

# Терапия ВИЧ и заместительная терапия вопросы взаимодействия препаратов



# Вопросы лечения ПИН

---

- Общее состояние здоровья и ко-инфекции
- Доступ к ВИЧ-сервису
- Социальный статус
- Принятие терапии и приверженность
- Побочные эффекты
- Отношение с врачом и консультантом
- **Взаимодействие препаратов и «уличных» наркотиков**

# Вопросы лечения

## Взаимодействие препаратов

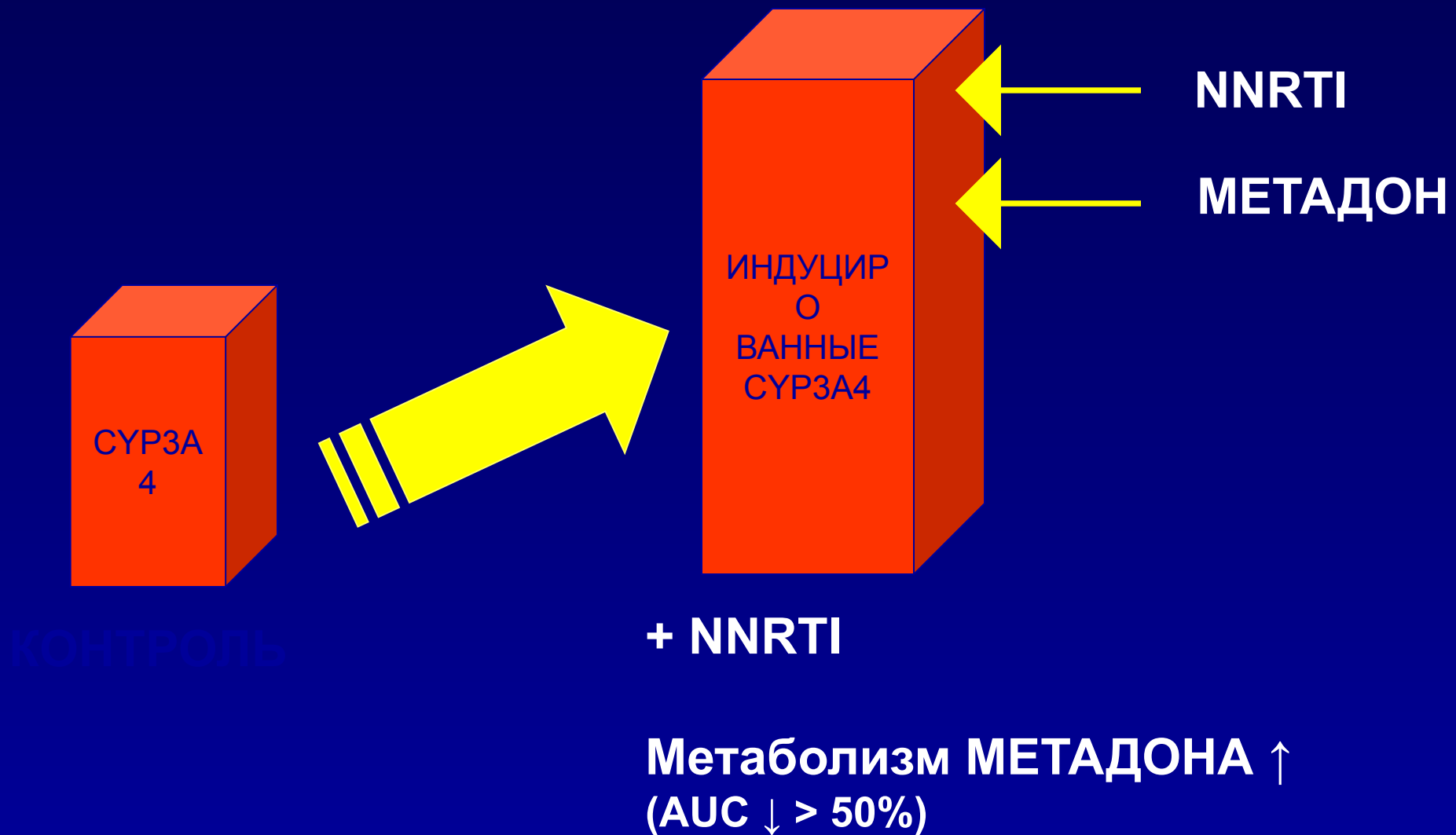
---

- Для ПИН очень часто заметительная терапия является основой успешной приверженности АРВ лечению
- Доклинические исследования показали вероятность значительных взаимодействий между препаратами опиоидного ряда и АРВ
- Существует дефицит информации о специфике ведения АРВ у ПИН

# Возможные проблемы с заместительной терапией пациентов на АРВ

- Процессы всасывания в связи с изменениями моторики ЖКТ
- Почечная фильтрация и выведение препарата
- Опиоидные препараты и АРВ метаболизируются ферментом СYP 450
  - СYP-450 индукторы: абстинентный синдром
  - СYP-450 ингибиторы: токсичность опиатов и АРВ

# ИНДУКЦИЯ NNRTI



# Эффект метадона на АЗТ

---

## Результаты

Увеличивает концентрацию АЗТ ~40%AUC

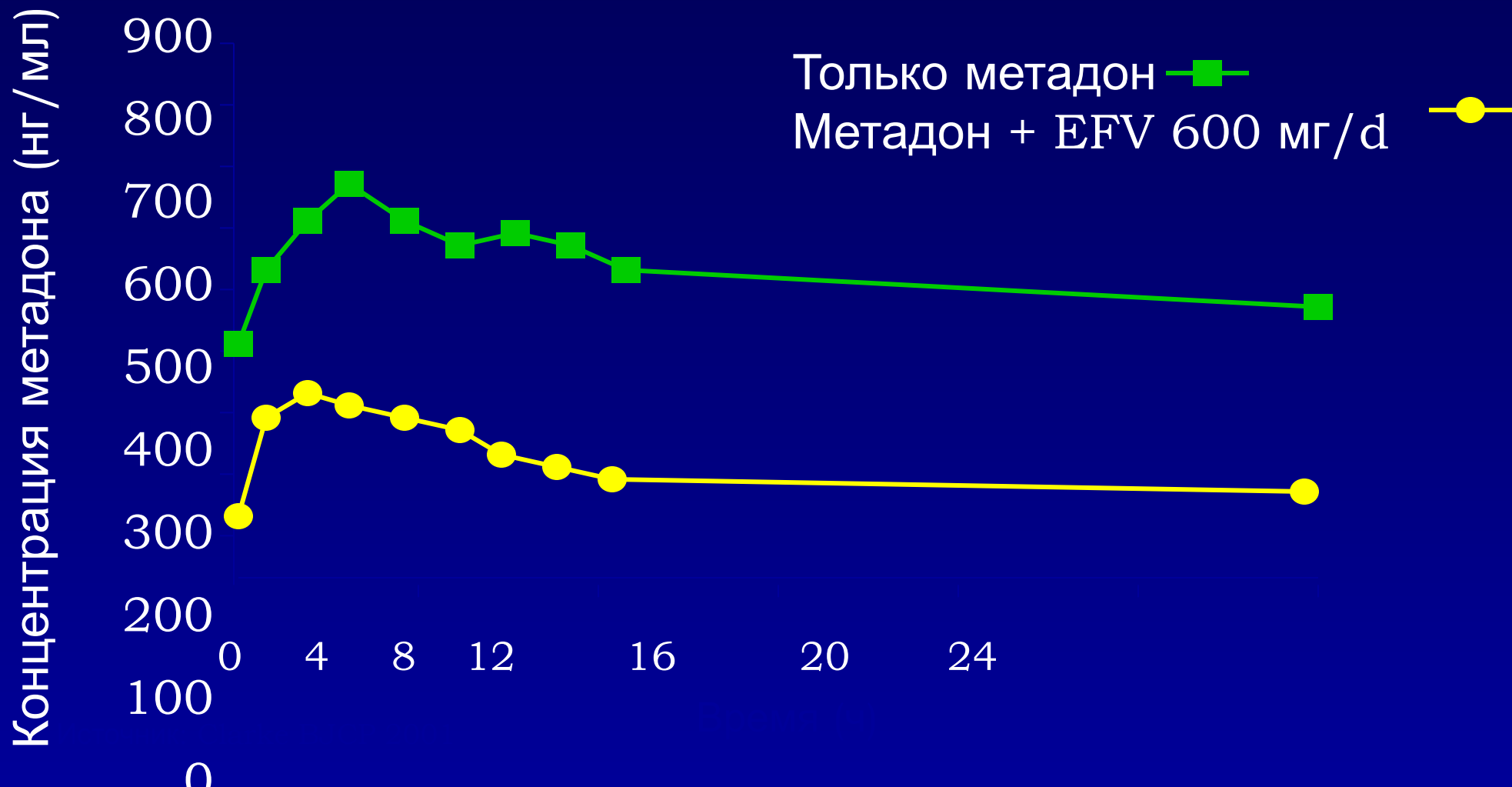
АЗТ не влияет на концентрацию метадона

## Клинические возможные симптомы:

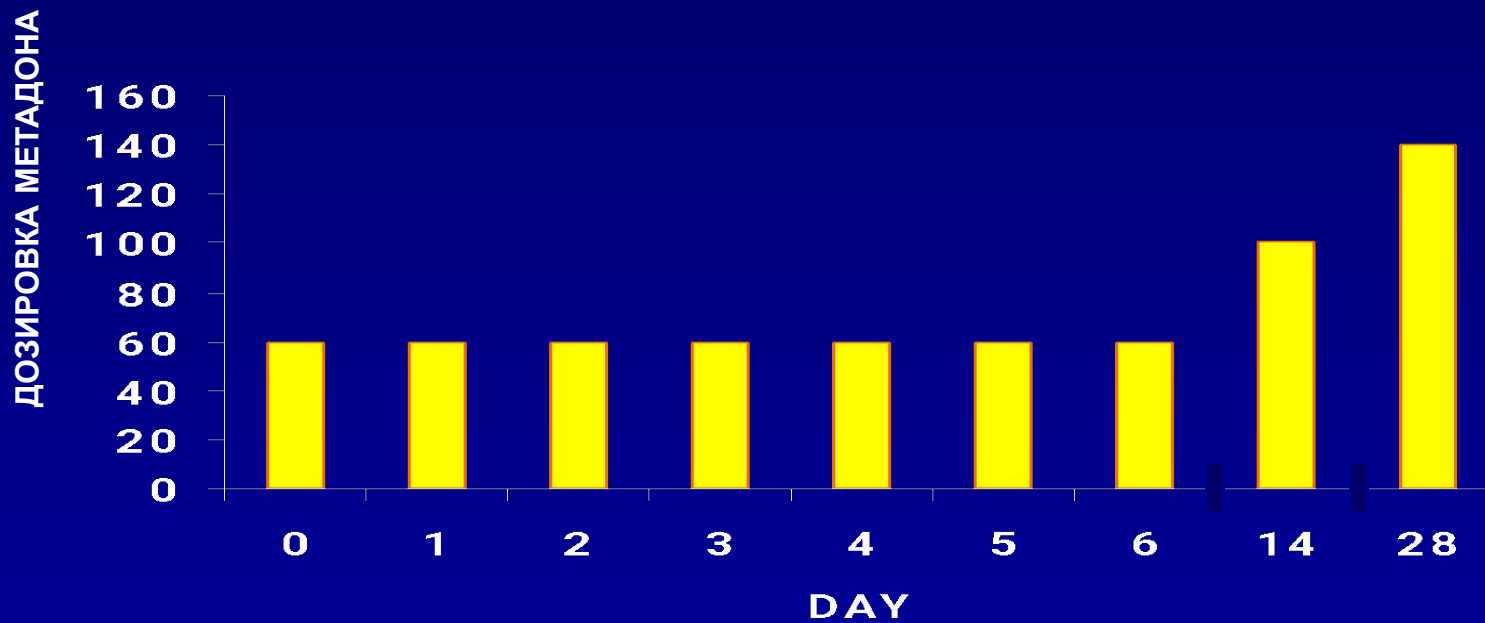
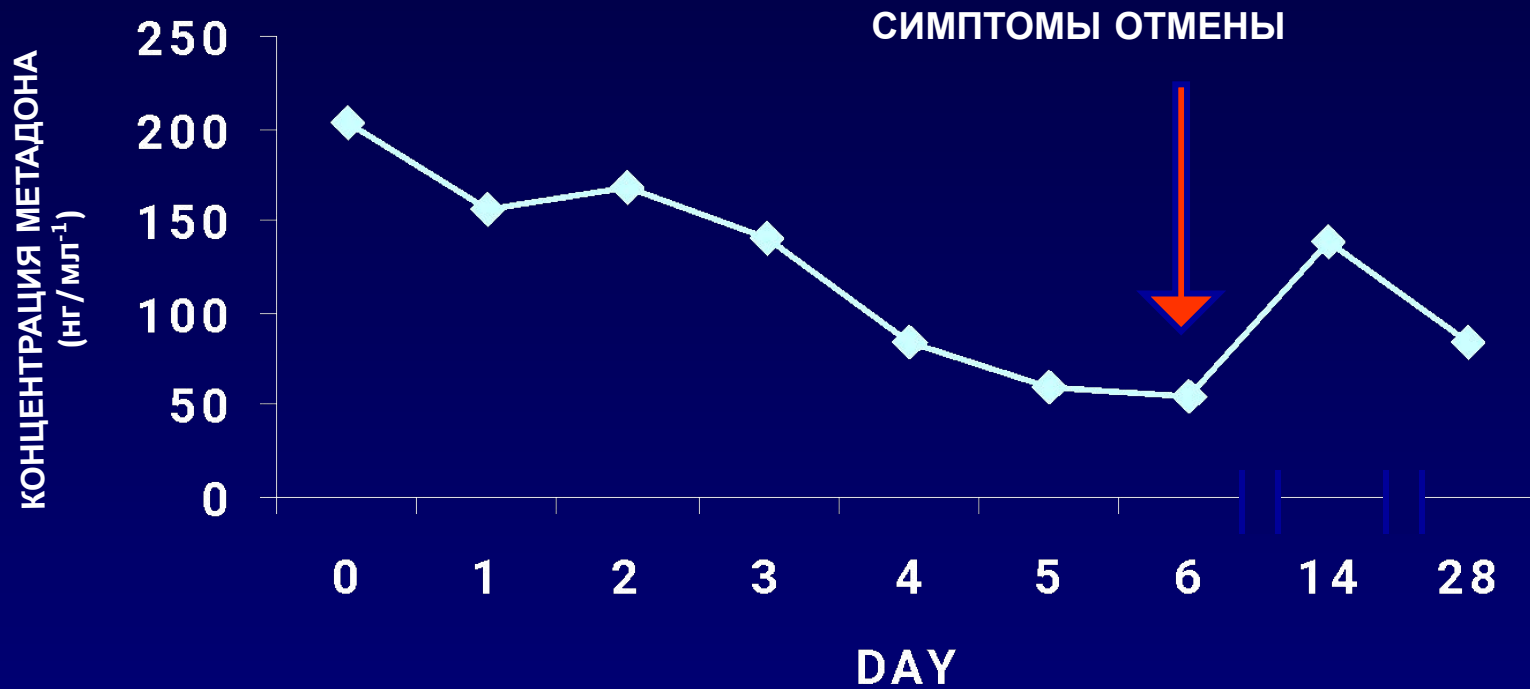
Токсичность АЗТ

# Взаимодействие между Н-НИОТ и метадоном

# КОНЦЕНТРАЦИЯ В ПЛАЗМЕ МЕТАДОНА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С EFV







# Клиническая тактика при назначении Эфавиренца

- **7/14(50%)** наличие побочных эффектов ЦНС **на 1-5**  
день
- **12/14(86%)** – синдром отмены 4/12 день 10й **8/12**  
день 7й

Среднее увеличение дозы метадона  
**14.65mgs (22%)**



# Метадон и Ингибиторы Протеазы



## **Терапия ВИЧ и заместительная терапия фармакокинетическое взаимодействие препаратов**

- **Взаимодействие препаратов влияет на токсичность, эффективность действия препаратов и приверженность**
  - **двустороннее взаимодействие**
  - **влияние на ВИЧ терапию**
  - **влияние на заместительную терапию**
- **Спектр препаратов в каждой группе**
  - **антиретровирусные--NRTIs, NNRTIs, Proteases**
  - **профилактика и лечение ОИОИ** - -
  - **метадон и бупренорфин**

- **Метадон-**

полусинтетический опиоид длительного действия

хорошо всасывается, пиковые концентрации – 1-2 часов, длительный период полувыведения – 24-36 часов (при ежедневном приеме), обычная доза 50-80mg/d

метаболизируется в печени с помощью фермента CYP450 3A4 и возможно при участии других ферментов (1A2, 2C9)

- **Бупренорфин-**

длительного действия агонист  $\mu$ -рецепторов

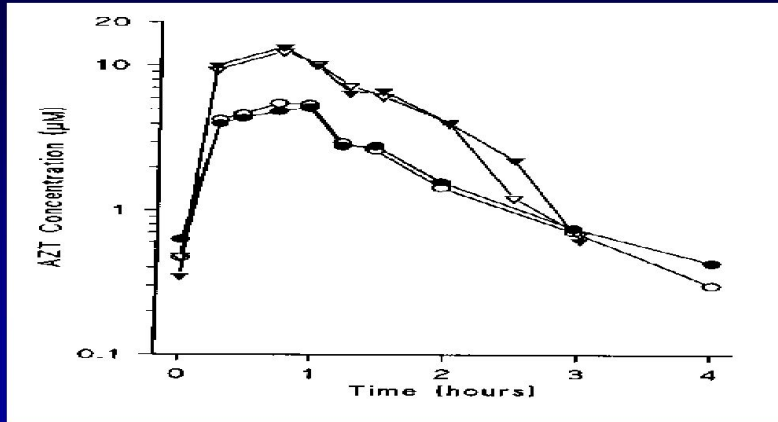
выделяется практически неизменным

# Возможные проблемы с заместительной терапией пациентов на АРВ

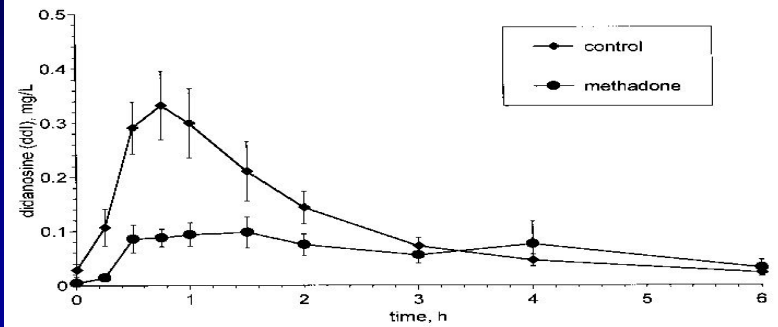
- Процессы всасывания в связи с изменениями моторики ЖКТ
- Почечная фильтрация и выведение препарата
- Опиоидные препараты и АРВ метаболизируются ферментом СYP 450
  - СYP-450 индукторы: абстинентный синдром
  - СYP-450 ингибиторы: токсичность опиатов и АРВ

# Метадон и уровень НИОТ

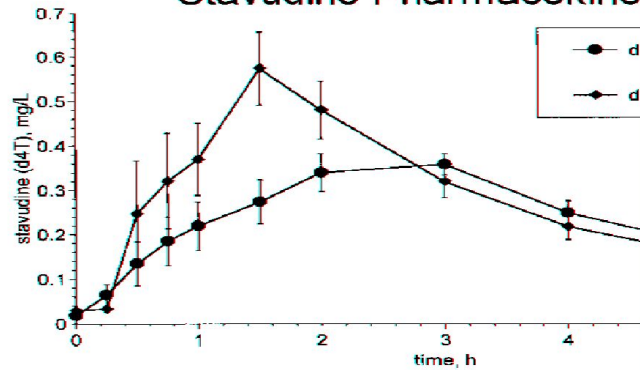
## АЗТ и метадон



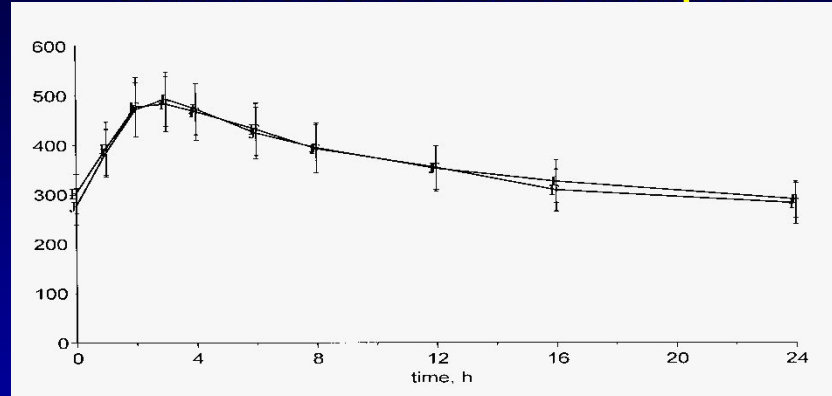
## Didanosine Pharmacokinetics



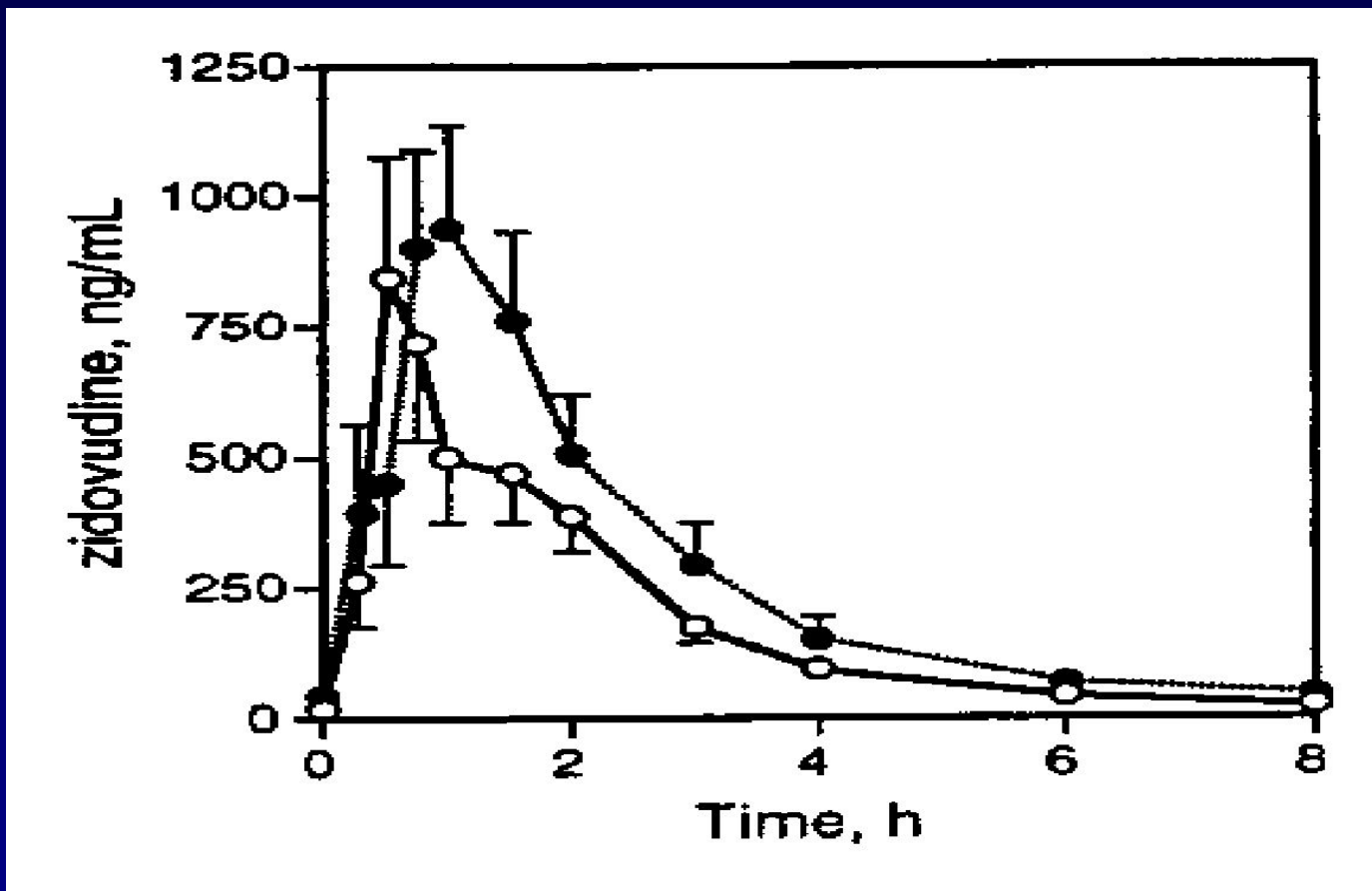
## Stavudine Pharmacokinetics



## Combivir effects on methadone disposition



## Влияние метадоны на концентрацию АЗТ (АСТG262)



Влияние метадоны на выведение АЗТ. Концентрация АЗТ в плазме после принятия 200 мг препарата (белая линия); Концентрация АЗТ после стабилизации на метадоне 50 мг/день (черная линия) (McCance-Katz, Rainey, Jatlow, Friedland. *JAIDS* 1998).



# Эффект метадона на AZT

---

## Результаты

Увеличивает концентрацию AZT ~40%AUC

AZT не влияет на концентрацию метадона

## Механизмы:

- + подавление глюкуронизации AZT
- + снижение почечного клиренса AZT
- снижение моторики ЖКТ

## Клинические возможные симптомы:

Токсичность AZT

Вопросы дозирования

# Влияние АЗТ на метадон

---

## Основные результаты

Отсутствует влияние на концентрацию метадона по сравнению с контрольной группой

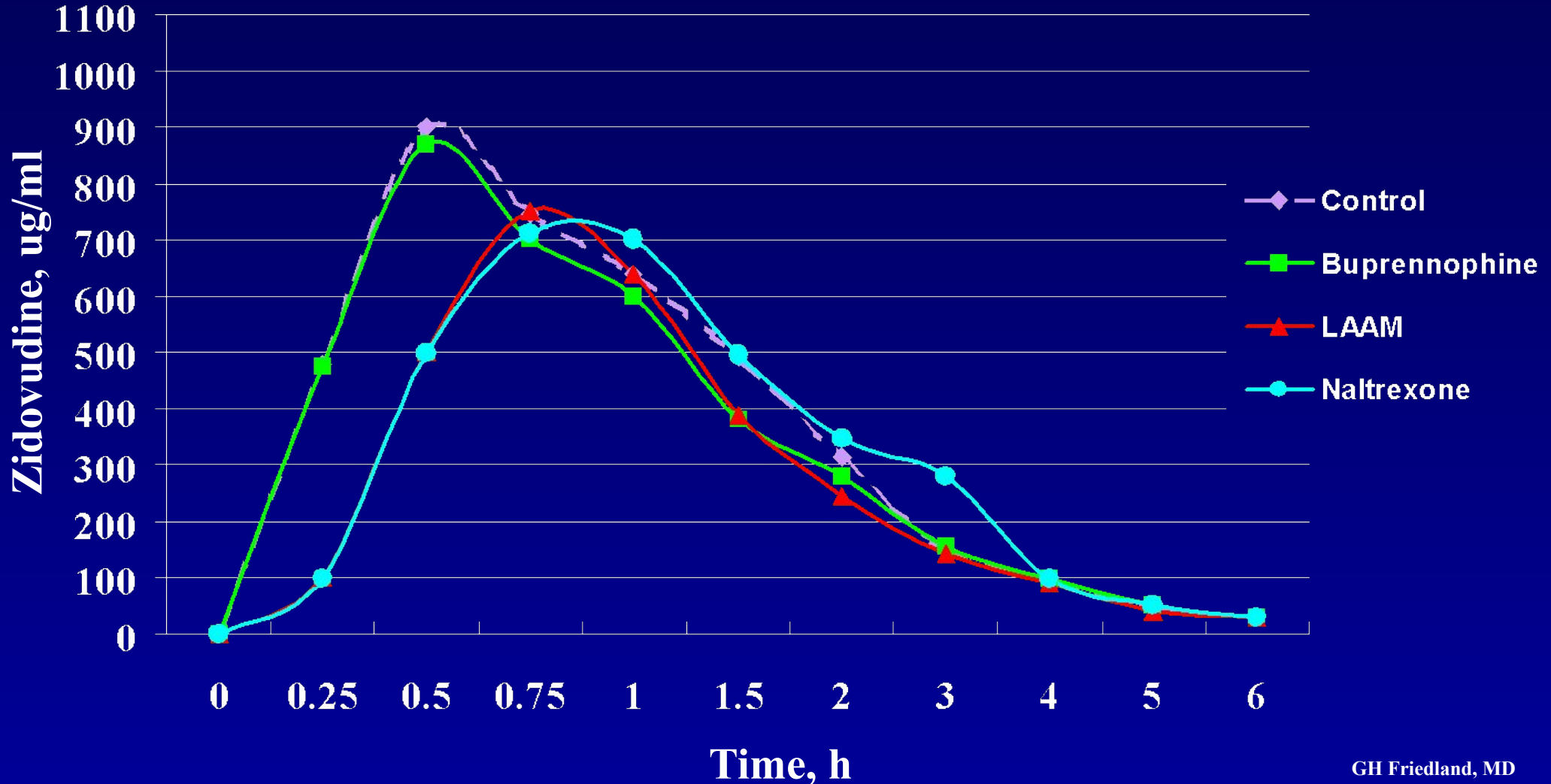
## Клинические показания:

Не требуется коррекции дозы метадона

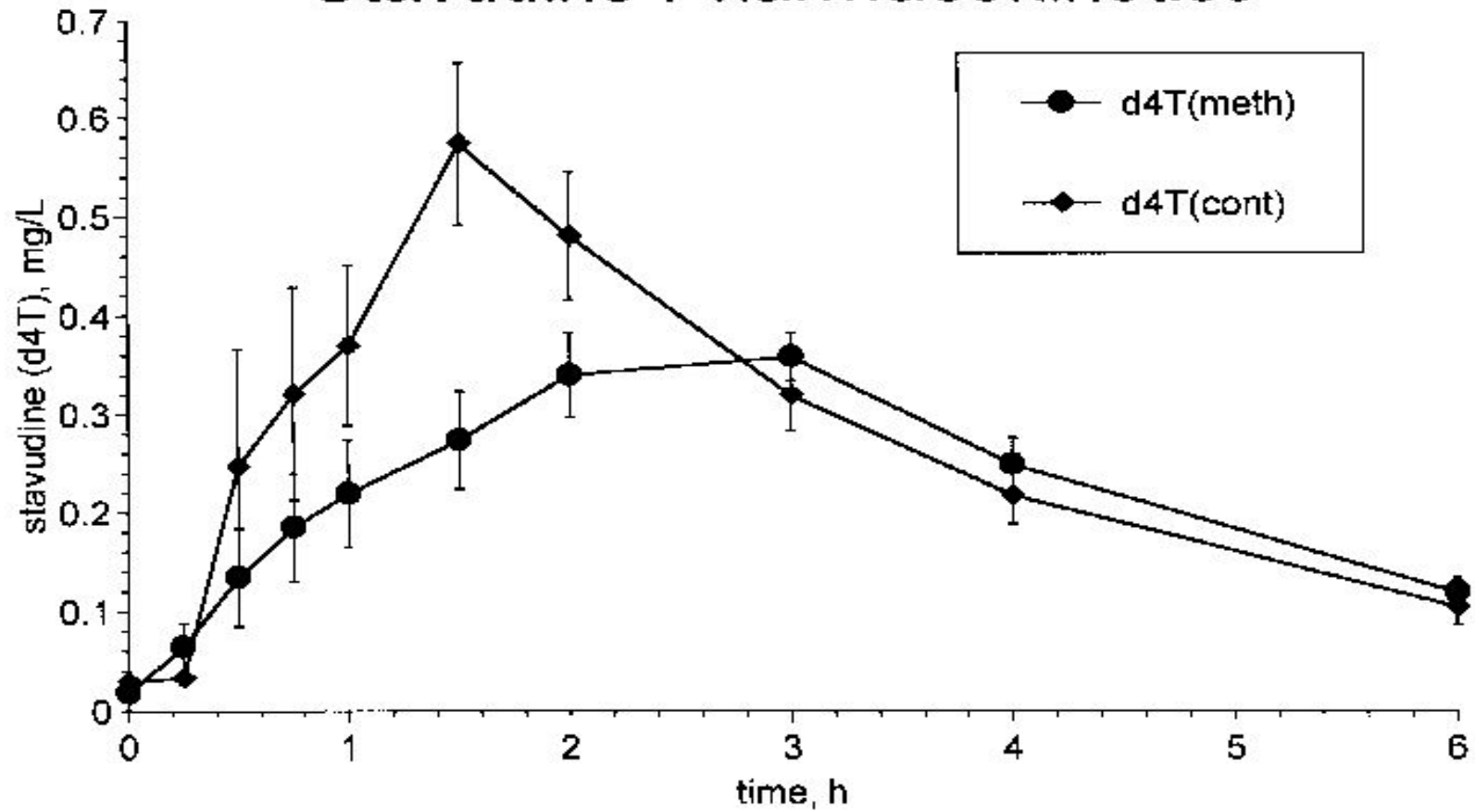
**АЗТ не СЪЕДАЕТ метадон**

# Effect of Opioid dependence Pharmacotherapies on Zidovudine Disposition

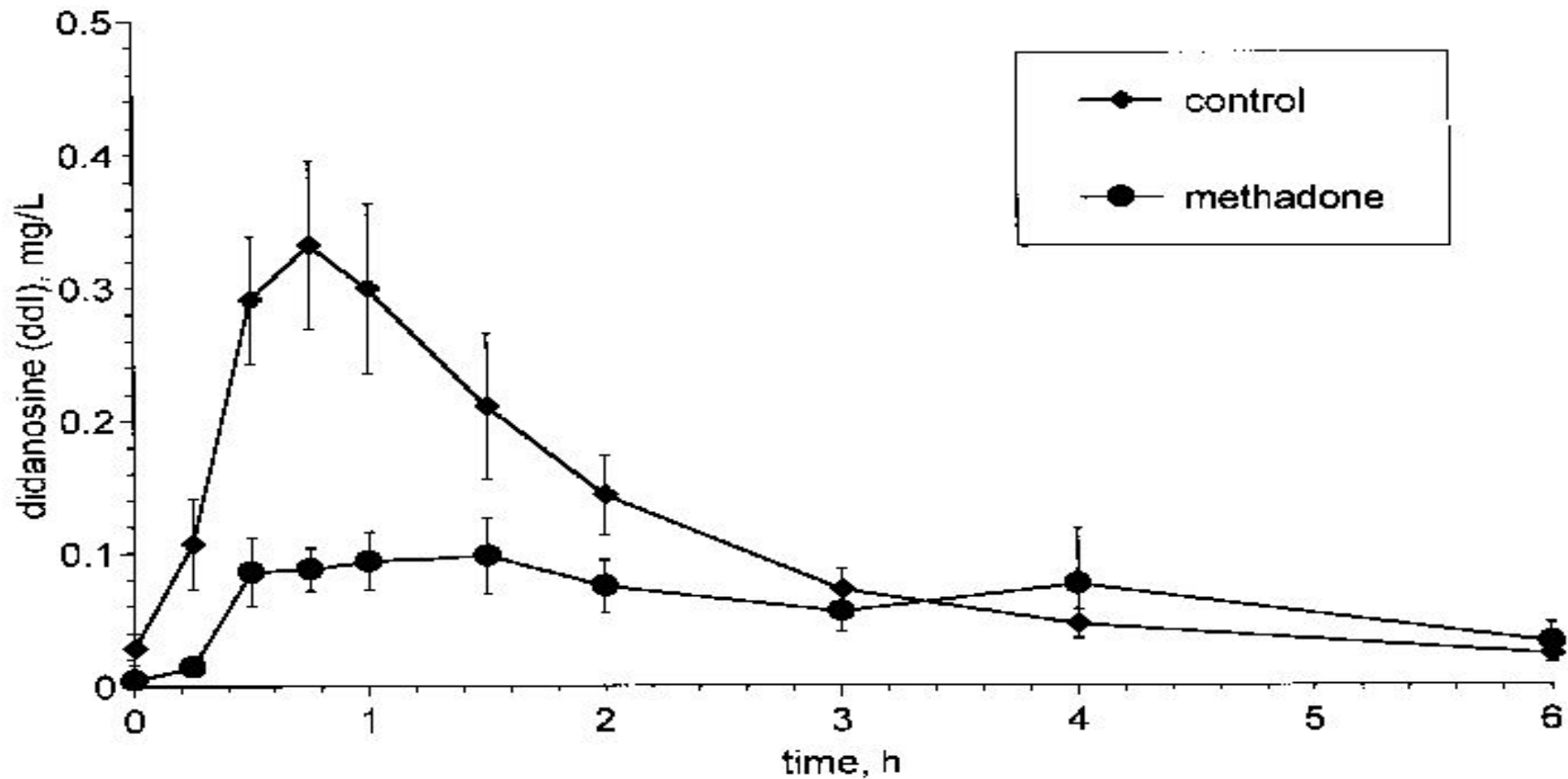
McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland GF, et al.



# Stavudine Pharmacokinetics



# Didanosine Pharmacokinetics



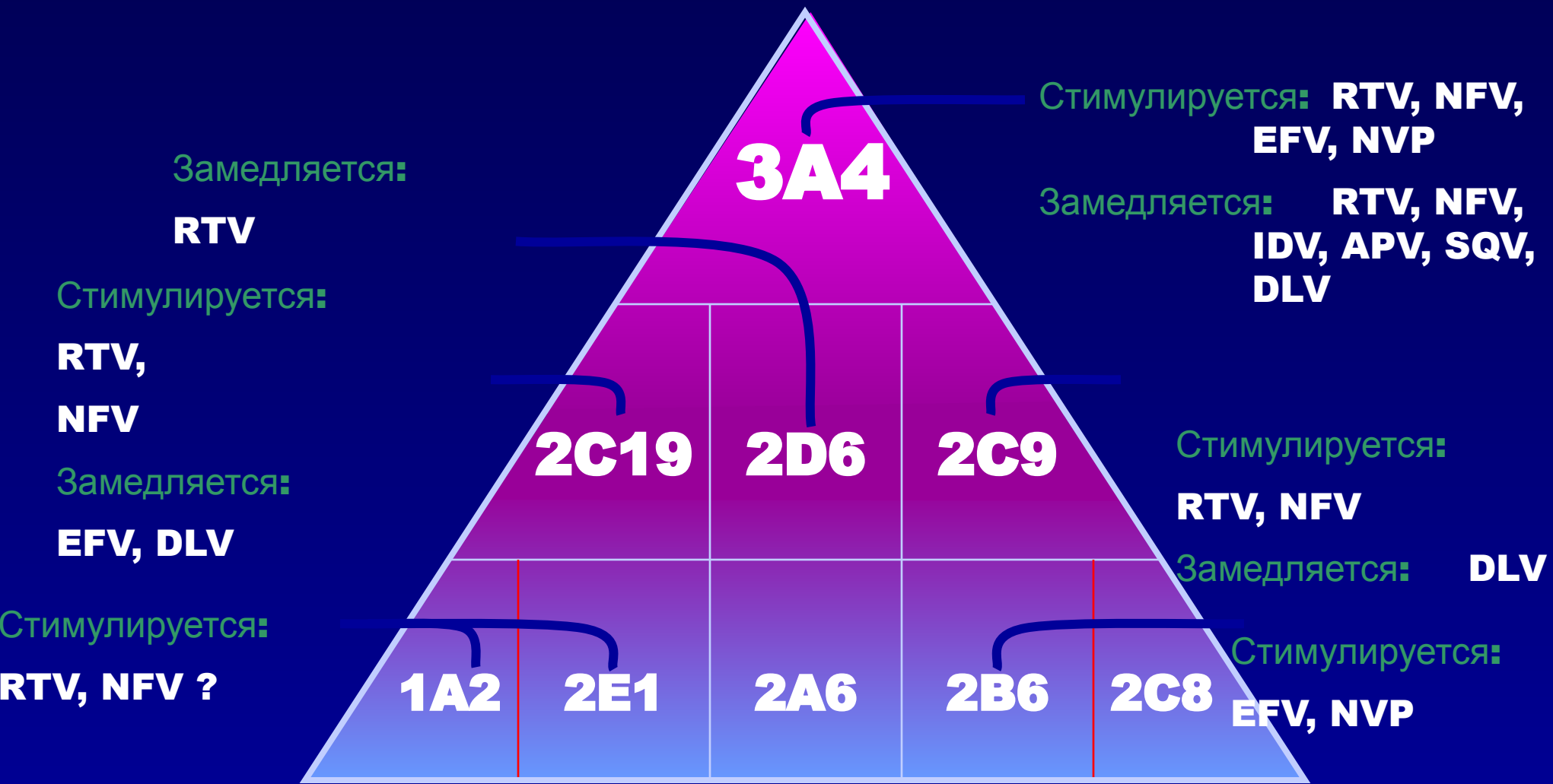
## Взаимодействие со Ставудином и Диданозином

- Метадон снижает d4T AUC на 18%
- Метадон снижает *tablet* ddI AUC на 64%

## **Терапия ВИЧ и препараты заметительной терапии взаимодействие**

- **Исследование было проведено на ВИЧ-негативных пациентах, получавших метадон и контрольной группой. Каждая группа по очереди получала то ddI и ddI ЕС**
- **Основная цель исследования – установить эффект метадона на ddI ЕС**
- **18 пациентов**
- **Результаты:**
  - **20% повышение в среднем в биодоступности для ЕС по сравнению с таблеткой**
  - **Не найдено клинически значимых взаимодействий**
  - **Обе формы диданозина можно использовать с метадоном**

# ОТНОСИТЕЛЬНАЯ РОЛЬ CYP 450s В МЕТАБОЛИЗМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ





# Взаимодействие между Н-НИОТ и метадоном

# Взаимодействие между агонистами опиатных рецепторов и ингибиторами и индукторами СуР 450

Methadone

+ СуР индуктор =



Инактивация  
метаболитов

синдром отмены

Methadone

+ СуР ингибитор =



Активный метадон

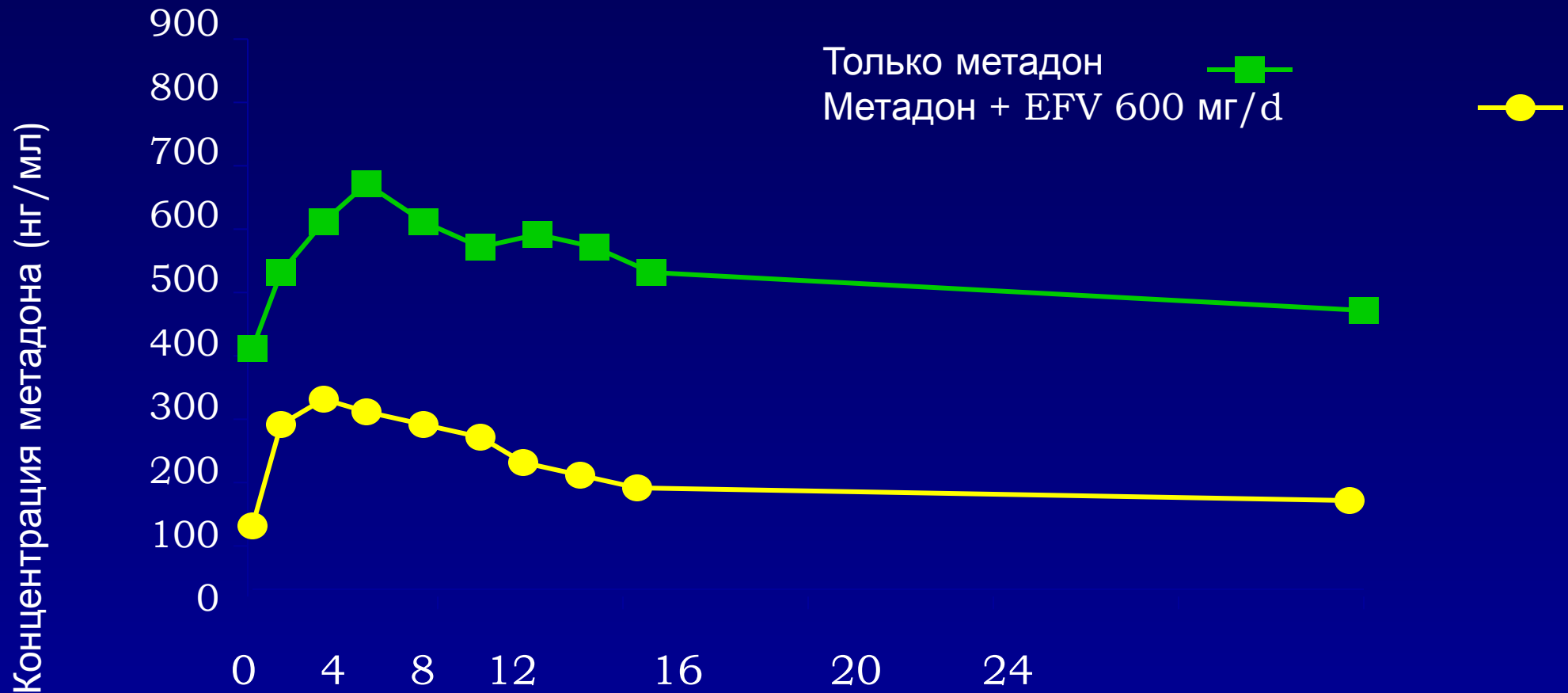
возможность передоза

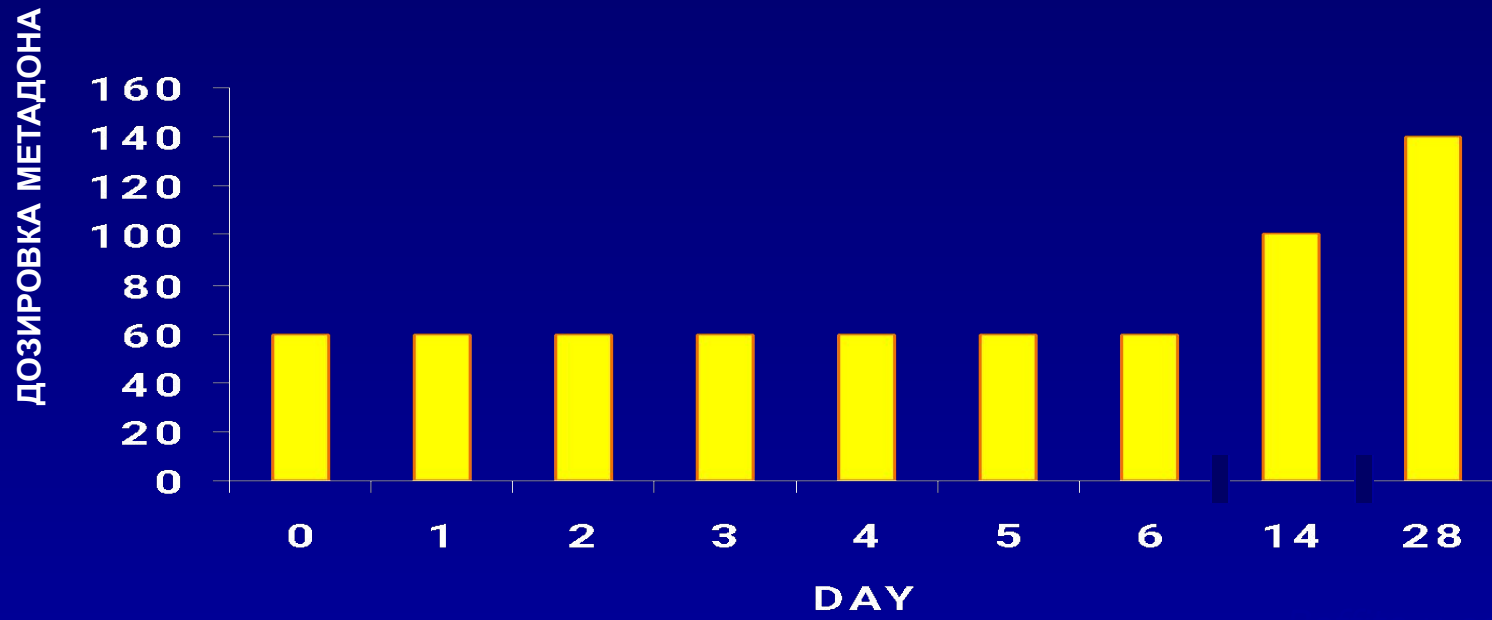
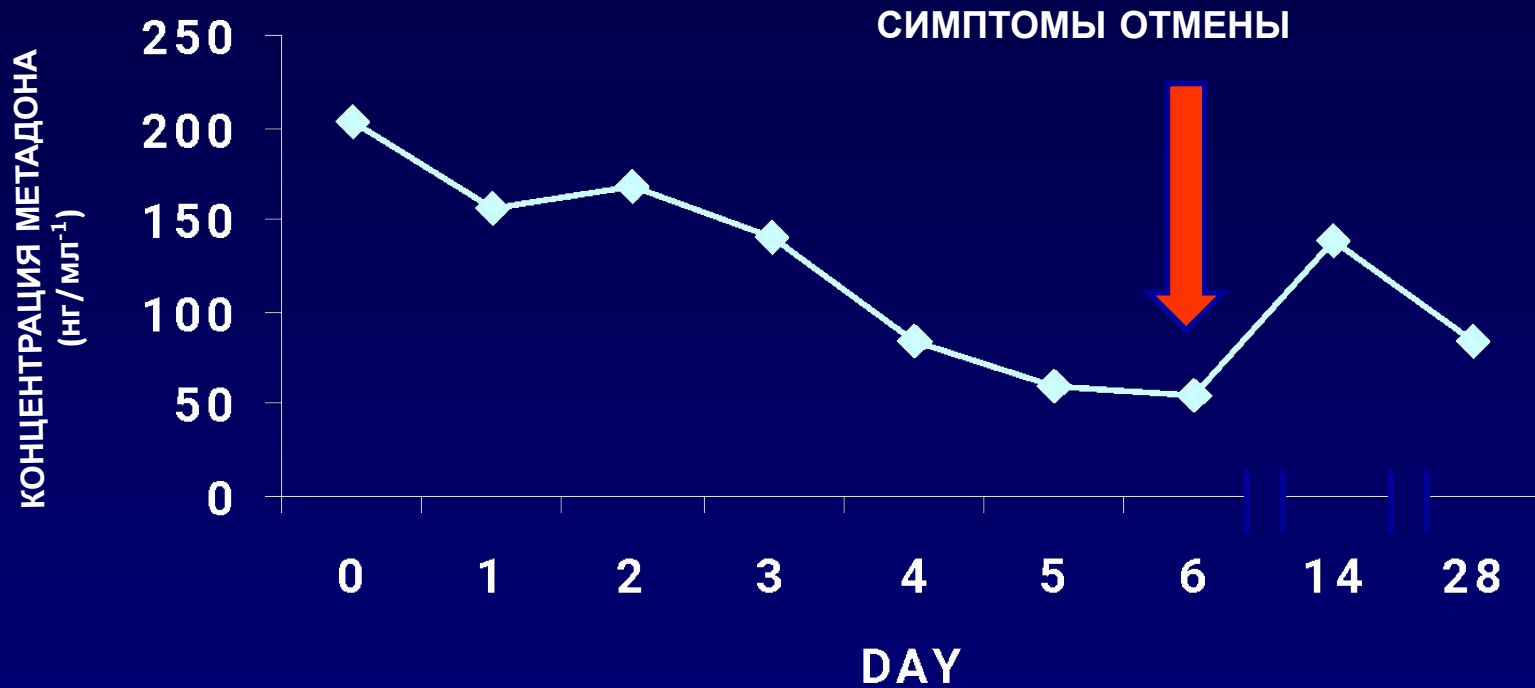
## Невирапин индуцирует синдром отмены

*Altice, Friedland, Cooney, AIDS: 13:957-62, 1999*

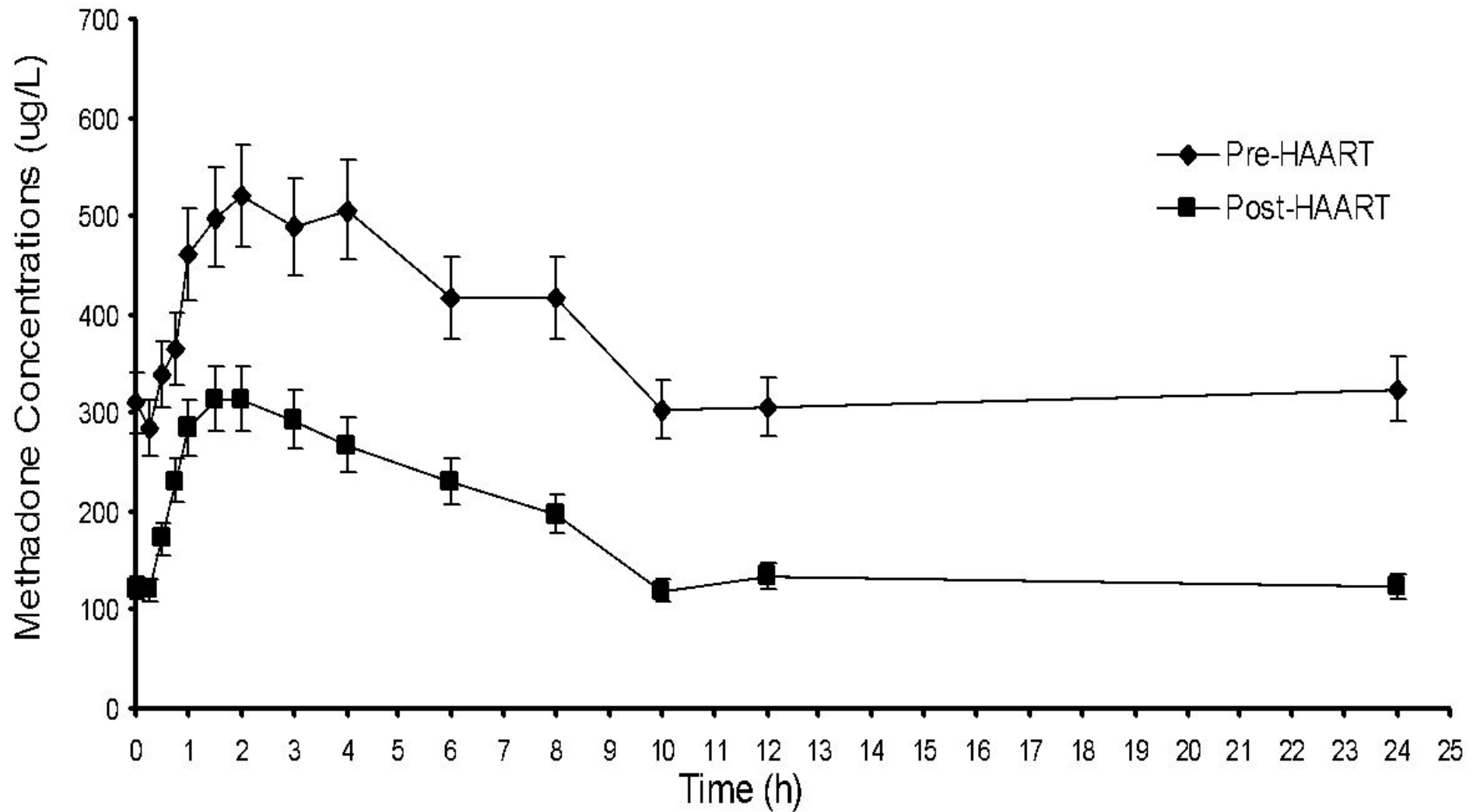
Комбинация	Дни на НВП до появления с-ма отмены	Уровень метадона µg/ml		Доза метадона (mg/day)		Ответ на коррекцию	Продолжение НВП?
		Pre- NVP	Начало симптомов	Pre- NVP	Коррекция		
1. DDI, D4T, NVP	4	0.72	0.08	70	160	YES	YES
2. DDI, D4T, NVP	8	0.92	0.06	90	155	YES	YES
3. D4T, 3TC, NVP	7	ND	0.17	85	150	YES	YES
4. ZDV, 3TC, NVP	5	ND	ND	115	115	Declined	NO
5. D4T, 3TC, NFV, NVP	4	ND	ND	35	100	NO	NO
6. ZDV, 3TC, NVP	4	ND	ND	70	110	NO	NO
7. D4T, 3TC, NVP	7	ND	ND	70	85	NO	NO

# КОНЦЕНТРАЦИЯ В ПЛАЗМЕ МЕТАДОНА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С EFV





## Effect of Efavirenz on Methadone Concentrations



# Клиническая тактика при назначении Эфавиренца

- 7/14(50%) наличие побочных эффектов ЦНС @ на 1-5 день
- 12/14(86%) – синдром отмены 4/12 день 10й 8/12 день 7й



Среднее увеличение дозы метадона  
14.65mgs (22%)

**“Н-НИОТ съедают метадон”**



# Опиоидные препараты и Ингибиторы Протеазы

# Метадон и Ингибиторы Протеазы

**ИП**

**Метадон**

**NFV**

**LOP/r**



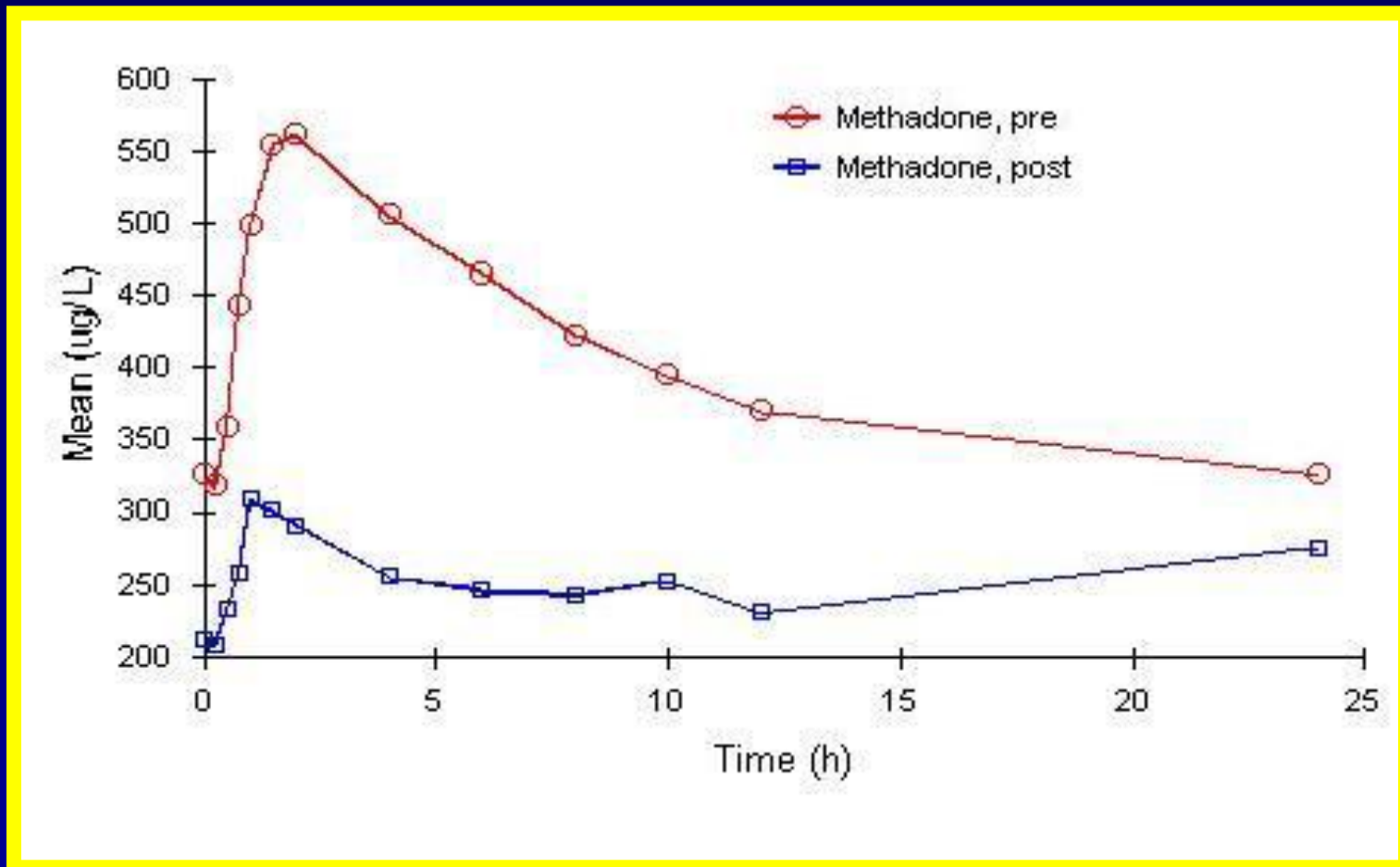
**RIT**

**ATZ**

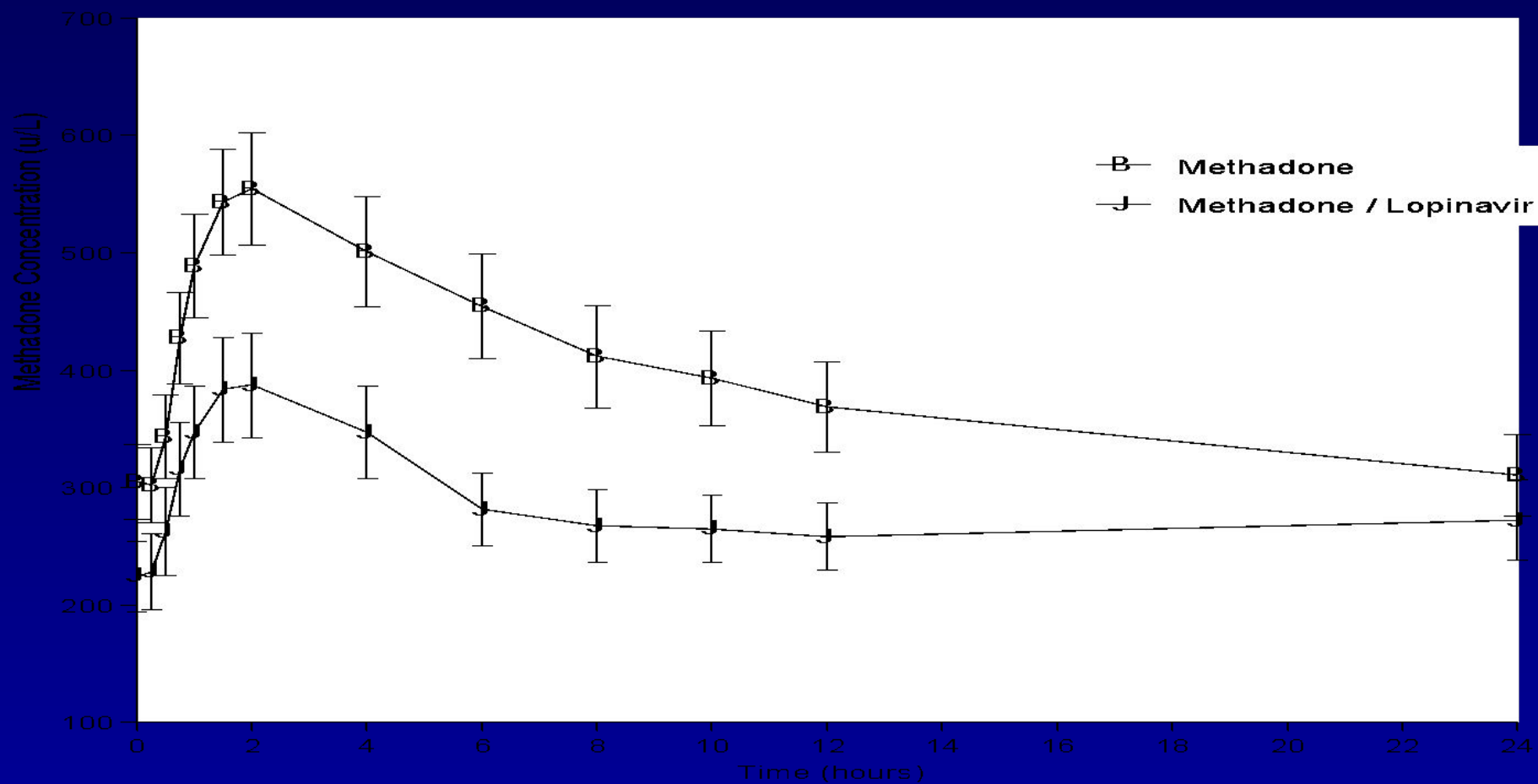
## Взаимодействие Метадон-Нельфинавир

- Клинический случай: Пациент на метадоне (120 mg daily); нельфинавир для лечения ВИЧ
- Дозав метадона повышена до 270 mg в день в течение 3 месяцев
- Клинически отслеживаемое снижение дозы метадона до 120 mg в течение 5 дней после прекращения приема нельфинавира

## Влияние Нельфинавира на концентрацию метадона в крови



# Влияние Калетры на концентрацию метадона



# ИП «покусывают» метадон

# Бупренорфин

- **Частичный агонист  $\mu$  рецепторов**
- **Эффективен для лечения опиоидной зависимости**
- **Включен в список Необходимых лекарственных средств, ВОЗ**
- **Сублингвальный прием, buprenorphine/naloxone, 4:1**

# Препараты и взаимодействие с метадоном

## Препараты

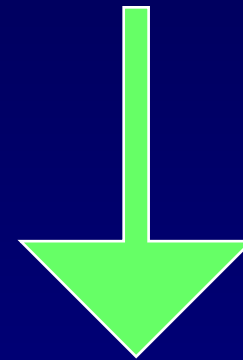
Rifampicin

Phenytoin

Phenobarbitone

Carbamazepine

## Эффект на метадон



Rifabutin

без изменений

Fluconazole

30%





## Эффект ИП на уровень бупренорфина

- Данное исследование направлено на изучение взаимодействия между бупренорфином и ингибиторами протеазы, nelfinavir (NLF), ritonavir (RTV), and lopinavir/ritonavir (L/R).
- Метод: Пациенты бупренорфиновой программы, ВИЧ-отрицательные волонтеры (n=10 на АРВ) участвовали в 24 часовых сессиях наблюдения с целью установления:
  - 1. Фармакокинетика Бупренорфина при моноприеме
  - 2. Бупренорфин и NLF или RTV или L/R – вопросы фармвзаимодействия после администрации стандартных клинических дозировок каждого ИП в течение 5, 7 и 7 дней соответственно.

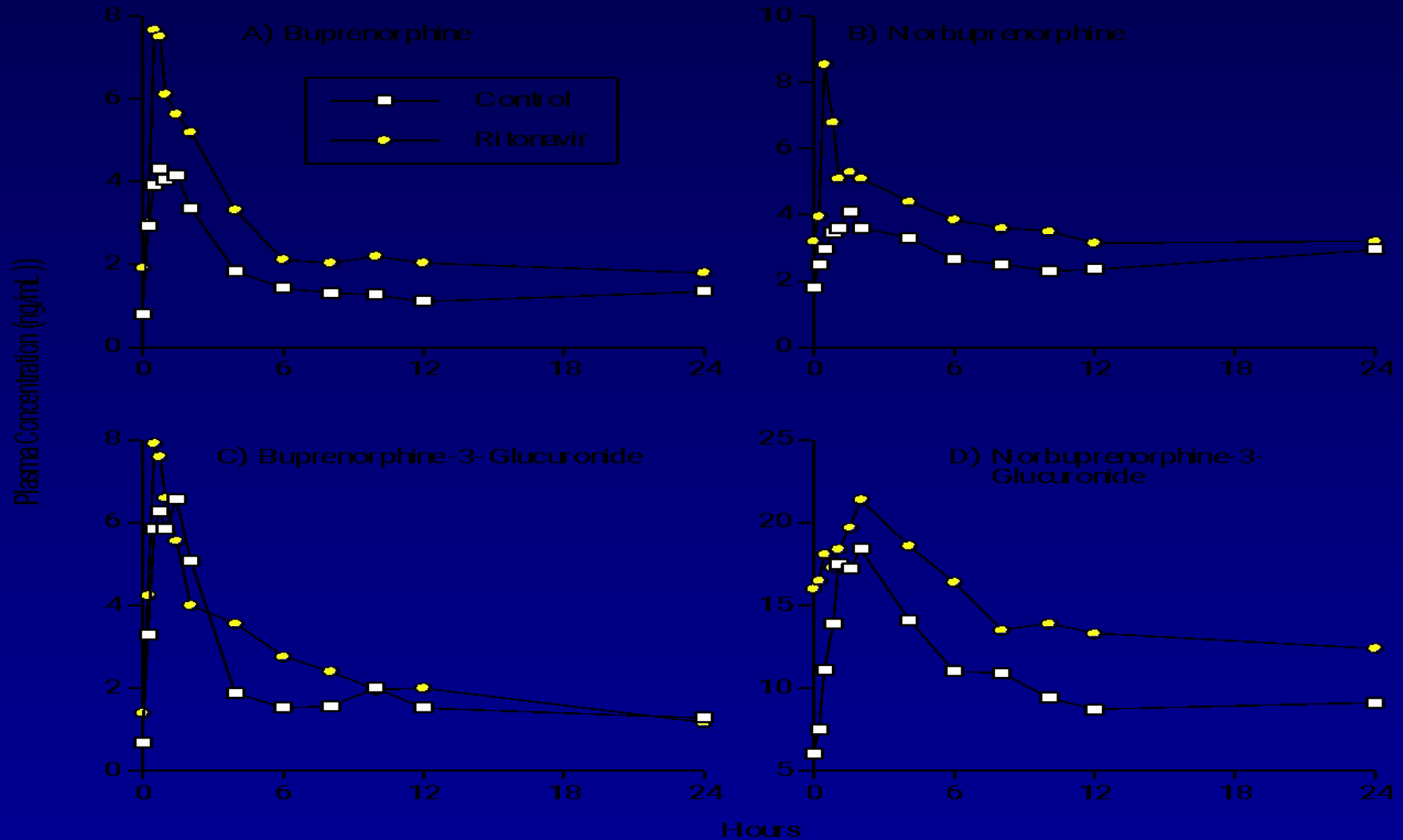
## Эффект ИП на уровень бупренорфина

- Оценочные исследования состояния абстиненции по стандартным схемам оценки были проведены до и после назначения ИП.
- Фармакокинетика ИП у здоровых волонтеров проводилась для оценки влияния бупренорфина на ИП (n=15/PI).

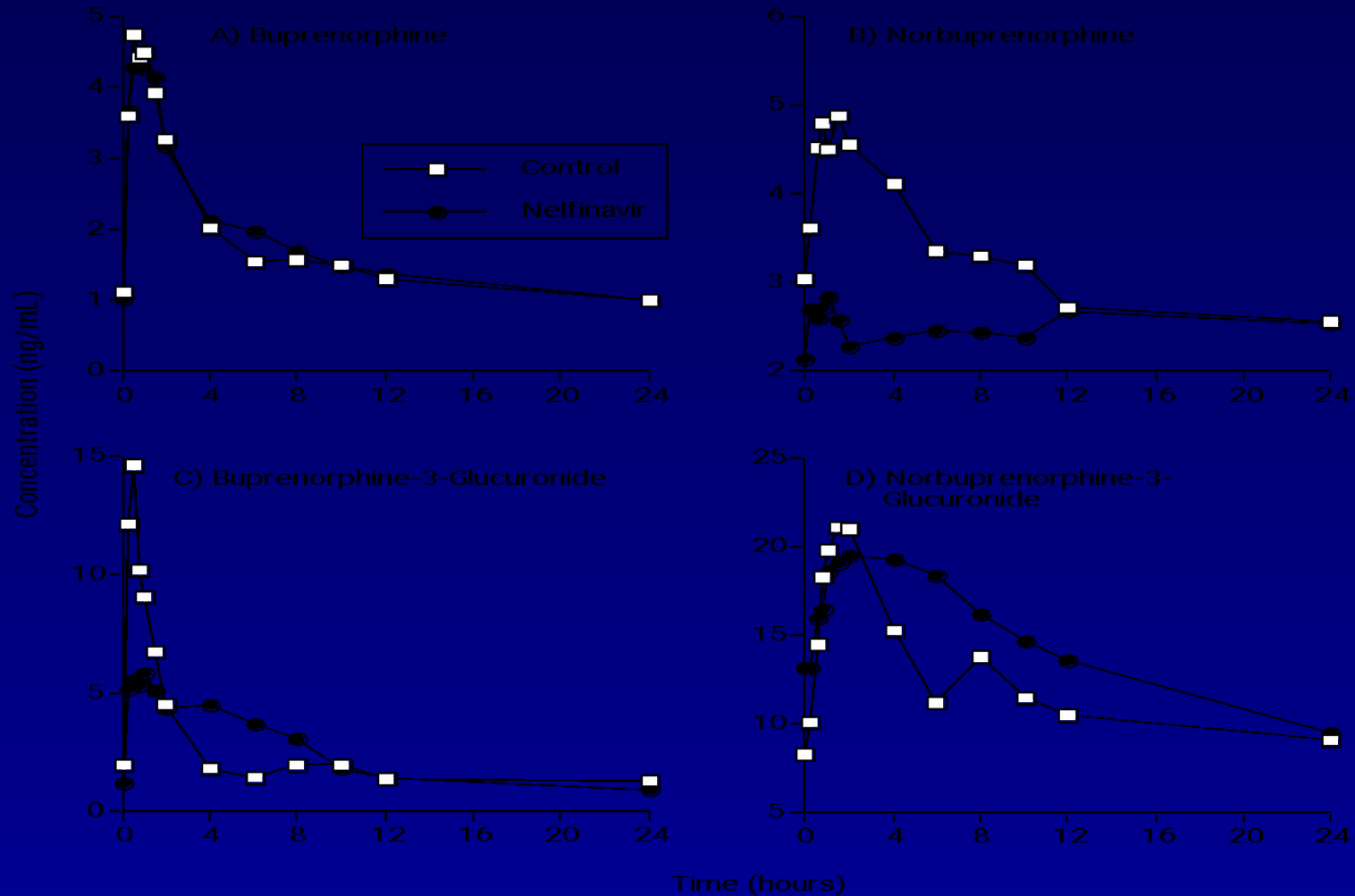
## Эффект ИП на уровень бупренорфина

- Результаты: Не было отмечено значимых взаимодействий с Нельфинавиром, Калетрой. Однако, ритонавир значительно понижал метаболизм БУП.
- Клинически значимое взаимодействие не были отмечены в случае с NLF, RTV, or L/R.
- BUP не имеет влияния на концентрацию ИП.

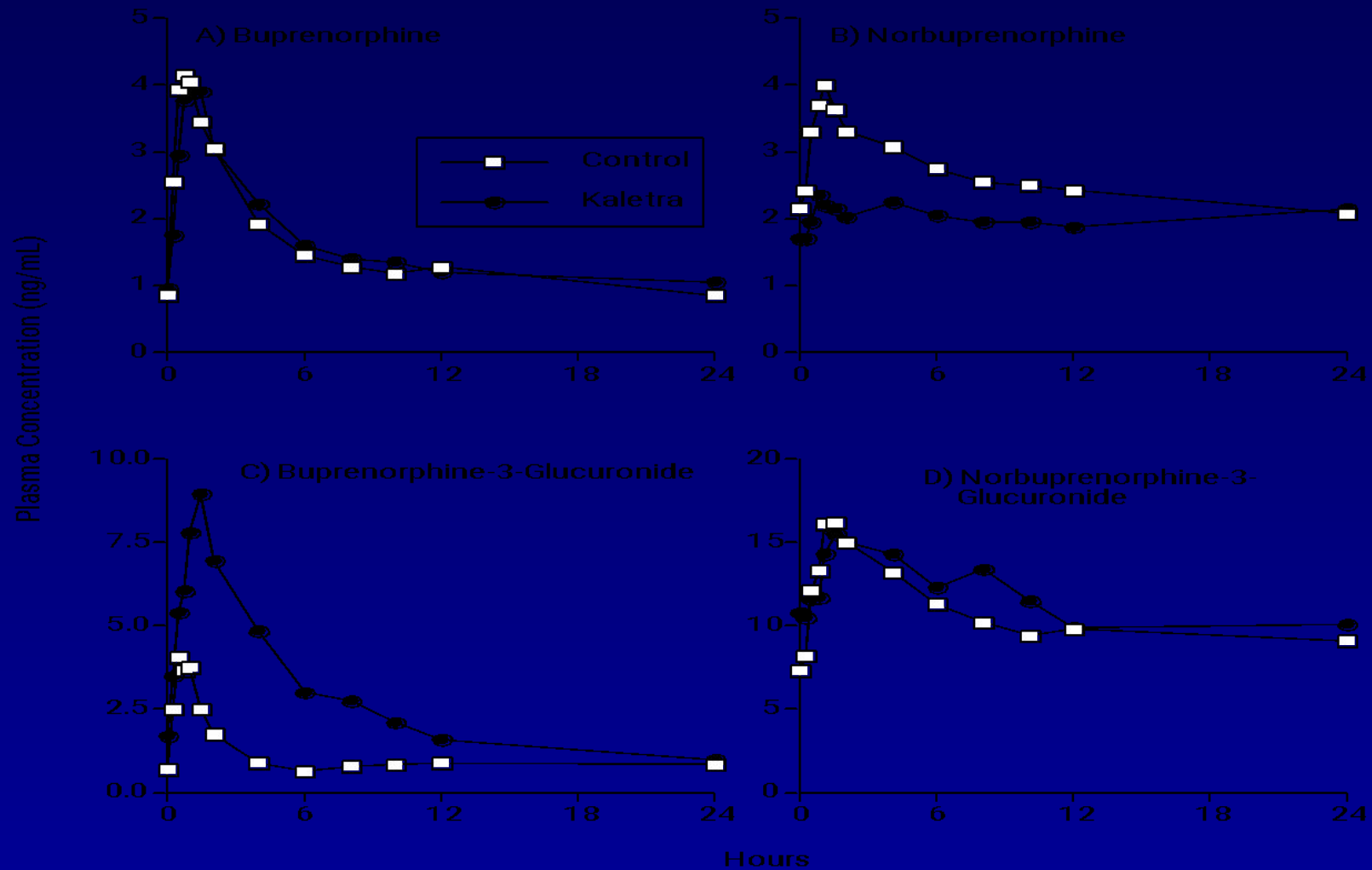
# Эффект Ритонавира на уровень бупренорфина



# Эффект Нельфинавира на уровень бупренорфина



# Эффект Калетры на уровень бупренорфина



# Клиническая тактика

- Разница в результатах *in vitro* и *in vivo* исследований отверждает необходимость клинических исследований по взаимодействию препаратов
- Результаты исследований дают информацию для практики, однако лечение должно быть индивидуальным
  - Корректировка дозы ЗТ
  - Работа по приверженности, доверие (факты о использовании нелегальных наркотиков)
  - Работа с пациентами во вне клиники
    - Аутрич и помощь на дому
    - Интеграция ВИЧ лечения в метадоновых клиниках, наркологии
    - Модификация ДОТ для АРВ

# Заключение

- Знание о потенциальных взаимодействиях между препаратами критически важно для эффективного лечения.
- Знания о взаимодействии препаратов важный момент обеспечения приверженности.
- Метадон имеет клинически выраженные взаимодействия с ВИЧ препаратами, что требует наблюдения и корректировки дозы
- Бупренорфин не имеет клинически выраженных взаимодействий с ВИЧ препаратами



- ✓ Люди, принимающие метадон, должны знать о его возможном взаимодействии с любым из следующих препаратов: невирапином, эфавирензом, ритонавиром, нелфинавиром, лопинавиром/ритонавиром (для комбинирования)
- ✓ Время, необходимое для взаимодействия, варьируется в зависимости от человека и препаратов.
- ✓ Люди, опасющиеся взаимодействия или имеющие вопросы, должны поговорить со своим фармацевтом или врачом об изменении дозы метадона или других препаратов

- ✓ **Существует острая необходимость в проведении ряда исследований потенциального взаимодействия АРВ с наиболее потребляемыми незаконными наркотическими веществами и обеспечить информированное и равное участие активных потребителей наркотиков в проводящихся клинических исследованиях новых анти-ВИЧ агентов**

Источник: Письмо от имени более 200 потребителей наркотиков, людей живущих с ЛЖВС и лоббирующих их интересы лиц со всего мира Генеральному Директору Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), февраль 2004г., по инициативе EATG, IHRD, GMHC, TDN, и CCB-ЦВЕ

- ✓ Октябрь 1996: активисты информируют Abbott о потенциальном опасном взаимодействии ритонавира и определенными рекреационными видами наркотиков
- ✓ Смерть ВИЧ-положительного пациента, принимающего ритонавир и MDMA; уровень экстази в его крови, равный 22 таблеткам; его партнер, заявляющий, что он принял 2 ½; Abbott признала теоретическую возможность, что взаимодействие их препарата и MDMA может повысить уровень X в “пять-десять раз”

- ✓ “Abbott не проводила и не планирует проводить никакие исследования о взаимодействии ритонавира с любыми незаконными веществами. Рекреационные наркотики никогда не бывают безопасными. Поэтому Abbott не будет потворствовать их потреблению ни при каких обстоятельствах” (\*)

*Источник: Abbott's British division response, Январь 1997*

- ✓ Благодаря давлению активистов в 1998 году Abbott решила провести небольшое исследование о влиянии метадона, принимаемого с их ингибитором протеазы
- ✓ До исследования теоретические модели предполагали, что ритонавир увеличивает уровень метадона до 300%
- ✓ Обнаруженный ими результат оказался противоположным: уровень метадона снижался на 36%

- ✓ **Существует острая необходимость в проведении ряда исследований потенциального взаимодействия АРВ с незаконными наркотическими веществами и обеспечения информированного и равного участия активных потребителей наркотиков в проводящихся клинических испытаниях новых анти-ВИЧ препаратов**

Источник: Письмо от имени более 200 потребителей наркотиков, людей живущих с ЛЖВС и лоббирующих их интересы лиц со всего мира Генеральному Директору Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), февраль 2004г., по инициативе EATG, IHRD, GMHC, TDN, и ССВ-ЦВЕ

# Бензодиазепины

- **Мидазолам, Триазолам, Алпразолам и Флюнитрозепа́м (ингибиция CYP 3A4) потенциально взаимодействие с ИП, может вызвать парадоксальную агрессию, параноидальные состояния**
- **NVP (индукция CYP 3A4) может вызвать симптомы отмены и повышение дозы бензодиазепинов**
- **Лоразепа́м, Диазепа́м, Теназепа́м – не имеется клинических взаимодействий**

# Кокаин

- **CYP 3A4 отвечает за превращение кокаина в норкокаин**
- **ПИ и другие ингибиторы CYP 3A4 могут привести к передозировке**
- **NVP – индукция CYP 3A4, потенциальная гепатотоксичность**



## Амфетамин, метАмфетамин и МДМА

- Данная группа имеет сходный метаболизм
- ПИ (ингибиторы CYP 3A4 )
- РИТОНАВИР избегать применения, рекомендация снижения дозы АМФ (1/4 от стандартной)
- МДМА – единственный смертельный случай при употреблении с Ритонавиром (полная доза)

# Опиаты

- Потенциальные взаимодействия как с метадоном
- Н-НИОТ и некоторые ИП могут вызвать синдром абстиненции

## Другие

- **Каннабис: отсутствие клинически значимых взаимодействий, Эфавиренц может давать ложноположительный тест на ТНС**
- **Оксибутират Натрия: отмечается токсичность при приеме Ритонавира и Саквинавира**
- **Фенциклидин (РСР): ИП потенциально увеличивают риск токсичности РСР**

## Выводы

- **Стандарты проведения АРВ должны учитывать специфику такой категории пациентов как ПИН**
- **Принимая во внимание изолированность наркологической службы и ВИЧ-службы, необходима интеграция данных направлений для обеспечения принципа “универмага” (на уровне пилотных проектов)**
- **Должен быть обеспечен полный доступ к информации о взаимодействиях препаратов, в том числе о взаимодействиях с “уличными наркотиками”**
- **Опыт проектов снижения вреда должен максимально использоваться для обеспечения доступа к данной категории пациентов как для ДТК так и для обеспечения лечения и ухода**

**Успех лечения ВИЧ-инфекции должен определяться не столько клиническими и лабораторными показателями в тщательно отобранных группах пациентов, а скорее нашей способностью донести и обеспечить лечение ВИЧ-положительным людям, которые маргинализированы в обществе**

# Взаимодействие АРВ с «уличными наркотиками»