

Д.Г. Живиця, В.Г. Казека

## ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВААРТ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ТЕРАПІЇ МЕТАДОНОМ І БУПРЕНОРФІНОМ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ СПОЖИВАЧІВ ІН'ЄКЦІЙНИХ НАРКОТИКІВ

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

*Оцінено вплив замісної підтримувальної терапії (ЗПТ) на імунологічну і вірусологічну ефективність ВААРТ у хворих на ВІЛ-інфекцію споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН). Під спостереженням перебували 65 ВІЛ-інфікованих пацієнтів СІН, яких було розподілено на дві групи. В першу групу було включено 33 хворих, які знаходились на ЗПТ з використанням метадону чи бупренорфіну. В другу групу увійшли 32 хворих, які не отримували ЗПТ. Після включення в дослідження всім хворим була призначена ВААРТ. Встановлено, що у хворих на ВІЛ-інфекцію СІН замісна підтримувальна терапія значно підвищує імунологічну і вірусологічну ефективність високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) через 12 міс. лікування, а також підвищує ефективність диспансеризації; дозволяє своєчасно розпочати ВААРТ за відсутності тяжкої імуносупресії, що значно покращує імунологічну ефективність ВААРТ.*

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, ВААРТ, CD4-лімфоцит, вірусне навантаження ВІЛ, бупренорфін, метадон, споживачі ін'єкційних наркотиків.

ВІЛ-інфекція продовжує посідати провідне місце серед проблем охорони здоров'я багатьох країн світу. Протягом останнього часу Україна за темпами росту числа ВІЛ-інфікованих зайняла одне з провідних місць у Східній Європі [1].

Сучасний стан розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції в Україні характеризується широким поширенням ВІЛ серед різних контингентів населення, в першу чергу серед осіб, які належать до груп високого ризику інфікування; нерівномірним поширенням ВІЛ-інфекції по різних територіях України; зміною домінуючих шляхів передачі ВІЛ. Хоча зростає питома вага статевого шляху передачі ВІЛ, ін'єкційний шлях і досі залишається найважливішим за своїм впливом на епідемію [2]. Так, найбільш стрімке і агресивне зростання темпів розвитку епідемічного процесу ВІЛ-інфекції спостерігається серед СІН. ВІЛ-інфекція та наркотична залежність не відокремлені, а поглиблюють одна одну [1-3].

ВААРТ є обов'язковою складовою комплексної медичної допомоги ВІЛ-інфікованим, оскільки призводить до суттєвого зниження захворюваності та смертності, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією [4, 5]. У багатьох дослідженнях показано, що лікарі неохоче призначають ВААРТ ВІЛ-інфікованим СІН через поширену думку, що останні не зможуть дотримуватися призначеного режиму лікування, що, своєю чергою, може призвести до неефективності ВААРТ і формування резистентності до антиретровірусних препаратів [6, 7].

Науково доведено, що ЗПТ як метод лікування наркоманів є одним з потужних елементів профілактики розповсюдження ВІЛ-інфекції [8]. ЗПТ значно підвищує утримання пацієнтів на лікуванні, через підвищення прихильності до ВААРТ. Дослідження щодо впливу ЗПТ на ефективність ВААРТ у хворих на ВІЛ-інфекцію СІН дуже обмежені в світі [9, 10], а в Україні не проводилися.

Метою нашого дослідження була оцінка впливу ЗПТ на імунологічну і вірусологічну ефективність ВААРТ у хворих на ВІЛ-інфекцію СІН.

### Пацієнти і методи

У дослідження було включено 65 хворих на ВІЛ-інфекцію СІН, які перебували на обліку в Запорізькому обласному центрі профілактики і боротьби з ВІЛ/СНІД і раніше не отримували ВААРТ та не мали активних опортуністичних інфекцій. Після включення в дослідження всіх хворих було розподілено на дві групи.

В першу групу (СІН+ЗПТ) було включено 33 хворих на ВІЛ-інфекцію СІН, які знаходились на ЗПТ з використанням метадону (22 особи; 66,0 %) чи бупренорфіну (11; 34,0 %). 9 (27 %) хворим СІН спочатку було призначено ВААРТ, так як пацієнти знаходились в ремісії до споживання наркотиків, а потім у зв'язку з рецидивом активного споживання наркотиків була призначена ЗПТ, середній термін отримання ВААРТ до призначення ЗПТ склав 11,3 міс. (від 2 до 32). 24 (73 %) хворим СІН спочатку було призначено ЗПТ, а потім ВААРТ, середній строк отримання ЗПТ до призначення ВААРТ склав 23,7 міс. (від 1 до 60). Призначення

ЗПТ проводилося в три етапи: індукції, стабілізації і підтримки. Початкова доза метадону була у межах 20-30 мг, бупренорфіну 4 мг з поступовим збільшенням дози. Нарощували дозу метадону по 5 мг та бупренорфіну по 2 мг щоденно на першому тижні лікування. У фазу стабілізації (2-6-й тижні) дозу поступово продовжували нарощувати, в середньому не вище 20 мг метадону та не більше 8 мг бупренорфіну протягом тижня. У підтримувальній фазі лікування середня доза метадону склала 110 мг та 12 мг бупренорфіну.

У другу групу (СІН) увійшли 32 хворих на ВІЛ-інфекцію СІН, які не отримували ЗПТ.

Середній вік хворих склав 37 років (від 24 до 52). Жінок було 16 (25,0 %), чоловіків – 49 (75,0 %), середній строк споживання наркотичних речовин 14 років (від 2 до 26). Серед обстежених хворих у 6 (9 %) пацієнтів діагностована I клінічна стадія ВІЛ-інфекції, у 3 (4,5 %) – II клінічна стадія, у 20 (31,0 %) – III клінічна стадія, у 36 (44,5 %) – IV клінічна стадія (відповідно до класифікації ВООЗ, 2006). Середній строк перебування на диспансерному обліку з моменту виявлення ВІЛ-інфекції до початку ВААРТ склав 6 років (від 1 до 16). Серед 36 хворих з IV клінічною стадією у 27 (75,0 %) основними СНІД-індикаторними захворюваннями в анамнезі був туберкульоз, у 6 (16,7 %) зареєстрована тяжка імуносупресія (кількість CD4-лімфоцитів менше 200 мкл<sup>-1</sup>), у 3 (8,3 %) – пневмоцистна пневмонія. У 64 (98,5 %) осіб було виявлено маркери супутнього інфікування вірусом гепатиту С, у 5 (7,7 %) осіб – вірусом гепатиту В.

Після включення в дослідження всім хворим була призначена ВААРТ відповідно до клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих і підлітків [11]. Схеми ВААРТ, які отримували наші пацієнти, представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

## Схеми ВААРТ, які отримували хворі на ВІЛ-інфекцію

Схема	Кількість хворих	
	абс.	%
AZT/3TC+EFV	33	50,7
TDF/3TC+EFV	7	10,7
AZT/3TC+LPV/rvt	6	9,2
d4T/3TC+EFV	5	7,7
AZT/3TC+NVP	4	6,2
TDF/FTC+EFV	4	6,2
TDF/FTC+ LPV/rvt	4	6,2
ABC+3TC+ LPV/rvt	2	3,1
Всього	65	100,0

Імунологічне обстеження з визначенням рівня Т-хелперів (CD4+), Т-кілерів (CD8+), імуно-регуляторного індексу (CD4+/CD8+) проводилося за допомогою моно-

клональних антитіл виробництва «Becton Dickinson» на проточному цитофлуориметрі FACSCalibur (Becton Dickinson, США). Обстежували перед призначенням ВААРТ, а також через 6 і 12 міс. на фоні лікування.

Визначення рівня вірусного навантаження HIV-RNA у крові методом полімеразної ланцюгової реакції проводилося з використанням тест-систем Abbott Realtime™ HIV-1 на ампліфікаторі Abbott Real-time m2000rt (США). Рівень вірусного навантаження HIV-RNA у хворих визначався перед призначенням ВААРТ та через 6 і 12 міс. лікування. До початку ВААРТ вірусне навантаження HIV-RNA було досліджено у 27 хворих першої групи і у 22 хворих другої групи.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням комп'ютерної програми STATISTICA 6.0. Для визначення нормальності розподілу ознак використовувалися графічний метод, критерій Ліллієфорса і W-критерій Шапіро-Уїлка. Більшість ознак не мали нормального розподілу, тому дані представлені у вигляді Ме (IQR), де Ме – медіана, IQR – інтерквартильний розмах (нижній квартиль–верхній квартиль). Для порівняння незалежних груп використовувався U критерій Мана-Уїтні, для порівняння залежних груп – критерій Вілкоксона. Кореляційний аналіз виконувався методом рангових кореляцій Спірмена. Розходження вважалися статистично значимими при P<0,05.

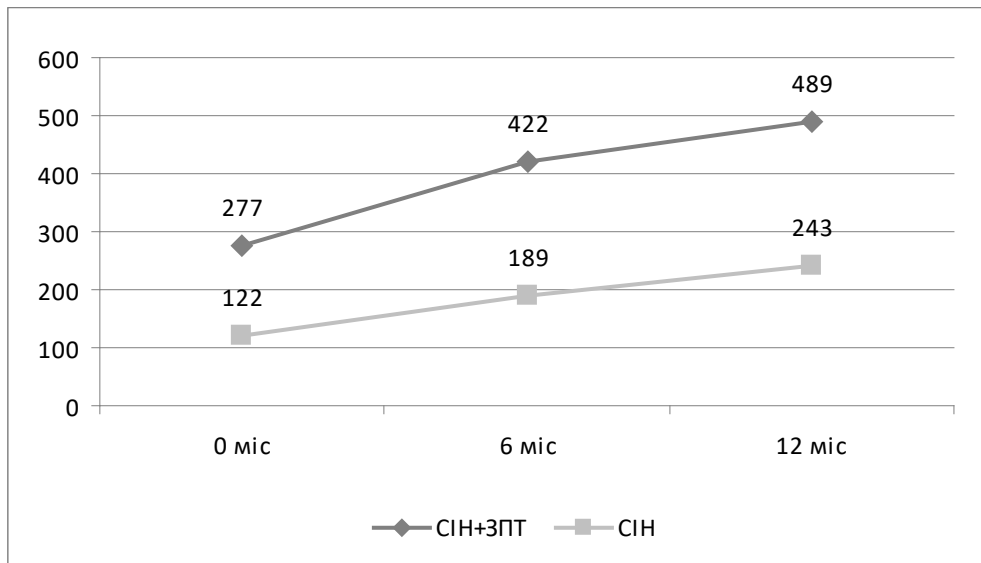
## Результати досліджень та їх обговорення

При вивченні динаміки імунологічних і вірусологічних показників у хворих, які отримували різні схеми ВААРТ, значимих відмінностей не виявлено. Також не виявлено впливу статі та віку на імунологічну й вірусологічну ефективність ВААРТ.

Динаміка кількості CD4-лімфоцитів у хворих на ВІЛ-інфекцію СІН досліджуваних груп через 6 і 12 міс. лікування представлена на малюнку 1.

При призначенні ВААРТ у хворих на ВІЛ-інфекцію першої групи початковий рівень CD4-лімфоцитів склав 277 (207-417) мкл<sup>-1</sup>. У хворих на ВІЛ-інфекцію другої групи на початку ВААРТ зафіксована тяжка імуносупресія – середній рівень CD4-лімфоцитів склав 122 (61-254) мкл<sup>-1</sup>. Значна різниця у стартових показниках CD4-лімфоцитів хворих досліджуваних груп пов'язана з низькою прихильністю до диспансеризації хворих другої групи, які не отримували ЗПТ і, відповідно, ВААРТ проводилася несвоєчасно.

Через 6 міс. після початку лікування в обох групах хворих відзначено підвищення (p<0,05) абсолютної кількості CD4-лімфоцитів: +145 мкл<sup>-1</sup> у першій групі хворих та +67 мкл<sup>-1</sup> у другій. На 12 міс. лікування мало місце подальше зростання (p<0,05) імунологічного показника, і загальний приріст абсолютної кількості CD4-



Мал. 1. Імунологічна ефективність ВААРТ у хворих на ВІЛ-інфекцію досліджуваних груп через 6 і 12 міс. лікування.

лімфоцитів у хворих першої групи склав  $+212 \text{ мкл}^{-1}$ , а у другої –  $+121 \text{ мкл}^{-1}$ . Слід зауважити, що у першій групі хворих на ВІЛ-інфекцію (СІН+ЗПТ) сумарний приріст кількості Т-хелперів був значно вищим і через 12 міс. середній їх вміст склав  $489 (277-737) \text{ мкл}^{-1}$ , порівняно з  $243 (164-439) \text{ мкл}^{-1}$  у другій групі (СІН). Насамперед це пов'язано з тим, що хворі першої групи постійно знаходилися під медичним спостереженням з ретельним лабораторним моніторингом та контролем і підтримкою прихильності до ВААРТ при використанні замісної підтримувальної терапії.

У першій групі низький рівень вірусного навантаження ( $\text{HIV-RNA} < 4,0 \text{ Іг коп./мл}$ ) зареєстровано в 7 (25,9 %) осіб, у 12 (44,4 %) хворих мав місце середній рівень вірусного навантаження ( $\text{HIV-RNA} < 5,0 \text{ Іг коп./мл}$ ) і у 8 (29,7 %) хворих – високий рівень ( $\text{HIV-RNA} > 5,0 \text{ Іг коп./мл}$ ). У другій групі хворих в 4 (18,2 %) осіб мав місце низький рівень вірусного навантаження ( $\text{HIV-RNA} < 4,0 \text{ Іг коп./мл}$ ), у 7 (31,8 %) хворих – середній рівень ( $\text{HIV-RNA} < 5,0 \text{ Іг коп./мл}$ ) і у 11 (50,0 %) осіб – високий рівень ( $\text{HIV-RNA} > 5,0 \text{ Іг коп./мл}$ ).

Середній рівень вірусного навантаження в досліджуваних групах хворих до призначення ВААРТ статистично не розрізнявся і склав у першій групі  $4,89 (4,1-5,2) \text{ Іг коп./мл}$ , в другій –  $5,0 (4,2-5,6) \text{ Іг коп./мл}$ .

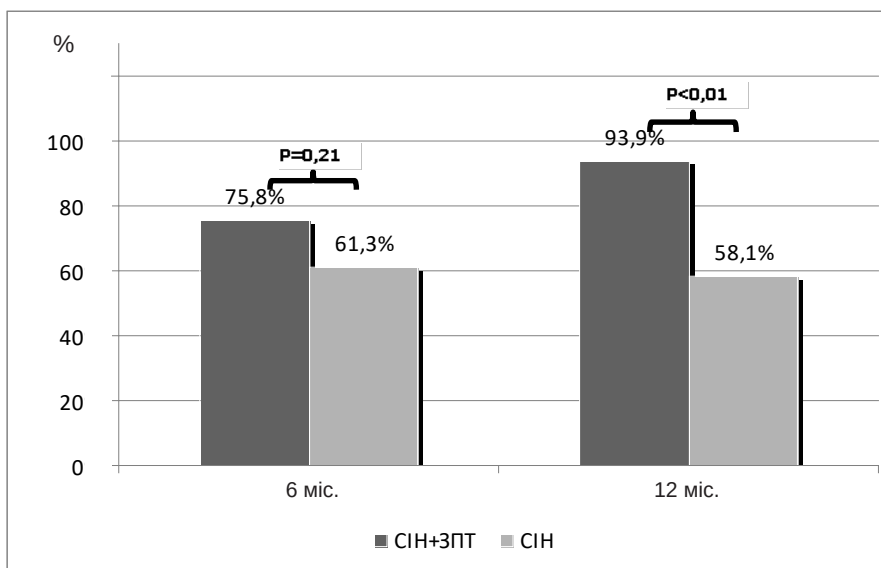
Відсоток хворих першої і другої групи, які досягли повного пригнічення вірусного навантаження ВІЛ на фоні ВААРТ, представлено на малюнку 2. Через 6 міс. ВААРТ частка пацієнтів з повною супресією ВІЛ ( $\text{HIV-RNA} < 50 \text{ коп./мл}$ ) у першій групі була більша, ніж у другій групі, втім ця різниця не була значимою (75,8 і 61,3 % відповідно,  $p=0,21$ ). Аналогічні дані (мал. 3) і при по-

рівнянні частки хворих зі значним пригніченням вірусного навантаження ( $\text{HIV-RNA} < 400 \text{ коп./мл}$ ) у досліджуваних групах (90,9 і 80,6 % відповідно,  $p=0,24$ ).

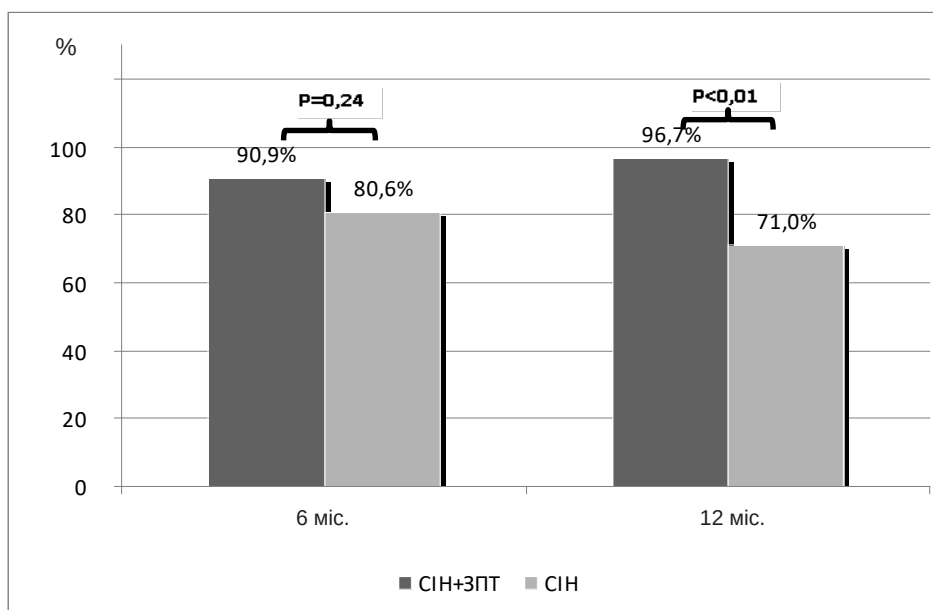
При оцінці вірусологічної ефективності ВААРТ у досліджуваних групах через 12 міс. спостереження (мал. 2, 3) було виявлено значимо вищий ( $p < 0,01$ ) відсоток хворих першої групи (СІН+ЗПТ), які досягли повної вірусної супресії ( $\text{HIV-RNA} < 50 \text{ коп./мл}$ ) і значного пригнічення вірусного навантаження ( $\text{HIV-RNA} < 400 \text{ коп./мл}$ ) – 93,9 і 96,7 % відповідно, порівняно з другою групою хворих на ВІЛ-інфекцію (СІН) – 58,1 і 71,0 % відповідно.

Слід зауважити, що у другій групі протягом 6-12 міс. лікування відбувалося зменшення частки хворих з вірусологічною ефективністю ВААРТ – з 61,3 до 58,1 % пацієнтів з повною вірусною супресією і з 80,6 до 71,0 % хворих з вірусним навантаженням  $\text{HIV-RNA} < 400 \text{ коп./мл}$ . Це може бути пов'язано зі зменшенням прихильності до ВААРТ при тривалому прийомі препаратів і, відповідно, збільшенням кількості хворих з резистентними штамми ВІЛ.

Проведене дослідження свідчить, що застосування ЗПТ у хворих на ВІЛ СІН значно підвищує імунологічну і вірусологічну ефективність ВААРТ, що може бути пов'язано зі значним збільшенням прихильності до лікування у зазначеній категорії хворих з психічними та поведінковими розладами внаслідок споживання психоактивних речовин (ПАР) з вмістом опіоїдів. Замісна підтримувальна терапія є одним із найефективніших методів лікування наркотичної залежності та забезпечення високої прихильності до ВААРТ. Відомо, що пацієнти, які активно вживають ПАР, рідко можуть досягти адекватного рівня прихильності у лікуванні таких



Мал. 2. Частка хворих досліджуваних груп, що досягли повної вірусної супресії (HIV-RNA<50 коп/мл) через 6 і 12 міс. проведення ВААРТ.



Мал. 3. Частка хворих досліджуваних груп, що досягли зниження вірусного навантаження HIV-RNA<400 коп/мл через 6 і 12 міс. проведення ВААРТ.

суспільно небезпечних хвороб, як ВІЛ, туберкульоз, вірусний гепатит. Після стабілізації фізичного та психологічного стану пацієнта, залежного від опіоїдів, за допомогою замісних препаратів вдається забезпечити достатній рівень прихильності в значно більшій кількості випадків [12, 13].

За результатами нашого дослідження також зареєстрована імунологічна і вірусологічна ефективність

ВААРТ у другій групі хворих на ВІЛ-інфекцію CIH, що не отримували ЗПТ, але у меншій кількості пацієнтів.

Якщо порівнювати імунологічну ефективність, то приріст CD4-лімфоцитів у цих осіб був значно меншим, ніж у першій групі, що зумовлено насамперед низькою прихильністю до диспансеризації та пізнім початком ВААРТ. Як відомо, при призначенні ВААРТ на фоні тяжкої імуносупресії (кількість CD4-лімфоцитів <200 мкл<sup>-1</sup>)

імунологічна ефективність суттєво гірша і велика частка хворих взагалі може не відновити нормальний рівень Т-хелперів, особливо це стосується хворих старшої вікової групи [13, 14].

Вірусологічна ефективність ВААРТ у нашому дослідженні у хворих другої групи була також значно гіршою і через 12 міс. спостереження частка хворих з вірусним навантаженням HIV-RNA < 400 коп/мл і повною вірусною супресією ВІЛ була значно менша; крім того, в період з 6 по 12 міс. лікування зареєстровано збільшення частки хворих з вірусологічним проривом. Це можна пояснити зменшенням прихильності до ВААРТ при тривалому лікуванні хворих СІН, в тому числі за рахунок появи резистентних штамів ВІЛ [15].

### Висновки

1. У хворих на ВІЛ-інфекцію СІН замісна підтримувальна терапія значно підвищує імунологічну і вірусологічну ефективність ВААРТ через 12 міс. лікування.

2. У хворих на ВІЛ-інфекцію СІН, які не отримували замісну підтримувальну терапію, в період з 6 по 12 міс. лікування відбувається збільшення кількості пацієнтів з вірусологічною невдачею.

3. Включення хворих до програм замісної підтримувальної терапії підвищує ефективність диспансеризації і дозволяє своєчасно розпочати ВААРТ за відсутності тяжкої імуносупресії, що значно покращує імунологічну ефективність ВААРТ.

### Література

1. ВІЛ-інфекція в Україні: Інформ. бюлетень. – Київ, 2012 – № 38. – 17 с.
2. Quinn T.C. HIV epidemiology and the effects of antiviral therapy on longterm consequences / T.C. Quinn // AIDS. – 2008. – Vol. 22, N 3. – P. 7-12.
3. Impact of injecting drug use on response to highly active antiretroviral treatment in HIV-1-infected patients: A nationwide population-based cohort study / M.V. Larsen, L.H. Omland, J. Gerstoft [et al.] // Scand. J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 42, N 11-12. – P. 917-923.
4. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration Study Group. Causes of Death in HIV-1-Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy, 1996-2006: Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies / J. Gill, M. May, M. Saag [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 50, N 10. – P. 1387-1396.
5. Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naïve individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: a global collaborative study and meta-regression analysis / R.K. Gupta, M.R. Jordan, B.J. Sultan [et al.] // Lancet. – 2012. – N 380. – P. 1250-1258.
6. Булеков И.С. Наркопотребление как главный элемент не-приверженности ВААРТ. Можно ли сформировать приверженность в активного наркопотребителя / И.С. Булеков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 20-24.
7. Влияние наркопотребления на обращаемость за лечением ВИЧ инфекции в Санкт-Петербурге и Оренбурге / О.С. Левина, А.А. Яковлева, В.А. Одинокова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 78-86.
8. Hill L. Drug interactions in the treatment of patients with HIV and psychiatric disorders. Pharmacotherapy considerations in patients

with HIV and psychiatric disorders: focus on antidepressants and antipsychotics / L. Hill, K.C. Lee // Ann. Pharmacother. – 2013. – Vol. 47, N 1. – P. 75-89.

9. Стигматизация у больных с ВИЧ-инфекцией и сопутствующей опийной наркоманией / Д.А. Лизонов, С.Л. Николаенко, А.А. Жигалов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 52-56.

10. Саранков Ю.А. Приверженность высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) среди потребителей инъекционных наркотиков: эффективные программы вмешательства: обзор научной литературы / Ю.А. Саранков // «СПИД Фонд Восток Запад» (AIDS Foundation East West – AFEW). – 2005. – 47 с.

11. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків / Затв. наказом МОЗ України від 12.07.2010 № 551. – К.: МОЗ України, 2010. – 164 с.

12. Adherence to antiretroviral treatment in HIV-positive patients in the Cameroon context: promoting the use of medication reminder methods / P. Roux, C. Kouanfack, J. Cohen [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2011. – Vol. 57, N 1. – P. 40-43.

13. Бартлетт Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галант, П. Фал. – М.: Р. Валент, 2012. – 490 с.

14. Причины прекращения ВААРТ. Результаты длительного наблюдения за больными с ВИЧ-инфекцией / С.А. Дворак, Е.В. Степанова, Н.В. Сизова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 52-57.

15. A retrospective observational study of low-level viraemia and its immunological and virological significance: which outcome to expect / J. Silva, K. Pereira, J. Rijo [et al.] // J. Int. AIDS Soc. – 2014. – Vol. 17, N 3. – P. e19668.

## IMPROVING THE EFFICIENCY OF HAART WITH METHADONE AND BUPRENORPHINE TREATMENT IN HIV-INFECTED INJECTING DRUG USERS

D.H. Zhyvytsa, V.H. Kazeka

**SUMMARY.** *The study evaluated the impact of methadone (buprenorphine) maintenance treatment (MMT) on immunological and virological efficiency of HAART in HIV-infected injecting drug users (IDUs). 65 HIV-infected patients, IDUs, were under the supervision and they were divided into two groups. The first group included 33 patients who were on MMT with methadone or buprenorphine. The second group included 32 patients who did not receive MMT. After the enrollment, all patients started receiving HAART. It was found that in patients with HIV infection the substitution maintenance therapy significantly increases the immunological and virological efficiency of HAART after the 12 months of treatment, increases the efficiency of clinical examination, and allows starting HAART in time at the absence of severe immunosuppression, which significantly improves the immunological effectiveness of HAART.*

**Key words:** HIV, HAART, CD4-lymphocyte, HIV viral load, buprenorphine, methadone, injecting drug users.

Отримано 24.05.2016 р.