego) oraz stworzenia bardzo rozbudowanej infrastruktury (terapeuci, psycholog, pracownik socjalny, psychiatra, odpowiednio przeszkolone pielęgniarki), a z drugiej strony nielegalnie i za pieniądze przepisywany jest narkomanom przez wielu neurologów, psychiatrów i lekarzy rodzinnych (ta jego postać, która oficjalnie przeznaczona jest do leczenia bólu). na szczęście mamy buprenorfinę, którą możemy stosować na oddziałach chorób zakaźnych (też poza wskazaniami, bo oficjalnie przeznaczona jest do leczenia przeciwbólowego). Są to jednak tabletki po 0,2 i 0,4mg (innych w Polsce nie ma. Producent nie jest zainteresowany ich rejestracją), zastosowanie dawki 7mg wymaga podania pacjentowi 35 lub 17 tabletek.

Poradnia HIV

Leczenie antyretrowirusowe w Polsce opiera się o sieć poradni, do których osoby zakażone HIV zgłaszają się co miesiąc – 3 miesiące lub 6 miesięcy (w zależności od potrzeb i lokalnych uwarunkowań) w celu odbycia wizyty u lekarza chorób zakaźnych, pobrania krwi na badania monitorujące skuteczność leczenia i wydania leków.

Leczenie antyretrowirusowe jest terapią trudną, wymagającą od pacjenta znacznego zaangażowania w celu skrupulatnego przestrzegania reżimu leczenia, w tym, przede wszystkim zaleceń dotyczących dawkowania. Aby terapia antyretrowirusowa była skuteczna, potrzebne jest, by pacjent przyjmował codziennie i o właściwej porze wszystkie zalecone leki. Warunki te, które musi spełnić pacjent zakażony HIV rozpoczynający leczenie antyretrowirusowe są przyczyną odmawiania leczenia osobom uzależnionym. Niektórzy a priori zakładają, że osoba uzależniona nie będzie w stanie sprostać warunkom leczenia antyretrowirusowego, stąd też, aby nie „marnować” leków i nie generować mutantów HIV, lepiej tej terapii nie wdrażać, póki pacjent uzależniony nie stanie się abstynentem. w wielu jeszcze przypadkach wymaga się od osoby uzależnionej udokumentowania przynajmniej sześciomiesięcznej abstynencji przed rozpoczęciem terapii antyretrowirusowej. w niektórych przypadkach jest to oczywiście możliwe i może być uzasadnione. Często jednak pacjent – zwłaszcza w zaawansowanej immunosupresji - może nie dożyć momentu wdrożenia leczenia. Należy podkreślić, że leczenie antyretrowirusowe u osoby uzależnionej jest – owszem - trudne do prowadzenia, ale nie niemożliwe. Najlepsze efekty osiąga się wówczas, gdy leczenie prowadzone jest na zasadzie bezpośrednio podawanej terapii antyretrowirusowej (DART; directly administered antiretroviral therapy). Jest to jedyny możliwy do prowadzenia u osób czynnie uzależnionych od narkotyków modeli prowadzenia terapii antyretrowirusowej. Polega on na bezpośrednio nadzorowanym przyjmowaniu przez pacjenta leków antyretrowirusowych. Pacjent leki przyjmuje codziennie, pod bezpośrednim nadzorem pracownika służby zdrowia (pielęgniarka podaje pacjentowi indywidualną dawkę leków, pacjent połyka leki przy niej). Oczywiście, taki sposób prowadzenia terapii wymaga stworzenia odpowiedniej infrastruktury, zorganizowania pracy ośrodka leczenia, tak, aby możliwe było codzienne zgłaszanie się pacjentów. Dla zmotywowania osób uzależnionych od narkotyków do regularnego, codziennego zgłaszania się p leki, konieczne jest zapewnienie również innych usług dostępnych w placówce, np. możliwości załatwienia spraw socjalnych, możliwości wymiany igieł i strzykawek, możliwości otrzymania metadonu lub innego leku substytucyjnego, czy zwykłej możliwości odpoczynku, zjedzenia ciepłego posiłku, wypicia herbaty, czy umycia się. w chwili obecnej żadna poradnia leczenia antyretrowirusowego w Polsce nie jest przygotowana do prowadzenia terapii antyretrowirusowej w systemie DART. Nawet jednak przy takim prowadzeniu terapii antyretrowirusowej, częste mogą być przypadki przerywania brania leków przez pacjentów, czy przyjmowania ich nieregularnie, co skutkuje nieskutecznością lub niepełną skutecznością leczenia. Stanowi to główny argument przeciwników leczenia antyretrowirusowego u osób uzależnionych. Często wdrażając leczenie antyretrowirusowe u narkomana spotykam się z pytaniem moich przełożonych: „W jakim stopniu ten pacjent gwarantuje współpracę?” Odpowiedź: a skąd ja mam to wiedzieć? Wiem tylko, że jeśli nie zastosujemy u niego tego leczenia, to prawdopodobnie nie będzie nam dane się o tym przekonać. Jedną z głównych zasad terapii antyretrowirusowej jest uznanie faktu, że w niektórych sytuacjach dążenie za wszelką cenę do osiągnięcia celu terapii, jakim jest niewykrywalna wiremia jest postępowaniem niewłaściwym i nierealistycznym (zwłaszcza,

gdy jedyną inną opcją jest niewłączenie leczenia). w przypadku niektórych pacjentów (w skrajnie zaawansowanych stadiach zakażenia, z głębokim uzależnieniem niepoddającym się żadnej terapii, nie mogących sprostać w pełni reżimowi leczenia), osiągnięcie jakiegokolwiek redukcji wirerii HIV i jakiegokolwiek wzrostu liczby limfocytów CD4+ jest efektem ze wszystkich miar pożądanym, lepszym, niż pozostawienie infekcji bez jakiegokolwiek kontroli lekowej.

Programy metadonowe i ośrodki leczenia uzależnień

Idealnym miejsce, w którym możliwe jest prowadzenie terapii antyretrowirusowej w systemie DART są programy metadonowe. Niestety, jest ich w Polsce zbyt mało i nie przyjmują zwykle nowych pacjentów. Tworzenie nowych programów jest zadaniem trudnym, a każda osoba, która podejmie się tego zadania napotka na szereg trudności. Wynika to między innymi z wymogów prawnych zezwalających na stosowanie metadonu wyłącznie w ramach programów, które z uwagi na rozbudowaną infrastrukturę muszą być kosztochłonne. Nie jest możliwe po prostu podanie leku – metadonu – osobie, która go potrzebuje. Trzeba wdrożyć takiego pacjenta w skomplikowany mechanizm programu obwarowany wieloma warunkami, które musi on spełnić. Jeśli nie jest w stanie ich wszystkich spełnić, zostaje pozbawiony leczenia. Wielokrotnie też programy metadonowe przegrywają w Polsce konkurencję z innymi potrzebami zdrowotnymi o środki finansowe z Narodowego Funduszu Zdrowia. Umiejscowione są również często nie w tych miejscach, gdzie mieszkają osoby, które mogłyby z nich skorzystać. Narkomani z małych ośrodków pozbawieni są możliwości leczenia substytucyjnego, bo nikt przecież nie będzie tworzył programu metadonowego dla 5 osób.

W istniejących programach metadonowych i ośrodkach terapii uzależnień prowadzone jest zwykle leczenie antyretrowirusowe. Odbywa to się jednak nie do końca legalnie. Pacjent zakażony HIV leczony substytucyjnie metadonem nie może oficjalnie otrzymać leczenia w poradni metadonowej. Jest ona bowiem placówką lecznictwa psychiatrycznego, a placówki psychiatryczne nie leczą przecież chorób zakaźnych. Leczeniem chorób zakaźnych w Polsce zajmują się oddziały i poradnie chorób zakaźnych. Stąd też pacjent programu metadonowego musi zarejestrować się w poradni zakaźnej, otrzymać tam leki i następnie zdeponować je w poradni metadonowej lub w ośrodku, gdzie wydaje mu się je zgodnie z zasadami DART. na czas wizyty w poradni zakaźnej musi zostać wypisany z ośrodka (!). o ile w przypadku leczenia antyretrowirusowego te nonsensowne regulacje prawne nie stanowią zasadniczego kłopotu, to jednak skutecznie uniemożliwiają one, na przykład, wdrożenie u pacjentów programu metadonowego leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C interferonem i rybawiryną. Terapia taka stanowi domenę oddziału zakaźnego, nie może być prowadzona w placówce lecznictwa psychiatrycznego. a z kolei oddział zakaźny nie może prowadzić leczenia metadonem stanowiącego domenę psychiatrii. Takie regulacje

prawne zakładają możliwość występowania u pacjenta tylko jednej choroby. Współwystępowanie wraz z uzależnieniem kilku innych schorzeń somatycznych nie zostało przewidziane w polskim systemie ochrony zdrowia. Z tego powodu zorganizowanie w Polsce placówki, która oferowałaby pacjentom kompleksowe leczenie, zarówno uzależnienia, jak i innych chorób z tym uzależnieniem współistniejących (z niego wynikających) jest niezwykle trudne, bądź też niemożliwe.

Celem niniejszego tekstu było przybliżenie Czytelnikowi realiów dostępu osób uzależnionych od narkotyków do leczenia antyretrowirusowego w Polsce. na zakończenie warto przypomnieć, bo dla wielu z nas nie jest to jasne, że żaden człowiek nie jest winny swojej choroby, a każdy pacjent, niezależnie od trybu życia, jaki prowadzi winien uzyskać pomoc medyczną zgodną z najnowszymi osiągnięciami nauki. Pomijanie milczeniem osób uzależnionych od narkotyków zakażonych HIV, choć jest łatwe i wygodne, nie powoduje, że grupa ta zniknie, przeciwnie, konsekwencje epidemiologiczne i kliniczne pozostawienia ich bez opieki medycznej będą gorsze od podjęcia próby systemowej opieki nad nimi.

Leczenie metadonem w aptekach.

Marek Beniowski⁵

Aktualna sytuacja dotycząca prowadzenia leczenia metadonem w Polsce jest specyficzna. Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia (Dz.U. nr 128 poz. 1349, 2004), metadon winien być podawany chorym codziennie, z wyjątkiem specyficznych sytuacji i wydawania leku do - maksymalnie - czterech dni. Powoduje to, że pacjenci zmuszeni są do przyjeżdżania kilkanaście - kilkadziesiąt kilometrów po przejściu jednej dawki metadonu. Nawet w restrykcyjnych programach w Stanach Zjednoczonych, pacjenci dostają metadon „na weekend”. a czemu w Polsce musi być inaczej? Musi, gdyż wymyślono, że będą dziesiątki programów w jednym mieście, i że w związku z tym nie będzie żadnego problemu z poruszaniem się środkami komunikacji. Założenie takie było (i jest) nieracjonalne. Nie wiem, skąd się wzięły te cztery dni, nakazujące zgłoszenie się do programu. a czemu nie pięć lub sześć dni? czy tydzień w Polsce jest czterodniowy? a może wydanie metadonu na cztery dni jest groźne lub może dawka leku jest toksyczna?

Badania, jakie przeprowadziłem wraz z pracownikami Poradni Leczenia Uzależnień i Współzależnień w Chorzowie w czerwcu – sierpniu 2007, wśród programów metadonowych w Polsce, wskazały na specyficzną praktykę:

W większości programów metadon wydawany jest codziennie. w czterech programach wydawany jest na 2 dni (poza weekendowe) lub na weekendy. w sześciu jest wydawany na więcej niż dwa dni. w dwóch programach jest wydawany do domu rzadko. (Tabela 1.).

Z Tabeli 2. wynika, że pacjentów leczonych w programach metadonowych w Polsce jest około 1 070. Zakażonych HIV (+) jest 37%, leczonych antyretrowirusowo - 56%. Chorzy są przeciętnie w wieku 37 lat. Tylko w 4 programach są listy oczekujących, w dwóch prowadzi się wymianę igieł i strzykawek.

⁵ Marek Beniowski, dr n. med., specjalista chorób zakaźnych, w 1994 r. zorganizował Ośrodek Diagnostyki i Terapii AIDS w Chorzowie, w 1998 rozpoczął stosowanie metadonu u chorych. Jest Ordynatorem Oddziału Diagnostyki i Terapii AIDS w Szpitalu Specjalistycznym w Chorzowie i adiunktem w Oddziale Klinicznym Chorób Zakaźnych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego.

Oczywiście powyższe dane nie obrazują w pełni sytuacji z terapią substytucyjną w Polsce. Pomimo braku list oczekujących aż trudno uwierzyć, że taki problem istnieje tylko w 4 z 14 programów. Szacunkowe dane dotyczące liczby osób uzależnionych w kraju to od 20 do 40 tys. osób [1]. Dane z Warszawy mówią o ok. 1 000 – 2 000 osób [2]. w związku z tym wydaje się, że wiele uzależnionych osób nie zgłasza się, gdyż nie widzą sensu potwierdzania swojej obecności na liście.

Dodatkowy aspekt problemu to wielkość programów. w Starachowicach i w Zgorzelcu są one małe, ale „pokrywają” zapotrzebowanie na leczenie substytucyjne w pełni. w dużych miastach (Warszawa, Kraków, Wrocław, Chorzów) nadal istnieją kolejki.

Pozwolę sobie zacytować zdanie z publikacji Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie z roku 2006 [2], opisującej sugestie kierowników programów metadonowych w Warszawie:

Powinny być cztery typy (programów substytucyjnych – przyp. aut.):

- niskoprogowy, np. autobus, jak w Amsterdamie,
- wysokoprogowy, z określonym czasem leczenia (np. do roku, po którym następowalaby próba zejścia z dawek aż do abstynencji) i intensywną psychoterapią,
- dla kobiet w ciąży i młodych matek
- przedłużona do 6 miesięcy detoksykacja.

Jest to korzystna opcja, może poza przerywaniem substytucji i uzyskiwaniem abstynencji. Ale daje to możliwość szerszej oferty terapeutycznej dla chorych.

Kolejnym zagadnieniem jest lokalizacja programów metadonowych. Ponownie, małe mają większe szanse na sprawne funkcjonowanie, duże – są bez sensu. Nawet w Warszawie pacjenci muszą jechać do półtorej godziny, by dotrzeć do programu [2]. Pacjenci „z Chorzowa”, to osoby, które dojeżdżają czasem z Bielska, z Częstochowy, czy z Raciborza – jest promień ok. 80km. Oczywiście, nie wszystkich trzeba przyjmować do programu. Ale czy to o to chodzi?

Moim postulatem jest stworzenie systemu wydawania metadonu w aptekach. Taki system przyjął się w wielu krajach Europy, w Australii i w Kanadzie. Dane brytyjskie, kanadyjskie i australijskie wskazują, że istnieje akceptacja takiej formy stosowania leku. Jest on podawany przez farmaceutę jako syrop bądź tabletki i od razu połykany przez chorego. Takie rozwiązanie jest korzystne, gdyż po pewnym czasie nie jest konieczne prowadzenie u chorych psychoterapii, czy leczenia zaburzeń psychicznych w programie. Chorzy przychodziliby po prostu po „swoją” dawkę metadonu.

Zadaję sobie sprawę, że wymagałoby to dyskusji i swoistych regulacji formalno – prawnych, ale byłoby to najlepsze rozwiązanie dla małych ośrodków, w których zawsze jest apteka działająca często w systemie stałodyżurowym, umożliwiającą też niekępujące przyjmowanie metadonu. Apteki są także ośrodkami posiadającymi substancje narkotyczne, co nie powinno kolidować z polskimi przepisami odnośnie zabezpieczenia metadonu.

Program metadonowy w Chorzowie powstał w 1998 roku i niebawem będziemy obchodzili jego dziesięciolecie. Metadon stał się dla wielu chorych jedyną możliwością godnego życia, także dla pacjentów żyjących z wirusem HIV. Metadon to także wyznacznik redukcji szkód – filozofii realizowanej w wielu krajach na rzecz zmniejszenia zagrożeń, które mogą dotyczyć człowieka. Metadon to też podejście holistyczne do problemu osób żyjących z HIV i możliwość zapewnienia kompleksowej opieki dla pacjentów, nierzadko uzależnionych.

Mam nadzieję, że realizacja programów metadonowych w aptekach przyczyni się do lepszych efektów leczenia osób uzależnionych w Polsce.

Tabela 1. Programy metadonowe w Polsce – 2007r.

Miasto	Rok otwar-cia	Liczba pacjent-tów	Pacjenci HIV(+)	Leczeni ARV	Wiek (średnia)	Listy oczeku-jących	NSEP	Wydawanie metadonu do domu	Codziennie
1. Warszawa I	1992	70	20	12	48	0	0	2d; w-d	tak
2. Warszawa II	1993	163 (20 – Siedlce)	46	10	30	0	0	2d; w-d;	tak
3. Starachowice	1994	21	0	0	41	0	0	tak	tylko za łama-nie reguł *
4. Warszawa III	1995	87	87	64	40	0	87/87	2d; w-d	tak
5. Zgorzelec	1998	68	32	10	32	0	6/68	rzadko	tak
6. Chorzów	1998	124	68	38	38	33/1-2 lata	0	2d; w-d;	tak
7. Szczecin	1998	66	30	20	35	0	0	rzadko	tak

Miasto	Rok otwar-cia	Liczba pacjent-ów	Pacjenci HIV(+)	Leczeni ARV	Wiek (średnia)	Listy oczekuj-ących	NSEP	Wydawanie metadonu do domu	Codziennie
8. Lublin	1999	72	34	23	39	0	0	tak	tylko za łama-nie reguł *
9. Kraków	2000	74	24	20	30	8 - 15 pacj. / 6-8 mies.	0	tak	tylko za łama-nie reguł*
10. Poznań	2001	48	4	1	40	0	0	tak	tylko za łama-nie reguł *
11. Więzienia (7 programów)	2004	21	1,55%	-	-	0	nie	-	-
12. Łódź	2005	35	-	-	37	0	0	tak	tak
13. Warszawa IV	2006	102	7	1	35	6 pacj.	0	tak	tak
14. Warszawa V	2006	46	5	4	37	0	0	2d; w-d	tak
15. Wrocław	2007	53	20	10	37	30/5 HIV(+)	0	tak	tylko za łama-nie reguł*

2d – dwa dni

w-d – weekend

tylko za łamanie reguł* – niezgodnie z lokalnymi zaleceniami

87/87 – wszyscy dostają igły i strzykawki

6/68 – 6 z 68 otrzymuje igły i strzykawki

Tabela 2. Pacjenci objęci programami metadonowymi w Polsce.

Liczba pacjentów	Pacjenci HIV(+) (%)	Leczeni ARV (%)	Wiek (średnia)	Listy oczekujących	NSEP	Do domu
1063	389 (37,0%)	217 (56,0%)	37,0	4/14	2/14	w zasadzie wszyscy

Migawka: Robimy skok

Marta Gaszyńska⁶

Byłam, lub jak kto woli jestem narkomanką, pacjentką, metadonowcem... od 8 lat zmagam się w „normalnym życiu” z problemami, takimi jak każdy inny człowiek... i jest mi z tym dobrze. Dzięki metadonowi, dzięki temu, że jestem w programie, odnalazłam radość w byciu członkiem rodziny. Odnalazłam się jako córka, matka, wnuczka.

Dzięki metadonowi, choć nie jest to szczyt moich marzeń, znalazłam pracę, ale również poprzez wymogi kontraktu terapeutycznego o mały włos jej nie straciłam. Wielu z nas znajduje się w podobnej sytuacji. Jest to błędne koło, z którego ciężko się wyrwać, ponieważ trudno pogodzić pracę z uczestnictwem w programie. Codzienne stawianie się po odbiór metadonu i godziny jego wydawania, niemalże uniemożliwiają nam podjęcie pracy. Kierownicy programów, owszem, wychodzą nam naprzeciw, pozwalając odbierać lek dwa razy w tygodniu, lecz pod warunkiem... Problem polega na tym, że aby otrzymać tzw. system/zaliczki, należy przedstawić zaświadczenie o zatrudnieniu, a większość z nas pracuje na „czarno”. Żaden pracodawca nie wyda nam takiego dokumentu. Aby dostać system/zaliczki, trzeba pracować, ale jak podjąć pracę będąc zmuszonym odbierać codziennie substytut, w godzinach, w których powinno się być w pracy? Jest to jeden z większych problemów w warszawskich programach metadonowych, i z tego co wiem, dotyczy on całego kraju. Dodatkowo w społeczeństwie pokutuje obraz brudnego, zaplutego ćpuna, który tylko czeka by kogoś okraść, zarazić, czy Bóg wie co jeszcze złego zrobić. w związku z tym, boimy się przyznać pracodawcom, że jesteśmy uczestnikami programów substytucyjnych i narażać się na szykany, czy wręcz na natychmiastowe zwolnienie.

Wiosną 2007 roku, zebrała się grupa pacjentów metadonowych, którzy postanowili dołączyć do instytucji i osób już walczących, o zwiększenie dostępu do leczenia metadonem, o zwiększenie ilości programów i miejsc w tych nielicznych już istniejących, oraz o obniżenie ich progów, by były lepiej dostosowane do naszych potrzeb. Postanowiliśmy założyć stowarzyszenie pacjentów, by mieć szansę na partnerskie rozmowy z kierownictwem programów, czy też z Narodowym Funduszem Zdrowia. Mamy nadzieję, że dzięki niemu będziemy mogli pomóc osobom, które borykają się z różnymi problemami związanymi z poddaniem się leczeniu, ale również chcemy pomóc zrozumieć społeczeństwu, iż metadon nie jest „darmowym ćpaniem”, a jedynie lekiem, łącznikiem. Pozwala normalnie funkcjonować, żyć, pracować.

Chcemy zwrócić powszechną uwagę, że najmniejszych szans na leczenie substytucyjne nie mają osoby z niewielkich, odległych od dużych aglomeracji miejscowości, z rejonów Polski gdzie programów metadonowych brak zupełnie. Nie mają dostępu do leczenia, ze względu na zamieszkanie w znacznej odległości od punktu dystrybucji metadonu, ze względu na nie-realność codziennego stawianictwa, czy brak środków na wynajem mieszkania w pobliżu

⁶ Wiceprezes Stowarzyszenia JUMP 93, organizacji działającej na rzecz osób leczonych metadonem oraz osób dyskryminowanych z powodu używania narkotyków, współzałożycielka nieistniejącej już, pierwszej w Polsce pacjenckiej organizacji Stowarzyszenia im. Zbyszka Thielego, Nowa Droga, założonej w 1993 roku, przy Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie.

miejsca działania programu. Potrzebujących i chętnych jest wielu, lecz nie ma żadnego zaplecza socjalnego, hostelowego, które by im leczenie umożliwiło.

Pokrewnym problemem, są osoby bezdomne i nieubezpieczone. Większość z nich jest ciężko chora, zakażona wirusem HIV, HCV, z długoletnim stażem narkomańskim i w większości z uzależnieniem krzyżowym. Właśnie te osoby, w pierwszej kolejności, powinny otrzymać możliwość leczenia substytucyjnego. Niestety, w tej chwili z góry są skazane na odmowę, gdyż przyjęta została zła praktyka oraz zła konstrukcja prawa o przeciwdziałaniu narkomanii, narzucająca posiadanie ubezpieczenia zdrowotnego oraz adresu zameldowania jako podstawowego wymogu otrzymania leczenia. Jest to kolejne błędne koło, i następny argument za stworzeniem miejsc hostelowych przy programach metadonowych lub w miastach, gminach, które takie programy są prowadzone.

Mamy świadomość, że najlepszym rozwiązaniem opisanego wyżej problemu, powinna być gruntowna zmiana prawa, która pozwoli dotrzeć leczeniu substytucyjnemu do każdego najbardziej nawet zapadłego miejsca naszego kraju, jeżeli tylko okaże się tam potrzebne.

Kolejną sprawą, którą chcemy się zająć, jest podniesienie naszych kwalifikacji zawodowych oraz wykształcenia. Chcemy umożliwić uczestnikom programów metadonowych podjęcie nauki, różnego rodzaju kursów czy szkoleń. Jest to ważna inicjatywa, gdyż wielu z nas przez narkotyki, ma duże braki w wykształceniu, np. jedynie podstawowe wykształcenie, nie mówiąc już o posiadaniu jakiegokolwiek zawodu.

Wchodząc do leczenia, mamy wielkie oczekiwania i nadzieje na normalne życie. Praca, szkoła, rodzina, odbudowanie zaufania najbliższych, poprawne stosunki z sąsiadami, nadzieja iż zmieni się podejście i postrzeganie nas przez społeczeństwo. Nadzieja, że uczestnictwo w programie, pomoże nam odnaleźć się w nieznanym dla nas, normalnym funkcjonowaniu społecznym. Niestety, programy skupiły się jedynie na wydawaniu metadonu, zapominając o tym, że największym dla nas problemem, jest nieumiejętność radzenia sobie z rzeczywistością, że prócz metadonu, potrzebujemy wsparcia dotyczącego banalnych, codziennych spraw (związanych np. z urzędami czy sądami), zaniedbanych przez nas w okresie brania narkotyków. w pierwszym okresie leczenia, nie potrafimy radzić sobie z wolnym czasem, którego nagle mamy niebezpiecznie dużo. Nie mieliśmy kiedy nauczyć nim gospodarować. Nieumiejętność ta może doprowadzić w sytuacji w której przychodzi rozczarowanie i zniechęcenie, do alkoholizmu, ciężkich depresji, które w rezultacie, często kończą się powrotem do nałogu i dawnego trybu życia.

Alkohol to odrębny problem programów metadonowych. Nagły nadmiar wolnego czasu, pierwsze większe rozczarowania życiem „na trzeźwo” i tym, że stosunek większości społeczeństwa do nas nie zmienił się na miarę naszych oczekiwań. do tego częste problemy finansowo-bytowe. w rezultacie wielogodzinne przesiadywania z towarzystwem metadonowym, w kawiarniach zimą, a latem na ławeczkach w parku, z butelką piwa. Zaczyna się od picia dla kurażu, po to by odnaleźć się w towarzystwie, by było wesoło i fajnie. Towarzystwo staje się treścią życia, ponieważ przez całe lata ćpania odczyliłmy się kontaktów z innymi ludźmi. Szczęście mają ci, którzy potrafią się wyrwać z tego zakłętęgo kręgu. Mają kochającą rodzinę, czyli jakieś zaplecze lub po prostu, znajdą swoją drogę. Pójdą do szkoły, lub dostaną przyzwo-

itą pracę. Zamierzamy organizować przy pomocy pracowników programów, czy też naszego Stowarzyszenia takie zaplecza, które mogłoby przedstawić chętnym kilka różnych propozycji pomocy, czy sposobów spędzania czasu wolnego. Moglibyśmy pomagać szukać odpowiedniej szkoły, czy wręcz organizować szkolenia i kursy uczące zawodu. Wielu z nas ma różnego rodzaju zainteresowania, umiejętności, talenty, które chcemy podtrzymywać i rozwijać, tworząc pracownie: malarskie, rzeźbiarskie, krawieckie, komputerowe czy fotograficzne, kółka zainteresowań, jak np. szachowe czy brydżowe. w planach jest otwarcie sklepiku, w którym moglibyśmy sprzedawać swoje artystyczne wyroby.

Nasze Stowarzyszenie będzie dążyć do przyjęcia i szerokiego zastosowania takich rozwiązań, które pozwolą szefom programów metadonowych tworzyć bardziej funkcjonalne i przyjazne warunki leczenia. Chcemy by programy metadonowe stały się środkiem umożliwiającym nam dojście do celu, a nie celem samym w sobie. Dopóki będzie ich tak mało i dla tak niewielkiej grupy pacjentów, dopóty właśnie metadon będzie celem, a nie to, co poza nim, co jest najważniejsze: normalne życie, rodzina, praca... Mała ilość dostępnych miejsc w programach doprowadziła do tego, iż wielu z nas boi się wyzerowania, gdyż przeraża nas perspektywa wielomiesięcznego, czy nawet, wieloletniego oczekiwania na ponowne wejście do programu, w razie gdyby rzeczywistość nas przerosła i gdybyśmy wrócili do nałogu. Przeraża to nasze rodziny.

W takiej sytuacji znaleźliśmy pewnego rodzaju rozwiązanie. Chcemy stworzyć miejsce, w którym osoby zamierzające wyzerować się z metadonu, mogły spędzić kilka tygodni. Czas ten jest potrzebny na „dojście do siebie” w fizycznym jak i psychicznym tego słowa znaczeniu. Oddziały detoksykacyjne oferują stanowczo niewystarczające 10 dni, po których pacjent zostaje wypisany. Często w ogólnie złej kondycji, z nawracającymi objawami abstynencyjnymi.

Działalność i praca w Stowarzyszeniu daje nam dużo satysfakcji, każdy najdrobniejszy sukces podnosi naszą samoocenę, poczucie wartości i utwierdza w nas poczucie, iż jesteśmy potrzebni. w ciągu wieloletniego brania narkotyków, wyrobiliśmy w sobie mechanizm ucieczki, poddawania się, przy każdym niepowodzeniu. Nasz słomiany zapal z czasów brania, niestety przełożył się, na funkcjonowanie na metadonie. Po pierwszym okresie zachwytu trzeźwością, następuje nagle zderzenie z „realem”, nie tak pięknym i różowym jak w naszych oczekiwaniach. To zderzenie często kończy się nadużywaniem alkoholu czy dobieraniem substancji zabronionych na metadonie. Jedni się temu poddają, nie widząc drogi wyjścia, ale są i tacy, którzy potrafią się wyrwać z odrętwienia.

Stowarzyszenie „JUMP 93”, cotygodniowe spotkania i cele, jakie sobie wyznaczaliśmy, mobilizują nas do pracy nad sobą, a nie tylko na rzecz Stowarzyszenia. Dużym i skutecznym bodźcem, jest sposób postrzegania nas przez ludzi, z którymi się stykamy. Po wielu latach, gdy patrzono na nas z pogardą, odrazą czy wręcz lękiem, nastąpiła diametralna zmiana, zmiana na lepsze. Teraz jesteśmy traktowani partnersko, z pewną dozą szacunku, zaufania i pozytywnym nastawieniem. Dzięki temu, iż okazuje się nam zaufanie, krzepnie w nas poczucie obowiązku, a przede wszystkim podnosi nasza samoocena i poczucie słusznego wyboru drogi. Wydaje się, że im bardziej idziemy do przodu, pomagamy rozwiązywać wspólne problemy, tym bardziej umacniamy siebie i poczucie własnej wartości, które wreszcie po tylu latach zaczyna nabierać kształtu i realnych odniesień.

Mój osobisty komentarz do opracowania Zapewnienie opieki i leczenia zakażenia HIV osobom przyjmującym narkotyki: wnioski płynące z badań i praktyki.

Jan Chrostek Maj⁷

Zagadnienia poruszone w poprzedniej książce pod tytułem „Przełamywanie barier” i w omawianej obecnie, która jest jeszcze bardziej szerokim, udokumentowanym naukowo, opracowaniem - są uniwersalnej natury i nie zawsze jesteśmy w stanie uświadomić sobie ogromu tego problemu w skali globalnej. Ale spostrzeżenia wyniesione z ostatniego 18 Światowego Kongresu Harm Reduction, który odbył się w Warszawie w maju 2007 r. nauczyły mnie, mam nadzieję, trochę pokory. Toteż czuję się zaszczycony, że mogę dodać parę kropelek mojej wiedzy, która wynika z doświadczeń pracy naszego zespołu. Z natury rzeczy uwagi moje wynikają z realnych zadań, jakie przyszło nam wykonywać w aktualnym stanie prawno-organizacyjnym polskiej służby zdrowia, ale dotyczą wspólnych zagadnień związanych z prowadzeniem leczenia substytucyjnego u osób uzależnionych od opiatów i jednocześnie żyjących z HIV, HCV lub TB.

Zacznę od uwag ogólnych - z opracowań dotyczących historii idei wiemy już, po ok. 10 000 lat (!) udokumentowanej cywilizacji, że wszelka segregacja i dyskryminacja kończy się źle. Wątpliwości „ekonometryczne” tematu zamknę, wzorem księdza Józefa Tischnera, w góralskiej opowieści będącej częścią filozofii, tj. nauki o zasadach wszystkiego: „Miałem zaś pikną góralską drewnianą chatę. a tymczasem moja gaździna kiedyś do mnie mówi:

⁷ Jan Chrostek Maj, dr n. med., specjalista medycyny pracy, specjalista psychiatrii, realizator programu metadonowego w Krakowie, kierownik Poradni Leczenia Uzależnień Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Ludwika Rydygiera w Krakowie, (żonaty, 1 dorosłe dziecko, dziadek!, amator turysta i narciarz, „polityk kawiarniany”- amator.)

cosik mi coś dymem śmierdzi w komorze. a ja na to: Zamknijcie dźwierzę od komory, to nie będzie Wom śmierdziało!.” Jak się domyślicie już nie mam tej chaty. Wiemy, że epidemie dotyczą nie tylko chat, ale także pałaców dołów nie omijają...

Jednak, niestety, organizatorzy służby zdrowia stoją przede trudnymi wyborami mniejszego zła i regramentują dostępne środki według uznanych przez siebie zasad, rzadko opartych o obiektywne dane, dlatego takiego typu wydawnictwa jak omawiane mogą pozwolić im wybrać właściwą drogę: jak wydać powierzone im pieniądze przeznaczone na ochronę zdrowia z najlepszym możliwym pożytkiem.

Tymczasem proponuję ustalić kilka definicji: Metadon, buprenorfina i inne leki przeciwbólowe „natury opiatopodobnej” są przeznaczone, między innymi, do nieinwazyjnego zwalczania bólu różnego pochodzenia i objawów mu towarzyszących. Z uwagi na ich właściwości farmakologiczne używane są w trudnych, przewlekłych przypadkach i nie zaleca się ich używania w sytuacji, kiedy mamy nadzieję skutecznie zastosować inne procedury medyczne. Generalnie środki te mają zastosowanie w paliatywnej terapii p/bólowej, która aktualnie jest domeną anestezjologów. Procedury anestezjologiczne spełniają rolę pozornie pomocniczą, ułatwiającą między innymi zasadnicze leczenie, ale przecież są przecież niezbędne! Kto odmówi pomocy anestezjologicznej człowiekowi po urazie, którego doznał po zawinionym przez siebie wypadku komunikacyjnym? Natomiast nie znajduję medycznych podstaw do odmowy pacjentowi zastosowania procedury, która w istotny sposób poprawia jego jakość życia.

Dzięki pracom Dole i Nyswander z lat 60 ubiegłego (!) wieku leki te znalazły zastosowanie w terapii substytucyjnej uzależnienia opiatowego, w którym biologicznie uwarunkowane objawy somatyczne nie mogą zostać trwale usunięte za pomocą aktualnie dostępnych procedur. Niestety cele, jakie obecnie może postawić sobie do zrealizowania psychiatria, są w swojej istocie paliatywne, to znaczy umożliwiające pacjentowi poprawę jakości życia. Z tego wynikają wskazania i zasady w stosowaniu terapii substytucyjnej, która musi być bezwarunkowo ciągła i nie można jej odmówić pacjentowi na żadnym etapie jego życia:

- leczenie pacjenta uzależnionego od opiatów z wszystkich ciężkich chorób w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych tak, aby jego szeroko rozumiany stan psychiczny nie był przeszkodą w stosowaniu zasadniczych procedur,
- bezpieczne przeprowadzenie ciąży i porodu u kobiet uzależnionych od opiatów, z zastosowaniem procedur umożliwiających uniknięcie powikłań wynikających z istoty uzależnienia,
- zastosowanie adekwatnej farmakologii, empatycznej psychoterapii i skutecznej pomocy socjalnej tak, aby poprawić jakość życia pacjentów jest podstawą leczenia psychiatrycznego, a substytucja p/opiatowa stanowi istotną składową tego postępowania.

Generalnie można określić, że procedura podawania doustnego preparatów opiatopodobnych o przedłużonym działaniu musi być powszechną w rozumieniu wymienionych wyżej wskazań i stosowana w większości instytucji służby zdrowia a nie „być przyczepioną” do biurokratycznie tworzonych „programów”. w państwach, które przejęły scentralizowaną ochro-

nę zdrowia po poprzednim systemie politycznym, „służba” zdrowia jest do tej pory objęta finansowaniem przez jednego monopolistycznego ubezpieczyciela. Stosuje on sztywną procedurę leczenia, nie opartą na danych epidemiologicznych, ale na zasadach ustalonych arbitralnie: Gdzie leczenie substytucyjne jest całkowicie zabronione z powodów pseudoideologicznych, tam próbuje się je realizować za pomocą nieformalnych prawnie programów pomocowych, okresowo prowadzonych przez instytucje pozarządowe. w innych krajach w ostateczności tworzy się „eksperymentalne” programy obejmujące niewielką część zagrożonej populacji. Tymczasem niedługo minie 50 lat stosowania substytucji „p/opiatowej” i opisywania doświadczeń zawartych w ogromnym piśmiennictwie naukowym.

Tymczasem zrozumiałym jest zjawisko następujące: im zagrożenie epidemiologiczne jest szersze, tym środki używane do jego zwalczania muszą być bardziej powszechne i proste, aby objąć jak największą populację. Ograniczone działania muszą dać odpowiednio skromne rezultaty. Toteż: *a la guerre comme a la guerre* – na wojnie decyzję powinny być skuteczne. w krajach o wielomilionowych zagrożonych populacjach stosuje się prostą pomoc przedlekarską i obniża bariery dostępności do leczenia, lokując je jak najbliżej potencjalnego pacjenta. Nie jestem kompetentny do oceny tego postępowania, ale nie dziwię się strategicznym decyzjom podjętym na przykład w Hongkongu lub w Iranie.

Pozwolę sobie przedstawić moje skromne doświadczenie z bardzo małego poletka, jakim jest program metadonowy w Krakowie, polskim mieście uniwersyteckim, szczytującym się mianem polskiej stolicy polskiej kultury, które „od zawsze cieszyło się i cieszy nadal” dużym zainteresowaniem zagranicznych turystów, co jak wiadomo stanowi dodatkowe epidemiologiczne zagrożenie.

Pracowałem tam przez 30 lat w regionalnym ośrodku leczenia ostrych zatruc, w Klinice Toksykologii UJ, obejmującym opieką Polskę południową. w tym okresie na tym terenie nie było ostrego zatrucia spowodowanego głównie przez metadon. Aspekty toksykologiczne leku są dobrze znane i zawarte w odpowiednich bazach danych. Aktualnie w Polsce metadon może być przepisywany na przez lekarza w lecznictwie otwartym, do celów przeciwbólowych, w opakowaniach po 20 mg na nie reglamentowane, pełnopłatne recepty. Buprenorfina jest dostępna w tabletkach po 0,4 mg na recepty z wtórnikiem, są one częściowo odpłatne, stosowane ze wskazań przeciwbólowych ustalonych przez lekarza z opieki ambulatoryjnej. Natomiast bezpłatna jest ona tylko do celów onkologicznych. Oddziały szpitalne mogą zniżać te leki na zasadach dotyczących narkotyków według uznanych przez siebie potrzeb. Brak leku nie może więc być podstawą do odmowy leczenia pacjenta stosującego substytucję.

Nadmieniam, że do celów substytucji leki te mogą być używane tylko w ramach programów opisanych w Ustawie o przeciwdziałaniu narkomanii.

W Krakowie od 1 stycznia 2000 r. działa jeden, poza więziennym, program metadonowy, obejmujący na bieżąco od 50 do 80 osób pochodzących głównie z wymienionej wyżej dzielnicy i miasta, lub sporadycznie z 3 sąsiednich województw, ale mieszkających w Krakowie. Program charakteryzuje się przeciętnymi, jak na polskie warunki, barierami dostępno-

ści, jednak na przyjęcie czeka się od 3 do 12 miesięcy. od początku programu przyjęto około 160 osób, które spełniały warunki określone w ustawie o przeciwdziałaniu narkomanii, a jednocześnie - według naszej oceny - nie przedstawiały skrajnej degradacji społecznej, co pozwoliło im sprostać formalnym wymaganiom programu. Program działa według zasad zawartych w aktualnej ustawie o przeciwdziałaniu narkomanii i pracuje w oparciu o wielospecjalistyczny wojewódzki Szpital im Ludwika Rydygiera. Program jest położony w jednej z dalszych dzielnic miasta i jest oddalony o około 5- 8 km od oddziału chorób zakaźnych, zajmującego się leczeniem niedoborów odporności. Koszt komunikacji miejskiej łączącej oba ośrodki wynosi około 0.5 do 1.0 dolara US w jedną stronę. Ale w omawianym okresie zaistniało wiele okoliczności, które uniemożliwiły zalecaną ciągłość opieki substytucyjnej i ARV.

U 49 (30,6%) pacjentów spośród omawianych 160 osób przyjętych do programu stwierdzono obecność HIV, u 64 osób (40%) wykazano infekcję HCV, 3 osoby miały dodatni antygen HBs, a 2 – czynną gruźlicę. Z grupy osób żyjących z HIV w omawianym okresie odeszło z programu 20 osób (40,8%), w tym 6 zmarło (12,2%), a 14 opuściło program na własną prośbę, a raczej zostało zmuszonych do odejścia różnymi okolicznościami, jak aresztowanie lub wyrzucenie z programu za karę wynikłą z niestosowania się do regulaminu programu. Zaznaczam, że regulamin opiera się na założeniach zawartych w Ustawie.... Z osób, które opuściły program tylko 2 osoby utrzymują kontakt z poradnią, lecząc się na własny koszt metadonem lub buprenorfiną. o losach pozostałych 12 osób (o 24,5%), czyli ¼ omawianej grupy! pracownicy ani poradni ani oddziału leczenia niedoborów odporności nic nie wiedzą.

Aktualnie w krakowskim programie leczonych jest 73 osób, z tego 27 (37%) żyje z HIV, u 43 (59%) stwierdzono HCV i u 2 - HBs. w tej grupie 13 osób (18%) zakażonych jest obydwoma wirusami - HIV i HCV. Spośród 27 obecnie leczonych w programie, żyjących z HIV osób 11 (40,7%) nie stosuje terapii ARV, przy czym 4 nie mają aktualnie obowiązujących wskazań klinicznych, a 7 odmawia terapii. Wobec 43 osób o ustalonym zakażeniu HCV stosuje się ogólnodostępną diagnostykę i terapię, jednak żadna nie była leczona interferonem. Przedstawiona ocena epidemiologiczna jest szacunkowa i prawdopodobnie nie oddaje w 100% rzeczywistych warunków epidemiologicznych omawianej grupy.

Wyraźnie widoczna jest pilna potrzeba integracji leczenia p/zakaźnego i konieczność poszerzenia oferty leczenia substytucyjnego, którym objętych jest w Polsce około 1 000 osób. Potrzeby są nieporównanie większe. czy mamy organizować dalsze wysokoprogrowe, bardzo „efektywne” ale nie zawsze efektywne programy? Wnioski pozostawiam do dalszej dyskusji o 4 diabłach siedzących na ostrzu szpilki.....

Migawka: Opowieść wigilijna

Zebrał i opracował: Grzegorz Wodowski⁸

Andrzej opowiada mi tę historię grudniu 2005 roku. Boże Narodzenie, do którego zostało kilka dni chyba sprawia, że mówi ze łzami w oczach. i choć nie jest na głodzie, to i tak co pewien czas robi przerwy, żeby się nie rozplakać. Ma 32 lata, jego rodzice nie żyją, a po tym jak niedawno umarła na raka jego siostra – został zupełnie sam. od paru miesięcy mieszka w noclegowni w Baryczy i czeka na miejsce w programie metadonowym w Szpitalu Rydygiera. Andrzej opowiadał tę historię również innym, rozmawiał z kumplami, którzy też biorą kompot. Nie chce tego więcej robić, bo wszyscy mówią, żeby nie histeryzował, a to co mu się przydarzyło – to “normalka”.

Kaufland

Mam w kieszeni krem VICHY, warty jakieś dwadzieścia sześć złotych. Gdy odchodzę od kasy – dopada mnie dwóch ochroniarzy. Znowu dałem d...! Ile razy będę sobie jeszcze udowadniał, że nie potrafię kraść? Ochroniarze, bez zbędnych ceregieli, prowadzą mnie na zaplecze. Nie są nawet jacyś nieprzyjemni, dlatego próbuję negocjować.

– Panowie, jutro dostaję rentę, przysięgam, że przyjdę i zapłacę za ten krem. a może macie dla mnie jakiejś zajęcie? – chwytam się jak tonący brzytwy – Mogę odmalować ściany tu na zapleczu.

Brzmi to nieporadnie i mało przekonująco. Chyba sam siebie nawet bym nie przekonał.

– Proszę, nie wzywajcie policji.

Wszystko na nic. za chwilę będzie radiowóz.

Ryży

– Kogo my tu widzimy! TRYPEL!

Rozpoznaję jednego z policjantów – ryży facet, który dwa tygodnie temu odbierał mnie z TESCO. Już wiem, że mam przerąbane.

– Ten, co ma TRYPLA, AIDSa i ch... wie co jeszcze. Jakżeście go panowie trzepali? – zwraca się do ochroniarzy – Bez rękawiczek?

– Skąd mogliśmy wiedzieć. – mają przerażone miny.

– No k..., przecież on ma AIDSa! na drugi raz uważajcie!

Ryży patrzy na mnie jak na zdobycz i dalej robi teatr, że niby jest wkurzony, ale czuje, że coś jego w środku cieszy się na mój widok. Nie wiem dokładnie co. i dlatego umieram z przerażenia i trzęsę się cały jak galareta.

– Patrzcie k..., trzęsie się jak galareta.

Długopis

Na komisariacie czekam, aż się mną zajmą. Ryży musi coś pozafatwiać i na wszelki wypadek przykuwa mnie kajdankami do kaloryfera.

⁸ Grzegorz Wodowski, socjolog i terapeuta, kieruje poradnią Monaru w Krakowie, prowadzi program wymiany igieł i strzykawek wśród osób przyjmujących narkotyki drogą iniekcji.

– To po to, żebyś k..., AIDSa po komisariacie nie roznosił!

Po złożeniu wyjaśnień Ryży daje mi protokół z przesłuchania, ażebym go podpisał. Rozglądam się po biurku za czymś do pisania.

– Co nie masz k..., długopisu? No to szukaj kasy – sprzedam ci mój. Też nie masz? – Ryży się wścieka – Słuchaj TRYPLU, mam żonę i dzieci i nie będę k... ryzykował, żeby złapać AIDSa. za dużo mam do stracenia!

Strażnik Miejski zza sąsiedniego biurka (a ja zawsze wychodziłem z przekonania, że oni są najgorsi) oferuje mi swój długopis, ale Ryży wyciąga rękę do otyłego policjanta, którego zdążył już wcześniej za coś wymyślać.

– Gruby, dawaj k... TRYPLOWI długopis. Ty nie masz żony, ani nic do stracenia – wyrokuję. Podpisuję zeznania długopisem Grubego.

Kozetka

Żeby wsadzić mnie na 48 godzin potrzebna jest zgoda lekarza. Wiozą mnie po nią na Łazarza, na pogotowie. Tu okazuje się, że mam wysokie ciśnienie.

– Proszę, niech pan weźmie tę tabletkę pod język i poleży 10 minut na kozetce.

Ryży miota się po korytarzu, jest zielony ze złości. za chwile kończy zmianę, a tu jeszcze trzeba będzie mnie odwieść na dołek.

– Ja cię, k..., poleczę w aucie!

W ramach przeprosin wydaję z siebie jakieś dziwne jęki, a zamiast kozetki czuję pod sobą deskę nabitą gwoździami. To wystarcza, żeby ciśnienie krwi skoczyło mi jeszcze wyżej, co oczywiście wychodzi podczas następnego badania. Proszę lekarza, żeby już mi nie dawał tabletek i nie kazał leżeć, mówię, że czuję się dobrze i że mi się śpieszy.

– Pan chyba jest jakiś pijany. Lekceważy Pan swoje zdrowie.

Dołek

Na „wojewódzkiej” oprócz nas jest jeszcze kilku delikwentów ze swoimi „opiekunami”. Ci pierwsi czekają na zadołowanie, drudzy na koniec zmiany.

Opiekunowie, niczym myśliwi, dzielą się osiągnięciami. Ryży robi to tak, żeby słyszeli go wszyscy, chyba nawet komendant. Ma szczególne powody do dumy:

– Ten TRYPEL to ćpun i złodziej sklepowy. Nie umie kraść i wpada za każdym razem.

Nie wiem, dlaczego Ryży ciągle twierdzi, że mam TRYPLA, ale to chyba po to, żeby wywołać większe wrażenie. Potem wszyscy dookoła dowiadują się, że mam HIVa. Chyba dlatego, że już mniej się denerwuję – dopiero teraz czuję prawdziwe poniżenie i wstyd. Ryży pewnie myśli, że nie powinienem odczuwać wstydu, bo nie należę już do tego samego, co on gatunku. Dla niego jestem jak wściekły pies, który kogoś pogryzł.

Epilog

Ryży: – Ile masz tego HIVa?

– Dowiedziałem się, że jestem zakażony w 2000 roku.

Ryży: – To wiesz, że ci 3 lata życia zostało.

Piśmiennictwo

Wprowadzenie do wydania polskiego

1. Matic S, Lazarus JV, Donoghoe MC (redaktorzy). HIV/AIDS in Europe: Moving from Death Sentence to Chronic Disease Management. Kopenhaga, Regionalne Biuro WHO w Europie, 2006.

Przedmowa

1. WHO. "Cause of antiretroviral treatment status in South-East Asia as of June 2005." Chart presented by WHO, available online at: http://w3.whoasia.org/EN/Section10/Section18/Section2009_9934.htm.
2. Personal communication with Karyn Kaplan, Thai AIDS Treatment Action Group, May 26, 2006.

Wstęp

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. Patrz: Gail Matthews and Gregory Dore w rozdziale “Natural History of HIV and Hepatitis C Coinfection.”
11. Patrz: Phillip du Cros and Adeeba Kamarulzaman w rozdziale “HIV and Tuberculosis Coinfection.”
12. Przegląd ostatnich badań w tym temacie – patrz na przykład: 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. Available at: 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, Peeace 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 unreached: targeting hidden IDU populations with clean needles via known user groups. *Journal of Psychoactive Drugs*. 1992; 24(1): 41–7.

Przestrzeganie zaleceń związanych z przyjmowaniem leków antyretrowirusowych (ang. *adherence*) przez osoby przyjmujące narkotyki, zakażone HIV: znaczenie czynników psychospołecznych i terapii substytucyjnej

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-naive 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. From: 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 immunovirological 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 non-randomized 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 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.

Migawka: Stosowanie heroiny

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* (December,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. From: 17th International Conference on the Reduction of Drug Related Harm. Vancouver, Canada, April 30, 2006.
11. Kashuba ADM. Interactions between heroin and antiretrovirals? *Medscape*. Available online at: <http://www.medscape.com/viewarticle/431745>.

Bezpośrednio nadzorowana terapia antyretrowirusowa dla osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach

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. Arnstén 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 Tulskey. 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 accompagnateurs: 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-infected 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 antiretroviral 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 treatment 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 injection 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 interactions between opioid agonist therapy and antiretroviral medications: implications and management 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 E PP, Friedland G, Morse G, Moody D, and P Rainey. Efavirenz decreases buprenorphine exposure, but is not associated with opiate withdrawal in opioid dependent individuals. From: 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. From: 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). From: 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.

Więzienia i leczenie zakażenia HIV

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, with reference.
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. Accessed at: 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. Paper presented at XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, July 2000.
9. Simooya OO, Sanjobo N, Kaetano L, Sijumbila G, Munkonze, and F Tailoka, 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 over-view. Presentation at the 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, with reference.
14. See, e.g., 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," presented at the 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, referring to 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, supra, at 13, with reference.
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 releases from US correctional facilities. *American Journal of Public Health*. 2002; 92: 1789–1794.
26. Disease control in North West Russia. *Prison Healthcare News*, 4, spring 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, *supra*.
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. Report available online at: <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. (hereinafter 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), at 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. From: Program and abstracts of the 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, *supra*, with reference to 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. Anonymous. 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. Antiretroviral treatment in correctional facilities, *supra*.
 52. Pontali. Antiretroviral treatment in correctional facilities, *supra*, with references.
 53. Soto Blanco JM, Perez JR, and JC March JC. 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, Mostashari, and Friedland. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy, *supra*.
 56. Springer, et al. Effectiveness of antiretroviral therapy among HIV-infected prisoners: reincarceration and the lack of sustained benefit after release to the community, *supra*.
 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. Antiretroviral treatment in correctional facilities.
 60. Pontali, *ibid*.
 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]. From: Program and abstracts of the 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]. From: 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, Mostashari, Friedland. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy, *supra*.
 66. Spauling, et al. 2002.
 67. Altice, Mostashari, Friedland. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy, *supra*.
 68. Wohl, et al. Adherence to directly observed antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected prison inmates.

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. *Ibid*.
73. Spauling, et al.
74. *Ibid*.
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. Antiretroviral treatment in correctional facilities, *supra*.
79. Howard TR and WA Campbell. Positive tools for HIV+ prisoners. From: Program and abstracts of XV International AIDS Conference. July 11-16, 2004. Bangkok, Thailand. Abstract no. WePeE6856; Kennedy SS, et al. Improving 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). From: 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. From: 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. Antiretroviral treatment in correctional facilities, *supra*.
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, with reference to 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. *Ibid*.
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, et al. Prison health in Russia: the larger picture, *supra*.
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 Benettucci. 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. From Betteridge and Jürgens. Prisoners who inject drugs: public health and human rights imperatives.
100. Editorial. Health care for prisoners: implications of 'Kalk's refusal.' *Lancet*. 1991; 337: March 16: 647–648; Pontali E. Antiretroviral treatment in correctional facilities; UNAIDS. 1997. Prisons and AIDS: UNAIDS Point of View. Geneva: UNAIDS.
101. UNAIDS, *ibid*.
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.

Projekt GLOBUS: pierwsze kroki w leczeniu antyretrowirusowym osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach w Rosji

1. TPPS. na poroge epidemii. Neobkholdimost' neotlozhnikh mer v bor'be so SPIDom v Rossii. (Report of the USA-Russia work group on the fight against HIV/AIDS). 2003; 38.
2. HIV/AIDS Department of the Federal Service of the RF for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare.

3. Seltsovsky AP, Poliakov SV, Mazus AI, Kozhokin EM, Gruzenkova TS, Olshansky AY, Briun EA, and SP Kandaurov. VICH/SPID v Rossii: tendentsiyi, problemy, mery protivodeistviya. Moscow, 2004; 47.
4. Pokrovsky VV. VICH infektsiya v Rossii: prognoz. Voprosy Virusologii. 2004; no.3: 31–34.
5. Data of the Russian Federal AIDS Center.
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. Obecnie program GLOBUS działa w 10 regionach zamieszkiwanych przez 20% populacji kraju: Krasnoyarskiy kraj, Tatarstan, Tverskaya oblast, Nizhegorodskaya oblast, St.Petersburg, Buryatia, Orenburgskaya oblast, Pskovskaya oblast, Vologodskaya oblast i Tomskaya oblast. Rozważana jest możliwość rozszerzenia działań na dwa dalsze regiony.
9. World Health Organization. HIV/AIDS Treatment and Care: WHO Protocols for CIS Countries, Version 1. 2004. Available online at <http://www.euro.who.int/document/e83863.pdf>.
10. Dwa główne schematy stosowane w programie GLOBUS zawierają Combivir plus Stocrin i Combivir plus Viramune. Lekami, które mogą być stosowane, jeśli któryś z leków schematu podstawowego nie może być kontynuowany obejmują Epivir (3TC), Videx, Zeri i Kaletrę.

Przebieg zakażenia HIV i współzakażenia wirusem HCV

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. From: World AIDS Conference, 2000; Durban, South Africa. Abs 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. From: 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. From: 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. From: 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. From: 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-Quero 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 Multi-center 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). From: 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. From: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 22–25, Boston, Massachusetts, 2005. Abs 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. From: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, California, 2004. Abs 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- coinfecting 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 co-infected 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. From: 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 24–27, Rio de Janeiro, Brazil, 2005. Abs TuPe1.1C24.
55. Euba G, Shaw E, Xiol X, Podzamczar D, and M Santin. Clinical characteristics and outcome of decompensated liver cirrhosis in HIV-infected patients. From: 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 24–27, Rio de Janeiro, Brazil, 2005. Abs 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, Naqui Z, Taylor L, Sulkowski MS, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma in 40 HIV/ HCV coinfecting versus 50 HCV-monoinfecting patients. North American HCC in HIV Study Group. From: 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 24–27, Rio de Janeiro, Brazil, 2005. Abs 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. Rufi 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). From: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, California, 2004. Abs 827.
61. Prins M, Hernandez A, I, 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 HIV seroconverters 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
67. V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(1): 150–154.
68. 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.
69. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, and DL Thomas. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA.* 2002; 288(2): 199–206.
70. Hershov 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Dorrucchi M, Valdarchi C, Suligoi 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.
76. 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.
77. 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.
78. [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.
79. 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.

Zmniejszanie szkód powodowanych przez przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C u osób zakażonych HIV uzależnionych od narkotyków: profilaktyka i leczenie

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 co-infected with HIV and HCV. *Clin Infect Dis*. 2005. 41(Supplement 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. Marinovich 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. From: 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]. From: 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 N Z J Public Health.* 2004; 28(6): 576-8.
60. Sorensen JL and A.L. 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 hepa-tology 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(Supplement 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.
87. 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(Supplement 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]. From: 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 Yatsushashi. 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 coinfection: Predictor analysis from the APRICOT study [MoPeB3329]. From: 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]. From: 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): 25–105.
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 drug users 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.

Współzakażenie HIV i prątkami gruźlicy

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. Drobniowski 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. Drobniowski 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.* Available at: 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. From: 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. Available at: www.un.org.vn/who/docs/mekonghivtb/index.htm.
16. Chadha VK. 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 reemergence 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, Cadranet J, Esvant H, 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. *MMWR 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999; 48(4): 79–82.
41. Chaves F, Drona 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 multi-drug-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, Schecter 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*

- Beirn 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 Mde F, 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, Pobee 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, Lepout 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. Draft. Accessed March 15, 2006 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003; 52(No. 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. From: 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. Last updated February 2005. Accessed February 2006 at <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. *MMWR 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. abstract only.

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 Ordenez 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 mono-resistance 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, Schechter 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, Otaya 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, Viciano 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, Kiertiburanakul 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, Mootsikapun 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-Nguayine 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). From: 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 Danksy. 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. *MMWR 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 anti-retroviral 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005; 54(No. 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. *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.

Narkotyki rekreacyjne i substytucja opiatów: interakcje z lekami ARV

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. From: 6th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research, Ottawa, Canada. May 22–26, 1997, 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]. From: 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 Addiction 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-methylenedioxymethamphetamine (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-methylenedioxymethamphetamine 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 hydroxy-butyrate) 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. Shelnutt 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]. From: 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]. From: 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 amprenavir in opioid-dependent subjects [abstract 1649]. From: 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). From: 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, P PJ, 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]. From: 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]. From: 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 (abstr). From: 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]. From: 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]. From: 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]. From: 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. [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]. From: 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 [abstr]. From: 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 [abstr. 342]. From: 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). From: 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, Inaba T, Kalow W, et al. Inhibition of human cytochrome P450 2D6 (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, Chutuaep 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 individuals [abstract 653]. From: 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. Christrup 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]. From: 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-hydroxynorco-caine 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, Schoeb TR, 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. Venkatakrishnan 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]. From: 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 Oikola. 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, Kleinermans 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]. From: 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]. From: 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. *Anti-microb Agents Chemother.* 2004; 48: 4148–53.
168. Bart PA, Rizzardi 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]. From: 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 codeine bio-activation. *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, Dumaual N, and WF Bosron. Binding and hydrolysis of meperidine by human liver carboxylesterase hCE-1. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999; 290: 314– 8.

Migawka: „Chowanie głów” w piasek czyli jak praktyki firm farmaceutycznych odmawiają osobom zakażonym HIV, przyjmującym narkotyki, informacji ratujących życie.

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. Accessed September 2005 at: <http://www.ecstasy.org/experiences/tripp66.htm>.
3. Mirken, B. Danger: possibly fatal interactions between ritonavir and 'ecstasy', some other psychoactive drugs. *AIDS Treatment News* (February 1997). Accessed September 2005 at: <http://www.thebody.com/atn/html#danger>.
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. Accessed September 2005 at: http://www.rxabbott.com/norvir/5_7_4_product_labeling.cfm.
7. International Narcotics Control Board. Single Convention on Narcotic Drugs, 1961. Accessed September 2005 at: http://www.incb.org/incb/convention_1961.html. Also, the 1972 Protocol Amending the Single Convention on Narcotic Drugs. Accessed September 2005 at: www.unodc.org/pdf/convention_1961en.pdf.

8. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. An inventory of on-site pill testing interventions in the EU. Fact Files. 2001. Accessed September 2005 at: <http://www.emcdda.eu.int/index.cfm?fuseaction=public.Content&nNodeID=1577&sLanguageISO=en> and 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. Accessed September 2005 at: <http://www.nida.nih.gov/MeetSum/Interactions.html#Recommendations>

Leczenie nadużywania alkoholu u pacjentów zakażonych HIV i wirusami zapalen wątroby

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Dew MA, Becker JT, Sanchez J, Caldara 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.
5. 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.
6. Gavalier 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.
7. 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.
8. Lelbach WK. Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse. *Ann N Y Acad Sci.* 1975; 252: 85–105.
9. 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.
10. Miller WR, Yahne CE, and JS Tonigan. Motivational interviewing in drug abuse services: a randomized trial. *J Consult Clin Psychol.* 2003; 71: 754–63.
11. 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.
12. 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.

13. Myrick H, Brady KT, and R Malcolm. New developments in the pharmacotherapy of alcohol dependence. *Am J Addict*. 2001; 10 Suppl: 3–15.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Schleifer SJ, Keller SE, LaFarge S, Dhaibar Y, 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.
19. Schuckit MA, Tipp JE, Bucholz KK, Nurnberger JJ 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.
20. 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.
21. 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.

Badania kliniczne i aktywni użytkownicy narkotyków: historia niepoznanych potrzeb

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; 4;19(16): 1885–96.
2. Canadian HIV/AIDS Legal Network. Injection Drug Use and HIV/AIDS: Legal and Ethical Issues. 1999. Accessed November 17, 2005 at: <http://www.aidslaw.ca/Maincontent/issues/druglaws/e-idu/tofc.htm>.
3. "The HIV-Infected Substance Abuse Patient as a Research Subject." Presentation by Gerald H. Friedland, M.D., Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut. From: International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 13, 2002, Washington, D.C. Accessed on November 17, 2005 at: <http://www.nida.nih.gov/MeetSum/CPHTWorkshop/Friedland.html>.
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* (online). 2004.
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. From: XV International AIDS Conference, Bangkok, July 11–16, 2004. Accessed on November 17, 2005 at: http://www.unaids.org/bangkok2004/docs/leadership/LS_IDU.pdf.
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; 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. Friedland, "The HIV-Infected Substance Abuse Patient as a Research Subject."
13. Madray H, Brodhead RS, Heckathorn DD, and RJ Mills. Targeted versus network sampling for accessing injection drug users [abstract 24174]. From: 12th World AIDS Conference, June 28–July 3, 1998, Geneva, Switzerland.

Migawka: Badania i problemy: Tajowie przyjmujący narkotyki i badania dotyczące profilaktyki HIV

1. UNGASS. 2006. Thailand Country Report: Follow-up to the Declaration of Commitment on HIV/AIDS.
2. Human Rights Watch. 2004. Not Enough Graves: The War on Drugs, HIV/AIDS, and Violations of Human Rights.
3. Available at: <http://briandeer.com/vaxgen/aidsvax-bangkok.htm>.
4. WHO. 2004. WHO Policy Brief: Provision of Sterile Injecting Equipment to Reduce HIV Transmission.
5. Government of Thailand. National HIV/AIDS Treatment Guidelines.
6. Kaisernetwork.org. 2004. Transcript of the 15th International AIDS Conference, Opening Ceremony. July 11, 2004. Available online at http://www.kaisernetwork.org/health_cast/hcast_index.cfm?display=detail&hc=1184.
7. Communication by TDN member.

Badania nad profilaktyką HIV wśród osób przyjmujących narkotyki w iniekcjach (IDU) w miejscach o ograniczonych możliwościach prewencji: etyka, prawa człowieka i priorytety badawcze

1. Anonymous. Protests may slow down trials. *AIDS Patient Care & STDS.* 2005; 19(8): 539–40.
2. 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.
3. 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.
4. Australian National Council on Drugs, Press Release. "National Council Backs Investment on Needle Programs." October 23, 2002.

5. Beyrer C. Injecting drug users and HIV vaccine trials: what does the science say? *AIDS Science*. 2002; 2(14): 1–6.
6. Beyrer C. HIV injection rates and heroin trafficking: fearful symmetries. *Bulletin on Narcotics*. 2003; LIV(1,2): 103–116.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Human Rights Watch. Not Enough Graves: The War on Drugs, HIV/AIDS, and Violations of Human Rights. Accessed at: hrw.org/reports/2004/thailand0704/
11. 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.
12. Pitisuttithum P. HIV-1 prophylactic vaccine trials in Thailand. *Curr HIV Res*. 2005; 3(1): 17–30.
13. Taha TE, Biggar RJ, Broadhead RL, Mtimaalye 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.
14. Van Damme L, Ramjee G, Alary M, Vuylsteke B, Chandeying V, Rees H, Sirivongrangson P, Mukenge-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.

Krótką historia metadonu

1. Alford DP, Compton P, Samet JH. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Ann Intern Med* 2006;144:127-34.
2. Bartlett JG, Gallant JE. 2004 Medical management of HIV infection. John Hopkins Medicine Health Publishing Business Group, Baltimore. 2004.
3. Bird SM, Hutchinson SJ. Male drug-related deaths in the fortnight after release from prison: Scotland, 1996-99. *Addiction* 2003;98:185-90.
4. Boys A, Farrell M, Bebbington P i wsp. Drug use and initiation in prison: results from a national prison survey in England and Wales. *Addiction* 2002;97:1551-60.
5. Broers B, Pelet A, Monnat M, Favarat B, Hammig R. Drogenabhängigkeit. Geläufige somatische Probleme. Karger, 2005.
6. Burns L, Mattich RP, Lim K, Wallace C. Methadone in pregnancy: treatment retention and neonatal outcomes. *Addiction* 2007;102:264-70.
7. Byrne A, Stimmel B. Methadone and QTc prolongation. *Lancet* 2007;369:366.
8. Chan ACH, Palepu A, Guh DP i wsp. HIV-positive injection drug users who leave the hospital against medical advice. The mitigating role of methadone and social support. *J AIDS* 2004;35:56-9.
9. Des Jarlais DC, Paone D, Friedman SR, Peyser N, Newman RG. Regulating controversial programs for unpopular people: methadone maintenance and syringe exchange programs. *Am J Public Health* 1995;85:1577-84.
10. Dole VP, Nyswander ME, Warner A. Successful treatment of 750 criminal addicts. *JAMA* 1968;206:2707-11.

11. Dole VP. Methadone treatment and acquired immunodeficiency syndrome epidemic. *JAMA* 1989;262:1681-2.
12. Drucker E, Lurie P, Wodak A, Alcabes P. Measuring harm reduction: the effects of needle and syringe exchange programs and methadone maintenance on the ecology of HIV. *AIDS* 1998;12(suppl 12):S217-30.
13. Drucer E, Vlahov D. Controlled clinical evaluation of diacetyl morphine for treatment of intractable opiate dependence. *Lancet* 1999;353:1543-4.
14. Drummer OH, Opeskin K, Syrjanen M, Corder S. Methadone toxicity causing death in ten subjects starting on methadone maintenance programme. *Am J Forensic Med Pathol* 1992;13:346-50.
15. Farrell M, Ward J, Mattick R i wsp. Fortnightly review: methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. *Brit Med J* 1994;309:997-1001.
16. Fischer B, Rehm J, Blitz-Miller T. Injection drug use and preventive measures: a comparison of Canadian and Western European jurisdictions over time. *CMAJ* 2000;162:1709-13.
17. Gearing FR. Methadone treatment five years later – where are they now? *AJPH* 1994; 64 (Suppl):44-50/
18. Gibson DR, Flynn NM, McCarthy JJ. Effectiveness of methadone treatment in reducing HIV risk behaviour and HIV seroconversion among injecting drug users. *AIDS* 1999;13:1807-18.
19. Gossop M, Marsden J, Lehman P, Strang J. Methadone treatment practices and outcome for opiate addicts treated in drug clinics and in general practice: results from the National Treatment Outcome Study. *Brit J Gen Practice* 1999;49:31-4.
20. Harding-Pink D. Methadone: one person's maintenance dose is another's poison. *Lancet* 1993;341:665-6.
21. Habrat B, Chmielewska K, Baran-Furga H. Wydawanie metadonu do domu w polskich programach leczenia substytucyjnego. *Alkoholizm i narkomania* 2003;16:147-54.
22. Joseph H, Stanclif S, Langrod J. Metadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues. *Mount Sinai J Med* 2000;67:347-64.
23. Kranz MJ, Lewkowicz J, Hays H i wsp. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med* 2002;137:501-4.
24. Krantz MJ, Mehler PC. QTc prolongation: methadone's efficacy paradox. *Lancet* 2006;368:556-7.
25. Lamont P, Hunt SC. a twist on torsade: a prolonged QT interval on methadone. *J Gen Intern Med* 2006;21:C9-C12.
26. Latowsky M. Methadone death, dosage and torsade de pointes: risk-benefit policy implications. *J Psychoactive drugs* 2006;38:513-9.
27. Loimer N, Presslich O, Hollerer E i wsp. Monitoring HIV-1 infection prevalence among intravenous drug users in Vienna 1986 – 1990. *AIDS Care* 1990;2:282-6.
28. Loimer N, Presslich O, Hollerer E i wsp. Prävalenz von HIV-1 Infektion bei intravenösen Drogenabhängigen 1986 bis 1989 in Wien. *Wien klin Wochenschr* 1990a;10:106-10.
29. Malczewski A. Działania z zakresu redukcji szkód w Polsce i w Europie. *Serwis informacyjny NARKOMANIA*, 2007;1(36):9-13.
30. Michel H, Stover H, Gerlach R. Substitution treatment for opioid addicts in Germany. *Harm Reduction Journal* 2007;4:5. doi: 10.1.1186/1477-7517-4-5. <http://www.harmreductionjournal.com/content/4/1/5>.
31. Molyneux E, Ahern R, Baldwin B. Accidental ingestion of methadone. *Brit Med J* 1991;303:922-3.
32. O'Connor PG, Fiellin DA. Pharmacologic treatment of heroin-dependent patients. *Ann Intern Med* 2000 4;133:40-54.
33. Payte TJ. a brief history of methadone in the treatment of opioid dependence: a personal perspective. *J Psychoactive Drugs* 1991;23:103-7.

34. Pirnau S, Borron SW, Guidicelli CP i wsp. a critical review of the causes of death among post-mortem toxicological investigations: analysis of 34 buprenorphine-associated and 35 methadone-associated deaths. *Addiction* 2004;99:978-88.
35. Stimmel B, Goldberg E, Rotkopf E, Cohen M. Ability to remain abstinent after methadone detoxification. a six-year study. *JAMA* 1977;237:1216-20.
36. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. *Ann Intern Med* 1993;119:23-7.
37. van Haastrecht HJ, van den Hoek AJ, Coutinho RA. High mortality among HIV-infected injecting drug user without AIDS diagnosis: implications for HIV infection epidemic modelers? *AIDS* 1994;8:363-6.
38. Vormfeld SV, Poser V. Death attributed to methadone. *Pharmacopsychiatry* 2001;34:217-22.
39. Weinrich M, Stuart M. Provision of methadone treatment in primary care medical practices. Review of the scottish experience and implications for US policy. *JAMA* 2000;283:1343-8.
40. Wereżyńska-Bolińska T. Ewolucja programów metadonowych oraz ich rola w zapobieganiu i leczeniu infekcji oportunistycznych u seropozytywnych, opiatowych narkomanów. Materiały Międzynarodowej Konferencji „Program metadonowy na tle innych programów rehabilitacyjnych osób uzależnionych w profilaktyce HIV/AIDS”, Warszawa, 1994.

Leczenie metadonem w aptekach.

1. Moskalewicz J, Sierosławski J, Zastosowanie nowych metod szacowania rozpowszechnienia narkomanii, Alkoholizm i Narkomania, 1995, 4, 21.
2. Moskalewicz, J, Sierosławski, J, Bujalski, M, Dostępność programów substytucyjnych w Warszawie, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, 2006.

W Chinach i Malezji, w Europie Wschodniej i Rosji, w Azji Środkowej i na obszarach Ameryki Łacińskiej większość zakażeń HIV spowodowana jest przyjmowaniem narkotyków w iniekcjach. Obecnie osoby przyjmujące narkotyki w iniekcjach i inni przyjmujący narkotyki mają niewielki lub nie mają wcale dostępu do terapii zakażenia HIV dostępnego w tych regionach.

Jednak w czasie, gdy powszechny dostęp do terapii HIV jest wspólnym celem, i kiedy coraz większa liczba badań wskazuje na to, iż osoby przyjmujące narkotyki są zdolne do dokładnego przestrzegania zaleceń związanych z leczeniem antyretrowirusowym (ARV) dlaczego istnieją tak ogromne nierówności w dostępie do terapii? Czy jest to spowodowane dyskryminacją, brakiem uwagi polityków, tym, że organizacje zainteresowanych społeczności nie są słyszane? Czy dzieje się tak dlatego, że lekarze przytłoczeni stawianymi przed nimi wymaganiami są skłonni widzieć osoby przyjmujące narkotyki jako trudnych, „beznadziejnych” pacjentów, którzy sprawiają kłopoty i zajmują dużo czasu?

Zapewnienie opieki i leczenia zakażenia HIV osobom przyjmującym narkotyki: wnioski płynące z badań i praktyki próbuje wyjaśnić te kwestie, przedstawiając informacje o opiece nad osobami przyjmującymi narkotyki, zakażonymi HIV i innymi czynnikami chorobotwórczymi. Rozdziałom o charakterze naukowym towarzyszą analizy i opisy przypadków zwracające uwagę na politykę i strategię wpływające na dostarczanie terapii ARV osobom przyjmującym narkotyki.

Kluczowe kwestie analizowane w książce *Zapewnienie opieki i leczenia zakażenia HIV osobom przyjmującym narkotyki: wnioski płynące z badań i praktyki* obejmują:

- » środki do wspierania dokładności stosowania się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leków ARV (adherencja), uwzględniające terapie substytucyjne i nadzorowaną terapię antyretrowirusową (DAART),
- » dostarczanie terapii ARV do więzień,
- » leczenie zakażenia HIV i współzakażeń, takich jak wirusowe zapalenia wątroby i zakażenia prątkami gruźlicy,
- » ARV i interakcje z narkotykami i lekami stosowanymi w terapii uzależnień,
- » rozważania etyczne i praktyczne dla włączania osób przyjmujących narkotyki do badań nad leczeniem i zapobieganiem HIV.

Marginalizacja i dyskryminacja, z którymi borykają się osoby przyjmujące narkotyki mają straszliwe konsekwencje dla zdrowia publicznego. *Zapewnienie opieki i leczenia zakażenia HIV osobom przyjmującym narkotyki: wnioski płynące z badań i praktyki* stanowi przesłanie dla badaczy, lekarzy, urzędników publicznej służby zdrowia, aktywistów HIV/AIDS i przemysłu farmaceutycznego, iż osoby przyjmujące narkotyki są godnymi i zdolnymi do podejmowania terapii pacjentami, którzy nie muszą być izolowani lub ignorowani.

