

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

УДК 615.015:619.98

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ И ПСИХОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

И.М.Улюкин

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург, Россия

INTERACTIONS BETWEEN ANTIRETROVIRAL AND PSYCHOACTIVE DRUGS

I.M.Uliukin

S.M.Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

© И.М.Улюкин, 2014 г.

Люди, употребляющие запрещенные наркотики, являются лишь небольшой частью населения, составляя при этом значительную часть людей, живущих с ВИЧ. Однако статус активного потребителя наркотиков не является критерием, на основе которого пациенту может быть отказано в лечении и медицинской помощи. В настоящем обзоре рассмотрены вопросы взаимодействия лекарств, используемых для терапии ВИЧ-инфекции, и незаконных наркотиков. На сегодняшний день политика нетерпимого отношения к наркотикам, юридические и этические причины являются основной причиной отказа фармацевтических компаний от испытаний взаимодействия между антиретровирусными препаратами и этими психоактивными веществами. Поэтому о возможных взаимодействиях остается судить по случайным, отрывочным данным (как правило, по клиническим случаям). В настоящее время нет эффективной модели прогнозирования приверженности у людей, употребляющих наркотики, в связи с чем возможные рекомендации, несмотря на явную пользу, могут оказаться невыполнимыми в конкретной ситуации. Но информированность пациента о взаимодействиях препаратов и их проявлениях, сообщение об этом медицинскому персоналу, своевременная коррекция доз являются определяющими для самочувствия пациента, соблюдения режима лечения и его эффективности.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, наркотики, психоактивные вещества, взаимодействие веществ.

Illicit drug users, which constitute but a minor part of a total population, make a significant proportion of people living with HIV. However, being an active drug user is not a criterion for the refusal to provide health care. The present review addresses the issues arising from interactions of illicit narcotic drugs and therapies for HIV infection. At present, the policy of intolerance to illicit drug use and associated ethical and legal issues prevent pharmaceutical companies from conducting trials of interactions between illicit psychoactive drugs and antiretroviral medications. Possible interactions may be inferred only from isolated serendipitous reports, which are usually clinical. At present, there are no models of adherence of drug users to therapy. This may make generally valid recommendations impracticable in specific cases. However, patient's awareness of drug interactions and their manifestations makes it possible to inform health care providers about them in order to correct dosages, which is important for patient's state and adherence to treatment and to treatment efficiency.

Key words: HIV infection, antiretroviral therapy, narcotics, psychoactive substances, drug interactions.

Ухудшение эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в России и широкая распространенность наркомании имеют следствием проблему роста количества ВИЧ-позитивных наркопотребителей [1]. Поэтому, с одной стороны, на фоне низкой приверженности к лечению данной группы больных возникает необходимость в выработке путей повышения эффективности антиретровирусной терапии

(АРВТ) и снижения уровня передачи ВИЧ у наркозависимых пациентов [2]. С другой стороны, на фоне низкой приверженности к лечению наблюдается существенное снижение эффективности специфической терапии [3, 4], развивается резистентность штаммов вируса к применяемым лекарственным средствам (хотя не все исследователи это подтверждают [5]), возникает необходимость подбора других

антиретровирусных препаратов (АРВП), что приводит к значительному расходу материальных ресурсов, выделяемых государством на лечение этих больных. Поэтому показатели отдаленной выживаемости и осложнений при ВИЧ-инфекции зависят не только от средней приверженности пациентов к лечению, но и от приобретенной вирусом лекарственной устойчивости к АРВП [6].

Статус активного потребителя наркотиков не является критерием, на основе которого пациенту может быть отказано в лечении и медицинской помощи [7]. Однако даже в условиях широкой в настоящее время распространенности АРВТ наркопотребители прибегают к ней реже, чем другие группы с ВИЧ [8, 9], и, как правило, они начинают лечение на более поздних стадиях заболевания, часто после развития СПИД-индикаторных состояний [10, 11]. По этой причине наркопотребление (в основном, внутривенное) играет важную роль в структуре причин смерти на фоне ВИЧ-инфекции [12, 13]. Вместе с тем, считается, что в условиях ограниченных ресурсов основными факторами, способствующими приверженности, являются бесплатные АРВП, легкость их применения и готовность пациента к их применению [14].

Рассмотрим вопросы взаимовлияния АРВП и психоактивных веществ, так как препараты для лечения ВИЧ-инфекции относятся к группе высокого риска по развитию клинически значимых лекарственных взаимодействий [15–17, 18, 19].

У ВИЧ-инфицированных наркопотребителей АРВТ начинают в соответствии с общими рекомендациями, касающимися больных с ВИЧ-инфекцией. Однако подготовка к проведению специфического лечения должна включать лечение наркозависимости; лечение психических и иных (тяжелых) заболеваний; стабилизацию условий жизни (что требует привлечения волонтерских организаций и социальных служб). В отечественных руководствах, как правило, лечение ВИЧ-позитивных наркопотребителей отдельно не освещается, что осложняет ведение этих больных на АРВТ [20].

При первичном обследовании пациента необходимо провести оценку психосоциального статуса, уделяя особое внимание любым причинам нестабильности соматического и психологического статусов, которые могут ухудшать соблюдение режима лечения, а также психиатрическим проблемам (в частности, аффективным расстройствам), так как злоупотребление ПАВ «создает барьер, препятствующий приверженности лечению, ослабляя рассудительность, сдвигая приоритеты в пользу наркотической эйфории, а не лечения, и, в целом, приводя к беспорядочному образу жизни» [21]. К другим факторам

недостаточного соблюдения режима приема препаратов относятся регулярное потребление алкоголя, а так же молодой возраст, бедность, сопутствующий вирусный гепатит [22, 23].

Детоксикация при наркопотреблении является начальным компонентом лечебных программ наркозависимости, но не может рассматриваться как самостоятельный метод лечения. После детоксикации рекомендуется назначать препараты для профилактики рецидива. Ими могут быть препараты, которые снижают эйфорию и ослабляют тягу к ПАВ (например, противосудорожный препарат топирамат) [24], или делают менее приятным эффект от наркотика и возбуждают тревогу (например, дисульфирам) [25]. Если пациент получает эти препараты вместе с АРВП, необходимо тщательное наблюдение для выявления возможного лекарственного взаимодействия, так как, в частности, топирамат выводится почками, поэтому пациентам с почечной или печеночной недостаточностью его назначают с осторожностью. Хотя существенных взаимодействий топирамата с АРВП не описано, теоретически они возможны в связи с ускорением метаболизма топирамата [26]; а дисульфирам может взаимодействовать с препаратами, в метаболизме которых участвует цитохром P450 [27].

Взаимодействие основных препаратов — метадона и бупренорфина, используемых для опиоидной заместительной терапии — с АРВП приведено в таблице 1. В целом, взаимодействие АРВП с бупренорфином изучено хуже, чем с метадоном [25, 28]. Вместе с тем, пациенты, получающие лечение метадоном, могут стремиться увеличивать потребление алкоголя вместо запрещенных опиоидов.

Хотя в отдельных публикациях и отмечено, что интенсивное употребление наркотиков не является противопоказанием к АРВТ, поскольку применение поддерживающей терапии метадоном может обеспечить большую степень приверженности к терапии [29, 30], далеко не все исследователи это мнение разделяют [31], связывая, в частности, успешность терапии с социальной нестабильностью пациента [32]. Противоречивая природа двух явлений (жажда поиска и употребления наркотиков и несоблюдение схемы лечения) определяет необходимость постоянного мониторинга каждого из них, чтобы определить, могут ли своевременно принятые меры помочь избежать неудачи лечения, или даже решить обе проблемы сразу. Недостатком антиабстинентной терапии с использованием метадона является быстрое приобретение пациентами толерантности к препарату, и, как следствие, вынужденный приём заместительной терапии годами [33].

Схемы АРВТ с привлечением всех основных групп АРВП (ингибиторы протеазы ВИЧ — ИП, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы вируса — НИОТ, нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы вируса — ННИОТ) для лечения ВИЧ-позитивных наркопотребителей в различных клинических ситуациях приведены в таблице 2.

АРВТ. Считается, что на схемы второй линии терапии следует переходить в случае, когда схемы первой оказались клинически и иммунологически неэффективными. При этом клиническую неэффективность терапии (в частности, появление новой оппортунистической инфекции или злокачественного новообразования, рецидив предшествующей оппортунистической

Таблица 1

Взаимодействие основных препаратов, используемых для опиоидной заместительной терапии, с антиретровирусными препаратами

Свойства препаратов, используемых для опиоидной заместительной терапии	Препараты, используемые для опиоидной заместительной терапии	
	Метадон	Бупренорфин (В)
Лекарственная форма, способ применения	Жидкость или таблетки	Таблетки для сублингвального применения
Дозировка, необходимая для предотвращения абстиненции, в соответствии со степенью опиоидной зависимости	Линейная зависимость (от 10–300 мг в день)	Линейная зависимость, только для лиц с низкой опиоидной зависимостью — эффект насыщения (максимальная суточная доза — 24 мг).
Взаимодействие с антиретровирусными препаратами	Если применяется вместе с ННИОТ или ИП, то концентрация метадона в плазме крови снижается: — невирапин и эфавиренз на 40–50%, — этравирин на 10% — лопинавир/ритонавир на 50% — саквинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, фосампренавир/ритонавир на 10–25%, — атазанавир, индинавир примерно на 10%	Если применяется вместе с ННИОТ, то концентрации (В) и активного метаболита норбупренорфина (N) в плазме крови снижаются, а если применяется вместе с ИП, то эти концентрации повышаются. — невирапин и эфавиренз снижение примерно на 50% (В) и 70% (N), — атазанавир/ритонавир, индинавир, саквинавир/ритонавир повышение примерно на 50–100% (В и N), — дарунавир/ритонавир повышение примерно на 50% (N), — лопинавир/ритонавир повышение примерно на 10% (В и N), NB: так как (В) снижает уровень атазанавира, его нельзя использовать без бустера (ритонавира)
Риск передозировки	Да	Нет, если применяется в комбинации с налоксоном
Вызывает удлинение интервала QT на ЭКГ	Да (зависимость «доза-ответ»)	Нет
Риск кишечной непроходимости	Высокий	Высокий
Риск дальнейшего ухудшения, если уже имеется печеночная недостаточность	Да	Да

Примечание. В случае абстиненции у больных, получающих АРВП, которые понижают концентрацию плазмы, прерывание приема таких препаратов чревато риском лекарственной токсичности; для АРВП, повышающих концентрацию плазмы, имеет место обратная зависимость; Если суточная доза метадона выше 50 мг, то рекомендуется ЭКГ-мониторинг; особую осторожность следует соблюдать при совместном применении с другими препаратами, о которых известно, что они удлиняют интервал QT — в частности, некоторые ИП (например саквинавир/ритонавир), а также альбутерол, амиодарон, амитриптилин, астемизол, хлорохин, кломинпирин, моксифлоксацин.

Необходимо учитывать и тот факт, что длительное голодание, прием большого количества алкоголя, наркотиков, курение, прием антибиотиков и гормональных препаратов оказывают свое влияние на общее число как лейкоцитов периферической крови, так и популяций лимфоцитов [34]. Это, в свою очередь, может оказать влияние на время назначения и схему

инфекции) следует отличать от воспалительного синдрома восстановления иммунитета, который может развиваться обычно в первые три месяца специфического лечения. Оппортунистическую патологию в данном случае лечат по общепринятым методикам.

Клинически выраженные побочные эффекты АРВП наблюдаются достаточно часто (до 50% слу-

Таблица 2

Схемы антиретровирусной терапии для ВИЧ-позитивных наркопотребителей в различных клинических ситуациях [15]

Клиническая ситуация	Линии антиретровирусной терапии		
	1-я линия	Альтернативная ¹	2-я линия
	Предпочтительная	Предпочтительная	Альтернативная
Потребление инъекционных наркотиков, отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний или их параллельной терапии	Зидовудин ² + ламивудин (или эмтрицитабин) ³ + эфавиренз ⁴	Зидовудин можно заменить на тенофовир, ставудин, эфавиренз — на абакавир, неврирапин, тенофовир	Лопинавир/ритонавир и сакинавир/ритонавир можно заменить на нелифинавир Абакавир можно заменить на зидовудин или ставудин, если они не использовались в схеме 1-го ряда Абакавир или диданозин можно заменить на эфавиренз или неврирапин, если они не использовались в схеме 1-го ряда Лопинавир/ритонавир и сакинавир/ритонавир можно заменить на нелифинавир Абакавир можно заменить на зидовудин или ставудин, если они не использовались в схеме 1-го ряда Абакавир или диданозин можно заменить на эфавиренз или неврирапин ⁶ , если они не использовались в схеме 1-го ряда
Потребление инъекционных наркотиков, коинфекция ВИЧ/ВГВ, показания к лечению гепатита В	Зидовудин + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз	Зидовудин можно заменить на тенофовир, ставудин, эфавиренз — на абакавир, неврирапин, тенофовир	Лопинавир/ритонавир и сакинавир/ритонавир можно заменить на нелифинавир Абакавир можно заменить на зидовудин или ставудин, если они не использовались в схеме 1-го ряда Абакавир или диданозин можно заменить на эфавиренз или неврирапин ⁶ , если они не использовались в схеме 1-го ряда
Потребление инъекционных наркотиков, туберкулез, ВИЧ-инфекция.	Зидовудин + ламивудин (или эмтрицитабин) + эфавиренз	Зидовудин можно заменить на тенофовир, ставудин, эфавиренз — на абакавир, тенофовир, неврирапин ⁸	Продолжить лечение ИП и заменить в противотуберкулезной схеме рифампицин на рифабутин; при необходимости скорректировать дозы АРВП
Лечение гепатита С	Зидовудин + ламивудин (или эмтрицитабин) + абакавир ⁹	Зидовудин заменить на ставудин или тенофовир, абакавир — на тенофовир	Комиссионное решение

Примечание. ¹ Если эфавиренз противопоказан, то в схему первого ряда АРВП можно включить усиленный ИП в сочетании с двумя НИОТ.

² Метадон может существенно повышать концентрацию зидовудина.

³ Эмтрицитабин можно заменить на ламивудин и наоборот.

⁴ Эфавиренз может существенно снижать концентрацию метадона, поэтому нередко возникает метадонная абстиненция. Обычно требуется значительное увеличение дозы метадона.

⁵ Лопинавир/ритонавир может существенно снижать концентрацию метадона, поэтому может потребоваться увеличение дозы метадона.

⁶ Если нет других вариантов, эфавиренз можно в этой ситуации заменить неврирапином, но следует тщательно наблюдать за состоянием Пациента.

⁷ Лопинавир/ритонавир с дополнительной дозой ритонавира.

⁸ Абакавир может умеренно снижать уровень метадона. Хотя риск опиоидной абстиненции низкий и необходимость в коррекции доз маловероятна, для некоторых пациентов требуется повышение дозы метадона.

⁹ Упрошенная стратегия — начать лечение по схеме с тремя НИОТ и терапию гепатита С после улучшения иммунологических и вирусологических показателей (в фазе индукции), достигнутого с помощью НИИОТ.

чаев) [35] и являются основной причиной нарушения режима терапии [36]. Если токсические проявления слишком тяжелые, может потребоваться замена АРВП в рамках текущей схемы терапии либо изменение всей схемы. Необходимо подчеркнуть, что у наркопотребителей вследствие изменения метаболизма АРВП повышается и риск их гепатотоксичности.

Необходимо отметить также существенно большую частоту большой депрессии и самоубийств у ВИЧ-позитивных потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), которая даже превышает и без того высокую частоту депрессии и самоубийств у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [37], потому что депрессия также является определяющим фактором клинического прогрессирования болезни, независимо от соблюдения режима лечения [38]. Эти состояния приводят уже к назначению препаратов других групп, в частности, антидепрессантов (отмечено, что употребление антидепрессантов и снотворных/седативных препаратов больными с ВИЧ-инфекцией выше, чем в общей популяции [39]), что обусловлено нервно-психическими нарушениями у этой категории пациентов. Возможное взаимодействие антидепрессантов с антиретровирусными препаратами представлено в таблице 3.

и даже угрожающего жизни DRESS-синдрома (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms — Реакция на лекарство с эозинофилией и системными симптомами) [42]; а на фоне табакокурения и потребления алкоголя возможно снижение минеральной плотности костной ткани [43]. В некоторых исследованиях на фоне АРВП отмечено появление депрессии [44], влекущее за собой дополнительные визиты к лечащему врачу и лабораторное обследование. Около 16% пациентов были вынуждены прервать первую линию терапии вследствие побочных эффектов (в основном, кожные высыпания, депрессия, нарушение липидного обмена [44]). Поэтому только персонифицированный подход к лечению ВИЧ-инфекции у наркопотребителей, настроенность и осведомленность могут предотвратить развитие осложнений.

При лечении активных наркопотребителей существует и проблема взаимодействия АРВП с медикаментами для лечения оппортунистических и сопутствующих заболеваний / состояний, требующая отдельного рассмотрения [45, 46]. Например, у здоровых добровольцев на фоне приема ритонавира или саквинавира было отмечено возрастание сывороточной концентрации гиполипидемического препарата симвастатина в десятки раз [47].

Таблица 3

Взаимодействие антидепрессантов с антиретровирусными препаратами

Взаимодействующие препараты		Последствия взаимодействия
антидепрессант	АРВП	
Сертралин	Эфавиренз	Уменьшение AUC сертралина на 39%
	Дарунавир	Уменьшение AUC сертралина на 49%
Пароксетин	Фосампренавир	Уменьшение AUC пароксетина на 50%
	Дарунавир	Уменьшение AUC пароксетина на 40%
	Ритонавир	Возможное повышение уровня пароксетина
Венлафаксин	Ритонавир	Возможное повышение уровня венлафаксина
Циталопрам	Ритонавир	Возможное повышение уровня циталопрама
Миртазапин	Ингибиторы протеазы	Возможное повышение уровня миртазапина

Примечание. AUC (area under the curve) — площадь под кривой «концентрация-время»; антидепрессанты не изменяют концентрации ИП и ННИОТ; последствия взаимодействия препаратов необходимо учитывать при подборе их дозировки.

Считается, что ИП и ННИОТ могут подавлять или стимулировать ферментную систему цитохрома P450 в печени, влияя на метаболизм бензодиазепинов, амфетаминов и опиоидов.

Риск лечения чаще всего характеризуется двумя основными факторами: а) вероятностью наступления побочных эффектов; б) тяжестью проявлений побочных эффектов. Установлено, что АРВП и вне связи с потреблением ПАВ, могут вызывать значимую соматическую патологию, например, поражение почек [40], сердечно-сосудистой системы [41],

Даже применение безопасных на первый взгляд лекарственных препаратов или пищевых добавок может иметь следствием неожиданные эффекты. Так, на фоне приема чесночного масла в капсулах сывороточные концентрации саквинавира уменьшались вдвое [48]. В исследовании с участием здоровых добровольцев было отмечено, что после приема витамина С было отмечено существенное (на 14%) снижение сывороточной концентрации не усиленного ритонавиром индинавира [49]. Однако в настоящее время диагностируется всего лишь около 36% случа-

ев клинически значимого взаимодействия АРВП между собой или с препаратами других классов [19].

Поэтому вопросы эффективного медикаментозного лечения ВИЧ-инфекции очень важны, так как установлено, что объем формирующегося в организме при заболевании пула не поддающихся терапии инфицированных клеток, пребывающих в спящем состоянии и являющихся причиной рецидивов, примерно в 60 раз больше, чем считалось до настоящего времени [50]. Одновременное назначение нескольких лекарственных препаратов может изменить их действие, причем потенциал взаимодействия лекарственных препаратов неисчерпаем, а формы проявления взаимодействия зачастую непредсказуемы. Поэтому число назначаемых препаратов должно быть сведено к минимуму. Это одна из гарантий безопасности лечения. Информированность пациента о взаимодействиях препаратов и их проявлениях, сообщение об этом медицинскому персоналу, своевременная коррекция доз являются определяющими для самочувствия пациента, соблюдения режима лечения и его эффективности.

Тем не менее, несмотря на проводимые профилактические программы и заместительную терапию, вспышки ВИЧ-инфекции среди наркопотребителей продолжают иметь место [51], что обусловлено, в том числе, употреблением новых, более дешевых ПАВ короткого действия, которые вызывают необходимость в их частом использовании.

История вопроса о фармакологическом взаимодействии лекарств и наркотиков началась в 1996 году. Через год была опубликована теоретическая модель возможных взаимодействий между ритонавиром и распространенными наркопрепаратами. На сегодняшний день политика нетерпимого отношения к наркотикам, юридические и этические причины является основной причиной отказа фармацевтических компаний от испытаний взаимодействия между АРВП и этими ПАВ. Поэтому о подобных возможных взаимодействиях остается судить из отрывочных данных и отдельных клинических случаев.

Люди, употребляющие инъекционные наркотики, являются лишь небольшой частью населения, составляя при этом значительную часть людей, живущих с ВИЧ [52, 53]. Лечащий врач в процессе работы должен информировать всех пациентов о возможных лекарственных взаимодействиях АРВП

с другими лекарственными средствами, в том числе с нелегальными наркотиками, с препаратами заместительной терапии, препаратами для лечения туберкулеза, гепатитов С и В, оппортунистических инфекций и др., так как информированность пациента о взаимодействиях лечебных препаратов и их проявлениях, его сообщение об этом медицинскому персоналу, своевременная коррекция доз являются определяющими для самочувствия пациента, соблюдения режима лечения и его эффективности. Информированное согласие на проведение лечения предполагает, что именно пациент должен решать, возможен ли для него предлагаемый врачом курс терапии. С другой стороны, отказ от АРВП либо недостаточная приверженность к ней могут привести к быстрой утрате трудоспособности, в результате чего увеличатся расходы государства на сопровождение пациента, и впоследствии — к обнаружению резистентных штаммов даже у больных, никогда ранее не получавших АРВП [54–56]. Так, в настоящее время уровень первичной резистентности к НИОТ составляет 5,1%, к ННИОТ 3,7%, к ИП — 2,3% [57].

Несмотря на все мероприятия по снижению вреда наркотиков [16] часто они будут проводиться в условиях измененного состояния сознания. В связи с этим при разработке программ формирования приверженности к АРВП у наркопотребителей необходимо исходить из имеющихся / потенциальных нарушений когнитивных процессов с опорой на сохраненные компоненты интеллекта и ранее полученные и усвоенные знания (к примеру, начальными признаками СПИД-ассоциированной деменции являются астения, апатия и психомоторная заторможенность, которые иногда ошибочно могут быть приняты за депрессию) [58–61]. Для потребителей опиоидов характерны более грубое нарушение социального функционирования и высокий уровень криминализации, в то время как потребители каннабиса сохраняли относительно более высокий уровень социального функционирования (однако на фоне более широкого спектра употребляемых наркотиков и высокого уровня алкоголизации) [62].

На сегодняшний день нет эффективной модели прогнозирования приверженности у людей, употребляющих наркотики [52], в связи с чем возможные рекомендации, несмотря на явную пользу, могут оказаться невыполнимыми в конкретной ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В., Буравцова Е.В. Вич-инфекция: Информационный бюллетень № 38. — М.: ФНМЦ по профилактике и борьбе со СПИДом. — 2013. — 52 с.
2. ВИЧ и наркомания в России — проблема в квадрате // Медицина и здоровье. — 2012. — № 6 (74). — С. 4.

3. Bartlett J.A., Buda J.J., Von S.B., et al. Minimizing resistance consequences after virologic failure on initial combination therapy: a systematic overview // *J. AIDS*. — 2006. — Vol. 41, № 3. — P. 323–331.
4. Llibre J.M., Schapiro J.M., Clotet B. Clinical implication of genotypic resistance to the newer antiretroviral drugs in HIV-1-infected patients with virologic failure // *Clin. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 50, № 6. — P. 872–881.
5. Wood E., Hogg R.S., Yip B., Dong W.W., Wynhoven B., Mo T., Brumme C.J., Montaner J.S., Harrigan P.R. Rates of antiretroviral resistance among HIV-infected patients with and without a history of injection drug use // *AIDS*. — 2005. — Vol. 19, № 11. — P. 1189–1195.
6. Parienti J.J., Ragland K., Lucht F., et al. Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, is a predictor of HIV RNA replication // *Clin. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 50, № 8. — P. 1192–1197
7. Заявление о позиции «Потребители инъекционных наркотиков и доступ к лечению ВИЧ»: Глобальная сеть людей, живущих с ВИЧ/СПИДом (The Global Network of People living with HIV/AIDS, GNP +), Международное сообщество женщин, живущих с ВИЧ и СПИДом (The International Community of Women Living with HIV and AIDS, ICW), Амстердам, Лондон, октябрь 2005 г. — 2005. — 19 с. URL: <http://www.icw.org/files/IDURU.pdf> (дата обращения 12.12.2013 г.)
8. Wood E., Kerr T., Tyndall M.W., Montaner J.S. A review of barriers and facilitators of HIV treatment among injection drug users // *AIDS*. — 2008. — Vol. 22, № 11. — P. 1247–1256.
9. Chander G., Himelhoch S., Fleishman J.A., Hellinger J., Gaist P., Moore R.D., Gebo K.A. HAART receipt and viral suppression among HIV-infected patients with co-occurring mental illness and illicit drug use // *AIDS Care*. — 2009. — Vol. 21, № 5. — P. 655–663.
10. Lert F., Kazatchkine M.D. Antiretroviral HIV treatment and care for injecting drug users: An evidence-based overview // *The International J. of Drug Policy*. — 2007. — Vol. 18, № 4. — P. 255–261.
11. Grigoryan A., Hall H.I., Durant T., Wei X. Late HIV diagnosis and determinants of progression to AIDS or death after HIV diagnosis among injection drug users, 33 US States, 1996–2004 // *PLoS One*. — 2009. — № 4 (2). — P. 4445.
12. Lassila J., Aho I., Ristola M., Sutinen J.A. Large Proportion of Unknown Causes of Death // 14th European AIDS Conference, 16–19.10.2013, Brussels, Belgium. — 2013 — PE12/25. — P. 127.
13. Vyaltzin S., Mikhailova N., Kalinina T. Analysis of Mortality among HIV-infected People in Orenburg // 14th European AIDS Conference, 16–19.10.2013, Brussels, Belgium. — 2013 — PE12/17. — P. 124.
14. Orrell C. Antiretroviral adherence in a resource-poor setting // *Curr HIV/AIDS Rep.* — 2005. — Vol. 2, № 4. — P. 171–176.
15. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе. Клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ. — ВОЗ, 2007. — Протокол 5 «ВИЧ/СПИД у потребителей инъекционных наркотиков: лечение и помощь». — С. 173–244. — URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/78111/E90840R.pdf (дата обращения 15.12.2013).
16. Вирус иммунодефицита человека — медицина: Руководство для врачей / Под ред. Н.А.Белякова, А.Г. Рахмановой. — 2-е изд. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — 656 с.
17. Справочная система методической поддержки учреждений социального обслуживания семей и детей по вопросам профилактики злоупотребления психоактивными веществами: Руководство / Комитет по социальной политике Санкт-Петербурга, 2011. — URL: <http://www.kidantidrug.org/modules.php?name=News&file=article&sid=110> (дата обращения 15.12.2013 г.).
18. Батлер У.Е. Право на здоровье и Конвенции ООН о наркотиках. — М., 2009. — 36 с. — URL: http://www.unodc.org/documents/russia/Reports/W.Butler_Right_to_health_and_UN_conventions_on_narcotics_FINAL_RUS_ENG_www.pdf (дата обращения 25.12.2013 г.).
19. Evans-Jones J.G., Cottle L.E., Back D.J., Gibbons S., Beeching N.J., Carey P.B., Khoo S.H. Recognition of risk for clinically significant drug interactions among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy // *Clin Infect Dis.* — 2010. — Vol. 50, № 10. — P. 1419–1421.
20. ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство / Под ред. В.В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 608 с.
21. Rosen M.I., Rigsby M.O., Dieckhaus K.D., Cramer J.A. Effects of illicit drug use on adherence to prescribed antiretroviral medication // *American J. of Addiction*. — 2003. — Vol. 12, № 5. — P. 455–458.
22. Robison L.S., Westfall A.O., Saag M.S., Curtin C., Wang S.-S., Twyman R., Schwabe S. Short-term discontinuation of HAART regimens more common in vulnerable patient populations // *AIDS Res.* — 2008. — Vol. 24, № 11. — P. 1347–1355.
23. Hendershot C.S., Stoner S.A., Simoni J.M., Pantalone D.W. Alcohol use and antiretroviral adherence: review and meta-analysis // *JAIDS*. — 2009. — Vol. 52, № 2. — P. 180–202.
24. Kampman K.M., Pettinati H., Lynch K.G., Dackis C., Sparkman T., Weigley C., O'Brien C.P. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence // *Drug and Alcohol Dependence*. — 2004. — Vol. 75, № 3. — P. 233–240.
25. McCance-Katz E.F., Kosten T.R., Jatlow P. Disulfiram effects on acute cocaine administration // *Drug and Alcohol Dependence*. — 1998. — Vol. 52, № 1. — P. 27–39.
26. Bialer M., Doose D.R., Murthy B., Curtin C., Wang S.-S.; Twyman R., Schwabe S. Pharmacokinetic interactions of topiramate // *Clinical Pharmacokinetics*. — 2004. — Vol. 43, № 12. — P. 763–780.
27. Chick J. Safety issues concerning the use of disulfiram in treating alcohol dependence // *Drug Safety*. — 1999. — Vol. 20, № 5. — P. 427–435.

28. *Jenkinson R.A., Clark N.C., Fry C.L., Dobbin M.* Buprenorphine diversion and injection in Melbourne, Australia: an emerging issue? // *Addiction*. — 2005. — Vol. 100, № 2. — P. 197–205.
29. *Булеков И.С.* Наркопотребление как главный элемент неприверженности ВААРТ. Можно ли сформировать приверженность у активного наркопотребителя // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2011. — Т. 3, № 4, С. 20–23.
30. *Uhlmann S., Milloy M.J., Kerr T., Zhang R., Guillemi S., Marsh D., Hogg R.S., Montaner J.S., Wood E.* Methadone maintenance therapy promotes initiation of antiretroviral therapy among injection drug users // *Addiction*. — 2010. — Vol. 105, № 5. — P. 907–913.
31. *Chander G., Himelhoch S., Moore R.D.* Substance abuse and psychiatric disorders in HIV-positive patients: Epidemiology and impact on antiretroviral therapy // *Drugs*. — 2006. — Vol. 66, № 6. — P. 769–789.
32. *Wood E., Kerr T., Montaner J.S.* HIV treatment, injection drug use, and illicit drug policies // *Lancet*. — 2007. — № 370 (9581). — P. 8–10.
33. *Улюкин И.М., Додонов К.Н., Болехан В.Н.* Некоторые нерешенные вопросы лечения опийной наркомании на фоне ВИЧ-инфекции // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. — 2012. — № 2. — С. 53–59.
34. *Серебровская Л.В., Попова А.А., Иванова Л.А., Хохлова О.Н.* Новые возможности определения CD4 Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов. Рекомендации // *ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ: Информационный бюллетень № 37*. — М.: ФНМЦ по профилактике и борьбе со СПИДом. — 2013. — 32 с.
35. *Fellay J., Boubaker K., Ledergerber B., Bernasconi E., Furrer H., Battegay M., Hirschel B., Vernazza P., Francioli P., Greub G., Flepp M., Telenti A.* Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV cohort study // *Lancet*. — 2001. — № 358 (9290). — P. 1322–1327.
36. *Dieleman J.P., Jambroes M., Gyssens I.C., Sturkenboom M.C., Stricker B.H., Mulder W.M., de Wolf F., Weverling G.J., Lange J.M., Reiss P., Brinkman K., ATHENA Study Group.* Determinants of recurrent toxicity-driven switches of highly active antiretroviral therapy // *AIDS*. — 2002. — Vol. 16, № 5. — P. 737–745.
37. *Bouhnik A.D., Preau M., Vincent E., Carrieri M.P., Gallais H., Lepou G., Gastaut J.A., Moatti J.P., Spire B.; MANIF 2000 Study Group.* Depression and clinical progression in HIV-infected drug users treated with highly active antiretroviral therapy // *Antiviral Therapy*. — 2005. — Vol. 10, № 1. — P. 53–61.
38. *Cruess D.G., Douglas S.D., Petitto J.M., Leserman J., Ten Have T., Gettes D., Dub? B., Evans D.L.* Association of depression, CD8+T lymphocytes and natural killer cell activity: implications for morbidity and mortality in human immunodeficiency virus disease // *Current Psychiatry Report*. — 2003. — Vol. 5, № 6. — P. 445–450.
39. *Schwarz B., Eisele L., Neumann T., Reinsch N., Schulze C., Warnke A., Holzendorf V., Hower M., Potthoff A., Brockmeyer N., Becker-Boost I., Kwirant F., Erbel R., Moebus S., Jöckel K.-H., Schadendorf D., Esser S.* Psychotropic Drugs Are Prescribed More Frequent in HIV-positive Patients Compared to the General Population — Data from Two German Prospective Cohorts; Heinz Nixdorf Recall Study and HIV HEART Study // *14th European AIDS Conference, 16–19.10.2013, Brussels, Belgium*. — 2013. — PE15/27. — P. 159
40. *Andrade Fuentes K., Manjarrez Tellez B., Gaytan Martinez J., et al.* Tubular Dysfunction in HIV Infected Patients on Antiretroviral Therapy in a HIV Clinic in Mexico // *14th European AIDS Conference, 16–19.10.2013, Brussels, Belgium*. — 2013. — PE11/12. — P. 112
41. *Saumoy M., Navarro A., Di Yacovo S., Vazquez-Vega G., Garcia-Yanez J.C., Sandoval Ramirez J.L., Mata-Marin J.A.* Carotid Intima-media Thickness Assessment in High Cardiovascular Risk HIV-infected Patients Randomized to an Intensive Intervention on Lifestyle versus Routine Care // *14th European AIDS Conference, 16–19.10.2013, Brussels, Belgium*. — 2013. — PE11/16. — P. 113.
42. *Beato Prata M., Ventura C., Duque V., Saraiva da Cunha J.G.* DRESS Syndrome Related to Raltegravir // *14th European AIDS Conference, 16–19.10.2013, Brussels, Belgium*. — 2013. — PE11/21. — P. 115.
43. *Battalora L., Buchacz K., Armon C., Overton E.T., Hammer J., Patel P., Chmiel J.S., Wood K., Brooks J.T., Young B.* Low Bone Mineral Density is Associated with Increased Risk of Incident Fracture in HIV-infected Adults // *14th European AIDS Conference, 16–19.10.2013, Brussels, Belgium*. — 2013. — PS1/4. — P. 8.
44. *Dekoven M., Makin C., Staff S., et al.* Burden of Adverse Events (AEs) Associated with HIV Antiretroviral Therapy (ART) in the United States // *14th European AIDS Conference, 16–19.10.2013, Brussels, Belgium*. — 2013. — PE11/18. — P. 114.
45. *Altice F.L., Kamarulzaman A., Soriano V.V., Schechter M., Friedland G.H.* Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs // *Lancet*. — 2010. — № 376 (9738). — P. 367–387.
46. *EACS (European AIDS Clinical Society) Guidelines Version 7.0, October 2013*. — Berlin: Konigsdruck Service GmbH. — 2013. — 120 p. http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf (дата обращения 25.12.2013).
47. *Fichtenbaum C.J., Gerber J.G., Rosenkranz S.L., Segal Y., Aberg J.A., Blaschke T., Alston B., Fang F., Kosel B., Aweeka F.* Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047 // *AIDS*. — 2002. — Vol. 16, № 4. — P. 569–577.
48. *Piscitelli S.C., Burstein A.H., Welden N., et al.* The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir // *Clin. Infect. Dis*. — 2002. — Vol. 34, № 2. — P. 234–238

49. *Slain D., Amsden J.R., Khakoo R.A., Fisher M.A., Lalka D., Hobbs G.R.* Effect of high-dose vitamin C on the steady-state pharmacokinetics of the protease inhibitor indinavir in healthy volunteers // *Pharmacotherapy*. — 2005. — Vol. 25, № 2. — P. 165–170
50. *Ho Y.C., Shan L., Hosmane N.N., Gallicano K.D., Falloon J.* Replication-Competent Noninduced Proviruses in the Latent Reservoir Increase Barrier to HIV-1 Cure // *Cell*. — 2013. — Vol. 155, № 3. — P. 540–555
51. *Katchman E., Savyon M., Chemtob D., Wang J., Laskey S.B., Rosenbloom D.I., Lai J., Blankson J.N., Siliciano J.D., Siliciano R.F.* An Outbreak of Primary HIV Infection among Injecting Drug Users in Tel Aviv, Israel Associated with Changes in the Illicit Drug Use Practices // 14th European AIDS Conference, 16–19.10.2013, Brussels, Belgium. — 2013. — PS11/4. — P. 32–33.
52. *Материалы* Консультативной встречи NIDA/IAS «Профилактика и лечение ВИЧ/СПИДа у потребителей наркотиков: глобальная перспектива», Вашингтон, 11–12.01.2010 г.— NIDA/IAS. — 120 с.— URL: http://www.iasociety.org/Web/WebContent/File/NIDA-IAS_2010_Meeting_Report_RU.pdf (дата обращения 25.12.2013).
53. *Проект* Государственной стратегии противодействия распространению заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека, в Российской Федерации на период до 2020 года.— URL: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2013/11/29/1-dekabrya-vsemirnyu-den-borby-so-spidom> (дата обращения 23.12.2013).
54. *Korten V., Inan D., Yildirmak T., et al.* Prevalence of Transmitted Drug Resistance (TDR) in Newly Diagnosed HIV-1 Infected Patients in Turkey // 14th European AIDS Conference, 16–19.10.2013, Brussels, Belgium. — 2013. — PE9/9. — P. 94.
55. *Pineda-Pena A.C., Ferreira F., Schrooten Y., et al.* Drug Resistance in Newly Diagnosed HIV-1 Infected Patients in Leuven, Belgium from 1998 to 2011: Results from Routine Genotyping Testing // 14th European AIDS Conference, 16–19.10.2013, Brussels, Belgium. — 2013. — PE9/6. — P. 95.
56. *Schmidt D., Kollan C., Fatkenheuer G., et al.* Proportion of Transmitted and Acquired HIV Drug Resistance in a Long Term Observational Cohort in Germany // 14th European AIDS Conference, 16–19.10.2013, Brussels, Belgium. — 2013. — PE9/11. — P. 95–96.
57. *Hofstra M., Sauvageot N., Albert J., et al.* Increasing Number of HIV-1 Diagnoses with Transmitted Drug Resistance across Europe despite Stable Prevalence // 14th European AIDS Conference, 16–19.10.2013, Brussels, Belgium. — 2013. — PS2/1. — P. 9.
58. *Беляков Н.А., Левина О.С., Рыбников В.Ю.* Формирование приверженности к лечению у больных с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2013. — Т. 5, № 1. — С. 7–33.
59. *Булеков И.С.* Наркопотребление как главный элемент неприверженности ВААРТ. Можно ли сформировать приверженность у активного наркопотребителя // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 20–23.
60. *Ткаченко Т.Н., Фишман Б.Б., Фоменко Л.А.* Характеристика психического статуса и поведенческих реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2010. — Т. 2, № 1. — С. 65–69.
61. *Нейронауки и ВИЧ-инфекция: Медицинский тематический архив* / Под ред Н.А.Белякова, Т.Н.Трофимовой и В.В.Рассохина. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. 2013. — № 5. — 306 с.
62. *Кошкина Е.А., Бобков Е.Н., Киржанова В.В.* Сравнительное изучение моделей наркотического поведения и показателей социального функционирования среди потребителей опиоидов и каннабиноидов // *Наркология*. — 2013. — № 7. — С. 41–49
63. *Рекомендации* Европейского клинического общества СПИДа (EACS).— Версия 6.1 — Ноябрь 2012 г.— 82 с.— URL: <http://www.eacsociety.org/Portals/0/files/pdf%20files/Guidelines%20Pdf/EACSGuidelines-v6.1-Russian.pdf>.

Статья поступила в редакцию: 20.01.2014 г.

Сведения об авторе:

Улюкин Игорь Михайлович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ (регистр инфекционной патологии и ВИЧ-инфицированных военнослужащих) НИО (Всеармейский медицинский регистр МО РФ), научно-исследовательский центр Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, e-mail: igor_ulyukin@mail.ru

ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:
ОБЪЕДИНЕННЫЙ КАТАЛОГ «ПРЕССА РОССИИ» — 42178
КАТАЛОГЕ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ» — 57990