

PROBLEMY LECZENIA PRZECIWRETROWIRUSOWEGO U OSÓB LECZONYCH SUBSTYTUCYJNIE Z POWODU UZALEŻNIENIA OPIOIDOWEGO

Grażyna Cholewińska

Oddział dla Narkomanów z HIV/AIDS
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

DIFFICULTIES IN ANTIRETROVIRAL TREATMENT IN OPIOID DEPENDENT PATIENTS TREATED IN SUBSTITUTION PROGRAMS

ABSTRACT – The introduction of potent antiretroviral therapies, including triple regimen, has dramatically improved the prognosis for HIV-infected individuals. The widespread use of highly active antiretroviral therapy (HAART) has had a significant impact on HIV pandemic by reducing mortality and morbidity. Most patients will be on the antiretroviral therapy for the rest of their lives, so it could potentially cause severe adverse effects and drug toxicity. Unfortunately, long-term use of antiretroviral treatment is associated with several limitations and drawbacks. On the average, virological failure occurs in ca. 25% subjects. Treatment failure may be dependent on several factors, including low drug potency, selection of drug-resistant virus variants, poor drug compliance and pharmacokinetic interactions. An understanding of pharmacokinetics and drug mechanism is essential to predict interaction occurrence. In general, pharmacokinetic interactions are considered clinically significant, when at least a 30% change in maximum drug concentration (C_{max}), minimum (trough) concentration (C_{min}), or area under the concentration time curve (AUC) occurs. Currently, many clinical data show, that methadone may be involved in clinically significant drug interactions. For example, when the NNRTI's nevirapine or efavirenz were added to patients receiving methadone maintenance treatment, methadone concentration was decreased by average 50% (during 24-hour area under the curve), and some patients experienced withdrawal symptoms. Other antiretroviral agents – protease inhibitors (PI's), like boosted ritonavir/saquinavir and nelfinavir, have been reported to decrease methadone concentration, although the clinical significance of these changes is uncertain. HIV health care providers

should be aware of potential interaction between methadone and antiretroviral drugs, when methadone dose adjustment is necessary. The most common type of pharmacokinetic drug interactions with HAART involves drug metabolism, because the non-nucleoside analogues reverse transcriptase inhibitors (NNRTI's) and Protease inhibitors (PI's) are extensively metabolized via the cytochrome P-450 (CYP 450) enzyme system. Methadone is metabolized via isoenzymes CYP 3A4 and CYP 2D6. Because of NNRTI's and PI's are also metabolized by CYP 3A4, drug interactions are likely to occur when these agents are used concurrently with methadone. The methadone-HAART associated drug interactions most likely to result in clinically significant reduction in methadone level in serum, required methadone dose increasing. Among most methadone-treated individuals were observed HIV virological failure, drug resistance, and/or side effects occurrence and sometimes require discontinuation of HAART regimen. Drug interaction data for HAART are often lacking. An understanding of the drug interactions should allow clinicians to predict and avoid those drug combinations, that are likely to result in adverse events in HAART, and methadone dose change.

Key words: methadone, substitution therapy, antiretroviral drugs, pharmacokinetic interactions.

WSTĘP

Skuteczność leków antyretrowirusowych (ARW) w wysoce skutecznej terapii przeciwvirusowej HIV (ang.: *Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART*) jest w znacznym stopniu uzależniona od ich wchłaniania, metabolizmu, eliminacji, a także interakcji z sobą i z innymi lekami. Farmakokinetyczne właściwości tych samych leków mogą znacznie różnić się u poszczególnych pacjentów z powodu uwarunkowanej genetycznie odmiennej aktywności układów enzymatycznych a także współwystępujących chorób i stosowanego równocześnie leczenia chorób oportunistycznych.

Brak zadowalającej odpowiedzi klinicznej często zależy od występowania niekorzystnych interakcji, a także z powodu niezbyt trafnego doboru leków do terapii wielolekowej. Nieumiejętne połączenie leków przeciwvirusowych i metadonu podawanego substytucyjnie osobom uzależnionym od dożylnych opiatów, może prowadzić do zmniejszenia ich skuteczności lub nasilenia działań niepożądanych. Zrozumienie właściwości farmakokinetycznych metadonu i leków używanych w leczeniu infekcji HIV pozwala na optymalne dla pacjenta zestawienie niezbędnych leków u HIV(+) narkomanów.

Metadon i terapia substytucyjna

Programy substytucyjne są rozwiązaniem polegającym na zastąpieniu nielegalnego narkotyku (najczęściej heroiny) przyjmowanego w sposób niekontrolowany, legalną substancją o podobnym działaniu farmakologicznym, ale o korzystniejszych parametrach, która podawana jest pacjentowi uzależnionemu pod kontrolą i w daw-

kach 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 morfiny.

Ponieważ metadon stosowany jest w formie doustnej, programy metadonowe z założenia ograniczają iniekcje dożylnie, a tym samym poprawiają wskaźniki epidemiologiczne dotyczące infekcji HIV, HCV, HBV i innych chorób krwiopochodnych, a przez to zmniejszają śmiertelność wśród narkomanów. Przewlekła substytucja metadonowa jest zatem podstawowym środkiem w realizacji programów redukcji szkód związanych z używaniem dożylnych środków psychoaktywnych.

Początki nowoczesnej terapii substytucyjnej sięgają lat sześćdziesiątych XX w., kiedy to na szerszą skalę zaczęto stosować metadon. Ten specyficzny syntetyczny opioid proponowano narkomanom z długą historią uzależnienia, u których zawiodły inne metody leczenia.

W obecnych czasach metadon znalazł nowe zastosowanie u zakażonych HIV ciężko uzależnionych narkomanów po to, by przeżywając życie „na trzeźwo”, po wyprowadzeniu z ciągu opiatowego, można było nawiązać kontakt z pacjentem uzależnionym i uświadomić mu zagrożenia zdrowotne związane z infekcją HIV lub z zaawansowanym AIDS. Ten racjonalny kontakt pacjenta z lekarzem umożliwia w tej grupie chorych zastosowanie leków przeciwwirusowych, poprawę współpracy personelu z pacjentem oraz monitorowanie przewlekłej terapii przeciwwirusowej.

Metadon jest syntetycznym opioidem, którego dostępność biologiczna po podaniu doustnym przekracza 85%, a stosunek równoważnych dawek domięśniowej do doustnej wynosi 1:2 (7). Okres półtrwania w osoczu jest długi i wynosi przeciętnie 24 godziny (od 13 do około 80 godz.). Lek ten jest stosunkowo mało toksyczny w przyjętych ogólnie dawkach terapeutycznych. W dawkach toksycznych może wywoływać objawy ostrego zatrucia, euforie, a w skrajnych przypadkach depresję ośrodka oddechowego i w konsekwencji może prowadzić do zgonu. Podawany przewlekłe może wywoływać słabo nasilone objawy niepożądane: zaparcie, nudności, niekiedy zaburzenia hormonalne. Jakkolwiek stosowanie metadonu podczas ciąży i w okresie karmienia piersią jest generalnie przeciwwskazane, to jednak kontynuowanie terapii substytucyjnej u kobiet ciężarnych HIV (+) uzależnionych od heroiny jest nie tylko możliwe, a wręcz zalecane, co znalazło udokumentowanie w licznych pracach naukowych.

W przewlekłej terapii substytucyjnej rekomendowane są dawki metadonu od 60 do 120 mg/dobę. Uważa się, że stosowanie dawek zbyt małych u osób ciężko uzależnionych nie pokrywa zapotrzebowania na narkotyk i przyczynia się do zwiększonego spożycia alkoholu i dobierania innych niedozwolonych substancji psychoaktywnych (4). Kluczowym nakazem powinna być „dawka adekwatna”, tj. stabilizująca i pokrywająca zapotrzebowanie dobowe na opioidy u osoby uzależnionej. Indywidualny dobór adekwatnej dawki metadonu ułatwiają badanie stężenia leku w osoczu leczonych. Za adekwatną uważa się dawkę prowadzącą do uzyskania poziomu metadonu w surowicy ok. 400 mg/ml. Metadon działa przez 24-36 godzin i dlatego może być podawany raz na dobę.

Tak więc, przewlekła terapia substytucyjna metadonem polega na codziennym przyjmowaniu leku (w formie syropu lub tabletek), często pod nadzorem profesjonalnego i przeszkolonego personelu, w specjalnie do tego celu wydzielonych ambulatoryjnych punktach wydawania metadonu. W Polsce odpowiednie przepisy regulują stosowanie metadonu w terapii zastępczej (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 6 września 1999 r. w sprawie leczenia substytucyjnego Dz. Ustaw Nr 77, poz. 873).

Wchłanianie leków

Leki przeciwwirusowe są produkowane w postaci doustnych tabletek lub syropu. Właściwości farmakokinetyczne tych leków nie są najlepsze, a w przypadku stosowania ich równocześnie z innymi lekami, proces wchłaniania może być istotnie zaburzony. Do grupy preparatów powodujących zaburzenia wchłaniania należą środki zawierające dwuwartościowe jony wapnia, magnezu i żelaza, np. popularne leki zobojętniające i osłaniające śluzówkę żołądka.

Także podawanie leków razem z pokarmem obniża ich wchłanianie i stężenie maksymalne w surowicy (C_{max}). Jednak obniżenie maksymalnego poziomu leku, bez zmniejszenia całkowitej biodostępności, jest zjawiskiem pozornie pozytywnym. Mniejsze maksymalne stężenie leku w surowicy zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku większości leków ARW, istotnie niekorzystnym zjawiskiem jest równocześnie zmniejszenie przeciwwirusowej skuteczności tych leków.

Wiązanie z białkami

Aktywną pulą leku jest frakcja wolna, niezwiązana z albuminami. Zaburzenie w stężeniu albumin, jakie występuje u narkomanów w związku z niedożywieniem, przewlekłymi chorobami wątroby (w tym marskość, zakażenia HCV, HBV), toksycznym uszkodzeniem nerek itp., mogą niekiedy powodować zwiększenie stężenia wolnego leku i prowadzić do poważnych działań niepożądanych.

Metabolizm

Metadon oraz leki przeciwwirusowe są metabolizowane w wątrobie poprzez układ izoenzymów należących do systemu cytochromu P-450 (CYP-450). Metadon metabolizowany jest głównie przez system CYP 3A4 i CYP 2D6, z niewielką eliminacją poprzez CYP 2C. Ponieważ nienukleozydowe analogi inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI's) oraz inhibitory proteazy (PI's) są także metabolizowane przez CYP 3A4, interakcje farmakokinetyczne są szczególnie często obserwowane wśród pacjentów otrzymujących terapię antyretrowirusową równocześnie z metadonem.

Dodatkowym problemem pozostaje zmiana funkcji enzymów wątrobowych wraz z wiekiem i towarzyszącymi chorobami. Z wiekiem zmniejsza się masa wątroby, jej ukrwienie, a także aktywność enzymatyczna. Bardziej zmniejsza się aktywność enzymów odpowiedzialnych za reakcje I fazy (oksydacja, redukcja, hydroksylacja),

natomiast względnie nienaruszone pozostają enzymy zaangażowane w reakcje II fazy (glukuronizacja, acetylacja). Efektem tych zmian jest wydłużenie czasu działania leku, z jednoczesnym zmniejszeniem jego skuteczności.

Interakcje farmakokinetyczne

Leki antytretowirusowe, ze względu na dość złożony metabolizm, często wchodzi w interakcje z metadonem. Politerapia przeciwwirusowa HIV w połączeniu z innymi lekami jest trudna i obciążona dużym ryzykiem powikłań, zwłaszcza gdy leczenie dotyczy pacjenta uzależnionego od heroiny. Narkomani często mają zaawansowane uszkodzenia wątroby związane z zakażeniami HCV, HBV, HDV, czasami CMV i EBV, nałożone na pierwotnie toksyczne uszkodzenie wątroby wywołane czynnikami chemicznymi do domowej produkcji „kompotu” makowego. Liczna grupa otrzymuje hepatotoksyczne leki przeciwwirusowe, przeciwwgrzybicze i zwalczające zakażenia oportunistyczne, a prawie wszyscy wymagają interwencyjnej lub przewlekłej terapii różnymi lekami psychotropowymi. Wszystkie te leki wchodzi w interakcje tak z metadonem, jak i z lekami ARW. Część narkomanów stale lub okresowo nadużywa alkohol.

Zidowudyna (ZDV, AZT, Retrovir). Farmakologiczna reakcja pochodnych heroiny z analogami nukleozydowymi inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI's) jest spowodowana konkurencją metadonu i przedstawicieli klasy NRTI's w cytochromie CYP 450.

Badania kliniczne wykazują, że takie skojarzenie leków podwyższa poziom zidowudyny o ponad 40 % (16). Inne badania dowodzą, że formuła zidowudyny z lamiwudyną w złożonym preparacie Combivir wywołuje znaczące zmiany z zakresie pola pod krzywą (AUC) dla metadonu, zmienia klirens oraz okres jego półtrwania (27).

U pacjentów leczonych zidowudyną i metadonem znacząco częściej występuje anemia, myalgia, osłabienie i bóle głowy, czyli niepożądane objawy pojawiając się w trakcie leczenia NRTI's.

Didanozyna (Videx, Videx EC) i stawudyna (Zerit, d4T) także wchodzi w interakcje z metadonem, a ich AUC zmniejsza się odpowiednio o 57% i 23% (8). Redukcja pola pod krzywą o 57% dla didanozyny ma swoją implikację kliniczną w postaci nieskuteczności przeciwwirusowej lub/i zwiększenia ryzyka lekooporności. Zastosowanie buforowanych tabletek didanozyny wydaje się korzystniejsze w świetle niektórych badań, gdyż ta formuła leku nie powoduje tak wyraźnych interakcji z metadonem (8).

Kombinacja **abakawiru (ABC, Ziagen)** wraz z metadonową terapią zastępczą powoduje obniżenie poziomu ABC o 34%, ale za to zwiększenie całkowitego klirensu metadonu o prawie 23% (24). Niemniej, nie zanotowano zmiany w klirensie dla abakawiru, pomimo zmniejszenia jego stężenia w surowicy. Trudno wytłumaczyć takie zjawisko, ale wydaje się, że wzajemne oddziaływanie metadonu i ABC nie jest znaczące ani klinicznie, ani wirusologicznie. Zaleca się dokładne obserwowanie

objawów głodowych przy dotychczasowej dawce metadonu u pacjentów leczonych abakavirem.

Tenofovir (Tenofovir disoproxil fumarate, TDF, Viread). Zbadano już dokładnie reakcje metadonu z nukleozydowymi analogami odwrotnej transkryptazy, na przykładzie tenofoviru DF. Nie odnotowano istotnej interakcji farmakokinetycznej (26).

Efavirenz (EFV, Sustiva) i nevirapina (NVP, Viramune). Często obserwowane interakcje preparatów używanych w wielolekowej terapii HAART są bezpośrednio związane z klinicznie znaczącym zmniejszeniem stężenia metadonu, zwłaszcza przy stosowaniu nienukleozydowych analogów odwrotnej transkryptazy (NNRTI'S), takich jak efawirenz i nevirapina (21). Oba te leki istotnie zmniejszają AUC dla metadonu odpowiednio o 57% i 51%. Zjawisko to związane jest z indukcją enzymów CYP 450 (5). Proces indukcji izoenzymów wątrobowych i powrót ich aktywności do wartości wyjściowych jest rozciągnięty w czasie, dlatego zarówno objawy zwiększenia stężeń leków, jak i ich zmniejszenia, również mogą być przesunięte w czasie. Indukcja jest związana ze zwiększeniem syntezy białek enzymów oraz z proliferacją siateczki endoplazmatycznej, co prowadzi bezpośrednio do zwiększenia tempa metabolizmu leków. A więc, leki będące induktorami zwiększają szybkość metabolizowania wielu leków. Pacjenci pozostający na indywidualnie ustabilizowanej dawce metadonu, którzy rozpoczynają terapię efawirenzem lub nevirapiną w złożonych reżimach terapii antyretrowirusowych, wykazują opóźnienie objawów głodu metadonowego o 7-10 dni, ale prawie zawsze wymagają wtedy zwiększenia dawki metadonu (1, 6, 11, 20). Badania kliniczne dowiodły, że aż 75% narkomanów w metadonowej terapii zastępczej po zastosowaniu NVP lub EFV wymagało zwiększenia dawki substytucyjnego opioиду o ponad 20%, gdyż dotychczasowa dawka stabilizująca okazała się niewystarczająca. Chorzy tej grupy terapeutycznej wymagają dokładnego monitorowania przez specjalistów leczenia uzależnień, którzy muszą posiadać aktualną wiedzę nt. interakcji leków.

Delavirdyna (DLV, Rescriptor). Efekt wzajemnych reakcji delavirdyny i metadonu nie jest dokładnie zbadany, chociaż można sądzić, że poprzez inhibicyjne działanie na CYP 450, delavirdyna powinna powodować zwiększenie stężenia metadonu w surowicy. Sam metadon raczej nie wpływa na farmakokinetykę delavirdyny i jej metabolitu N-delavirdyny (2).

Ritonawir (Norvir) jest inhibitorem CYP 3A4 w wątrobie, a w przewodzie pokarmowym wywołuje inhibicję P-glikoproteiny, która ma istotny wpływ na parametry farmakokinetyczne leków z grupy inhibitorów proteazy (PI's). Badania kliniczne dowodzą, że bustowane ritonavirem inhibitory proteazy są szczególnie skuteczne w leczeniu początkowym oraz w tzw. terapii ratunkowej, a więc mają ważne zastosowanie w leczeniu narkomanów w zaawansowanym stadium AIDS. Uzależnieni pacjenci leczeni inhibitorami proteazy bustowanymi ritonavirem, mogą mieć objawy głodu metadonowego, ponieważ AUC dla metadonu jest w takim skojarzeniu zmniejszone o prawie 36% (9).

Kaletra (Lopinavir). Badano farmakokinetykę lopinavir-ritonavir (Kaletra) oraz osobno ritonaviru, pod kątem interakcji z metadonem, w grupie narkomanów otrzymujących przewlekłe substytucyjną terapię metadonem. Okazało się, że Kaletra zmniejszała pole pod krzywą dla metadonu średnio o około 26% i w ten sposób maksymalne stężenie leku zmniejszyło się o prawie 28%, prowokując objawy głodu u 27% badanych (18). Konkludowano, że lopinavir indukuje metabolizm metadonu, a jego użycie w kombinowanej terapii ARW razem z metadonem wymaga ścisłej obserwacji klinicznej w celu wczesnego wykrycia objawów głodu opioidowego.

Saquinavir (Invirase, Fortovase). Ocena interakcji między metadonem i saquinavirem dotyczyła tylko tych pacjentów, którzy otrzymywali saquinavir w kombinacji z ritonavirem w badaniu klinicznym AIDS Clinical Trias Group 401 (ACTG – 401). Saquinavir-ritonavir w dawce 400 mg/400 mg dwa razy dziennie zmniejszał aktywność metadonu o 32%. Jednakże, również w tym samym badaniu zauważono, że pomimo pogorszenia parametrów farmakokinetycznych metadonu, nie obserwowano u narkomanów objawów głodu i żaden z leczonych pacjentów nie wymagał zwiększenia jego dawki (10).

Inne dane, wynikające z oceny bustowanego leku saquinavir-ritonavir (1600mg/100 mg jeden raz dziennie) wykazało, że taka kombinacja nie wpływa znacząco na zmianę stężenia metadonu *in vitro* (25). Niestety, w praktyce przy zastosowaniu bustowanego saquinaviru i metadonu obserwuje się znaczące klinicznie niekorzystne zjawiska.

Indinavir (Crixivan). Inhibitor proteazy – indinavir (IDV), nie wpływa istotnie na pole pod krzywą dla metadonu (3, 22), za to C_{max} dla indinawiru zmniejszyło się, a C_{min} zwiększyło się w skojarzeniu indinawiru z metadonem. Te wzajemne oddziaływania mogą mieć jednak niekorzystne znaczenie kliniczne.

Nelfinavir (Viracept). Reakcje metadonu z nelfinavirem i jego metabolitem M8 potwierdzono w badaniu porównawczym (12). Stężenie nelfinawiru w surowicy nie zmieniło się pod wpływem metadonu, ale AUC dla metabolitu M8 zmniejszyło się aż o 47%. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest potwierdzone. Nelfinavir wywołuje zmniejszenie pola pod krzywą dla metadonu o 40%, chociaż pacjenci w większości nie przejawiali objawów głodu metadonowego i rzadko wymagali zwiększenia dawki (17). Wiele innych doniesień potwierdza to zjawisko, choć w praktyce obserwuje się różne reakcje u pacjentów leczonych. Hsyu i wsp. opisali przypadek narkomana otrzymującego ustabilizowaną dawkę metadonu 100 mg/d, który wymagał zwiększenia codziennej dawki do 285 mg po rozpoczęciu terapii HAART zawierającej nelfinavir (17). Z tego powodu zaleca się klinicystom dokładną obserwację pacjenta leczonego nelfinavirem i w przypadkach indywidualnych zwiększenie dawki stabilizującej metadonu.

Amprenavir (Agenerase). Z wczesnych wyników badań nad amprenavirem można wnioskować, że nie powinien on mieć konkurencyjnego działania wobec metadonu. Rezultatem równoczesnego stosowania amprenawiru i metadonu jest zmniejszenie AUC dla amprenawiru o 30%, C_{max} o 27% i C_{min} o 25% (24). Nato-

miast inne badanie potwierdza, że poziom metadonu obniża się średnio o 35%, gdy abacavir i amprenavir użyto w reżimach HAART razem z substytucyjną terapią metadonową.

Powinno się unikać kombinacji amprenawiru z metadonem, ponieważ subterapeutyczny poziom amprenawiru prowadzi do niepowodzenia wirusologicznego i powstania lekooporności.

Buprenorfina i HAART. Buprenorfina ma mieszane działanie częściowo agonistyczne (co wykorzystuje się w substytucji), a w dużych dawkach antagonistyczne względem opioidowych receptorów w mózgu. W leczeniu substytucyjnym osób uzależnionych stosowana jest głównie w postaci tabletek podjęzykowych. Metabolizm buprenorfiny związany jest z izoenzymem CYP 3A4, a więc wchodzi ona we wzajemne reakcje z lekami przeciwwirusowymi, szczególnie klasy nienulkeozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy oraz inhibitorów proteazy (15).

Tylko nieliczne i ograniczone badania kliniczne oceniały interakcje buprenorfiny i leków antryretrowirusowych. Wykazały one znaczącą inhibicję matabolizmu buprenorfiny przez delavirdynę i PI's z ritonavirem, wywołując zwiększone zapotrzebowanie na buprenorfinę (13). Na razie badania nad buprenorfiną i ARW lekami są nieliczne i nie pozwalają na wyznaczenie standardów lub rekomendacji.

Disulfiram i HAART. Disulfiram stosowany jest do leczenia alkoholizmu poprzez hamowanie aktywności dehydrogenazy aldehydowej. Wielu narkomanów nadużywa alkohol zamiennie w okresach nieprzyjmowania narkotyków. Liczne, także polskie, badania potwierdzają zwiększone spożycie alkoholu u pacjentów w programach metadonowych, w celu wzmocnienia efektu euforyzującego, który po metadonie jest mniejszy niż po innych opioidach, szczególnie gdy dawka dobową jest mniejsza od indywidualnego zapotrzebowania.

Chociaż disulfiram jest także metabolizowany w wątrobie, to układ CYP 450 nie jest zaangażowany w ten proces (28). Z tego powodu nie należy oczekiwać interakcji disulfiramu i leków ARW. Natomiast niektóre preparaty przeciwwirusowe są przygotowywane w postaci roztworu zawierającego małe stężenia alkoholu, niezbędne do tej formuły leku. Z tego względu powinno się unikać podawania leków ARW w postaci płynnej u chorych, u których stosuje się disulfiram.

Alkohol i HAART. Alkohol używany przez pacjentów leczonych przeciwwirusowo znacznie upośledza adherencyjność, zwiększa metabolizm leków ARW i powoduje zwiększone ryzyko hepatotoksyczności, zwłaszcza u osób z ko-infekcją HCV (23). Przeciwwirusowe leki: ritonavir i nevirapina zastosowane łącznie, mogą wywoływać silny efekt hepatotoksyczny (29). Dysfunkcja wątroby powoduje zmniejszenie skuteczności terapeutycznej inhibitorów proteazy (indinawir, amprenavir) oraz nukleozydowych analogów odwrotnej transkryptazy (abakavir). Jednak leki te muszą być absolutnie używane w schematach HAART. Dehydrogenaza alkoholowa jest wspólnym enzymem w metabolizowaniu abakawiru i etanolu, dlatego pole pod krzywą i okres półtrwania dla abacaviru zostają zwiększone odpowiednio o 41% i 26%, co może powodować objawy toksyczne (19). Zazwyczaj ulotka farmakologiczna

dotycząca leku przeciwwirusowego zawiera rekomendacje dawkowania w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby.

PODSUMOWANIE

Przyjmuje się, że pacjenci z HIV/AIDS otrzymujący metadon wraz z PI's i NNR-TI's w podstawowych zestawach przeciwwirusowych, wymagają zwiększenia dawki metadonu z chwilą włączenia HAART, zwłaszcza gdy składowymi w reżimach terapeutycznych są nevirapina i efavirenz. W oparciu o wiedzę wynikającą z badań klinicznych, narkomanom powinno się dobrać takie leki ARW, które wchodzą w najmniej interakcji z opioidami stosowanymi w leczeniu substytucyjnym. Obserwacja kliniczna pacjenta pozostającego w metadonowym leczeniu substytucyjnym w momencie terapii inicjującej HAART oraz po zmianie schematu leków, jest niezbędna dla wczesnego zauważenia objawów głodu opioidowego, wymagającego zwiększenia dawki stabilizującej (14).

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 leku substytucyjnego.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie w połowie lat 90. do leczenia infekcji HIV trójlekowej terapii przeciwwirusowej (ARW) znacząco wpłynęło na wydłużenie życia chorych z HIV/AIDS i w decydujący sposób zmieniło naturalny przebieg zakażenia. Choć dostępność leków w różnych regionach świata jest niedostateczna, to jednak badania wykazują, że tam, gdzie stosuje się leki ARW, poprawiają się wskaźniki epidemiologiczne HIV, zwłaszcza w odniesieniu do zapadalności i zmniejszenia liczby zgonów.

Właściwości farmakologiczne leków determinują ich skuteczność oraz wzajemne oddziaływanie na siebie.

Zależnie od różnych czynników, wysoce aktywna terapia przeciwwirusowa (HAART) ma wiele ograniczeń i wad, co jest powodem prawie 25% niepowodzeń w leczeniu, obserwowanych podczas monitorowania terapii ARW. Brak klinicznej i wirusologicznej skuteczności terapeutycznej występuje wówczas, jeśli podstawowe parametry farmakokinetyki leków jak: C_{max} , C_{min} i AUC w wyniku wzajemnych oddziaływań są zmienione o przynajmniej 30%.

Ze względu na złożony metabolizm, leki przeciwwirusowe często wchodzą w interakcje z metadonem, a to z kolei powoduje albo nieskuteczność terapeutyczną albo nasilenie objawów niepożądanych. Zrozumienie interakcji metadonu i leków przeciwwirusowych pozwala na zastosowanie optymalnego schematu terapeutycznego u zarażonych HIV narkomanów, którzy są przewlekłe leczeni metadonem.

Słowa kluczowe: metadon, leczenie substytucyjne, leki przeciwwirusowe, interakcje farmakokinetyczne.

PIŚMIENNICTWO

1. Altice F.L., Friedland G.H., Cooney E.L.: *Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone*. AIDS. 1999, 13, 957-962.
2. Booker B., Smith P., Forrest A.: *Lack of effect of methadone on the pharmacokinetics of delavirdine and N-delevirdine*. W: Program and Abstracts of 41-st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001, Chicago. Abstract A-490.
3. Cantilena L., McCrea J., Blazes D.: *Lack of a pharmacokinetic interaction between indinavir and methadone*. Clin. Pharmacol. Ther., 1999, 65, 135-135
4. Cherry N.I.: *Opioid analgesics. Comparative features and prescribing guidelines*. Drug. 1996, 51, 313-371.
5. Clarke S.M., Mulcahy F.M., Tija J.: *The pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz*. Br. J. Clin. Pharmacology. 2000, 51, 213-217.
6. Clarke S.M., Mulcahy F.M., Tija J.: *Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users*. Clin. Infect. Dis., 2001, 33, 1595-1597.
7. Farrell M., Ward J., Mattick M.: *Methadone maintenance treatment in opioid dependence: a review*. BMJ, 1994, 309, 997-1001
8. Friedland G., Rainey P.M., Jatlow P.: *Pharmacokinetics (pK) of didanosine (ddI) from encapsulated enteric coated bead formulation (EC) versus chewable tablet formulation (EC) in patients on chronic methadone therapy*. W: Program and Abstracts of the 14-th International AIDS Conference; July 7-12, 2002, Barcelona, Abstract TuPeB4548.
9. Geletko S.M., Ericson A.D.: *Decreased methadone effect after ritonavir initiation*. Pharmacotherapy, 2000, 20, 93-94.
10. Gerber J.G., Rosenkranz S., Segal Y.: *Effect of ritonavir/saquinavir on stereoselective pharmacokinetics of methadone: results of AIDS Clinical Trial Group (ACTG) 401*. J. Acquir. Immune Deficit Syndr., 2001, 27, 153-160.
11. Heelon M.W., Meade L.B.: *Methadone withdrawal when starting an antiretroviral regimen including nevirapine*. Pharmacotherapy, 1999, 19, 471-472.
12. Hsyu P.H., Lillibridge J.H., Maroldo L.: *Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between nelfinavir and methadone*. W: Program and Abstracts of the 7-th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 30-February 4, 2000, San Francisco. Abstract 87.
13. Johnson P.E., Jaffe J.H., Fudala P.J.: *A controlled trial of buprenorphine treatment for opiate dependence*. JAMA, 1992, 267, 2750-2755.
14. Kashuba A., Lim M.L.: *Interactions between heroin and antiretrovirals?* Medscape HIV/AIDS. <http://www.medscape.com>. (od 11.07.2003).
15. Kobayashi K., Yamamoto T., Chiba K.: *Human buprenorphine N-dealkylation is catalyzed by cytochrome P-450 3A4*. Drug Metab. Dispos. 1998, 26, 818-821.

16. McCance-Katz E.F., Rainey P.M., Fridland G.: *Effect of opioid dependence pharmacotherapies on zidovudine disposition*. Am. J. Addiction. 2001, 10, 296-307.
17. McCance-Katz E.F., Farber S., Selwyn P.A., O'Connor A.: *Decrease in methadone levels with nelfinavir mesylate*. Am. J. Psychiatry, 2000, 157, 481-482.
18. McCane-Katz E.F., Rainey P.M., Friedland G., Jatlow P.: *The protease inhibitor lopinavir/ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone maintenance patients*. Clin. Infect. Dis., 2003, 37, 476-482.
19. McDowell J.A., Chittick G.E., Pilati C., Stevens C.: *Pharmacokinetic interaction of abacavir and ethanol in human immunodeficiency virus-infected patients*. Antimicrob. Agents Chemother., 2000, 44, 1686-1690.
20. Otero M.J., Feurtes A., Sanchez R.: *Nevirapine induced withdrawal symptoms in HIV patients on methadone maintenance program: an alert*. AIDS, 1999, 13, 1004-1005.
21. Pinzanni V., Faucherre V., Peyiere H.: *Methadone withdrawal symptoms with nevirapine and efavirenz*. Ann. Pharmacother., 2000, 34, 405-407.
22. Piscitelli S.C., Burstein A.H.: *Indinavir concentration and St John's wort*. Lancet, 2000, 355-549.
23. Pol S., Lamorthe B., Thi N.T.: *Retrospective analysis of the impact of HIV infection and alcohol use on chronic hepatitis C in a larger cohort of drug users*. J. Hepatol. 1998, 28, 945-950.
24. Sellers E., Lam R., McDowell J.: *The pharmacokinetics of Abacavir and methadone following coadministration: CNA1012*. W: Program and Abstracts of the 39-th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 26-29, 1999; San Francisco, Abstract 663.
25. Shelton M.J., Cloen D., Berenson C.: *Pharmacokinetics of once daily saquinavir/ritonavir: effects on unbound methadone and alpha-1 acid-glycoprotein (AAG)*. W: Program and Abstracts of the 41st Interscience Conference on Animicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago. Abstract A 492.
26. Smith P., Kearney B., Cloen D.: *Tenofovir DF does not affect the pharmacokinetics or pharmacodynamics of methadone*. W: Program and Abstracts of the 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 13-16, 2003; Paris. Abstract 869.
27. Staszewski S., Katlama C., Hareer T.: *A dose ranging study to evaluate the safety and efficacy of three doses of abacavir alone or in combination with zidovudine and lamivudine in antiretroviral treatment naive subjects*. W: Program and abstracts of the 12 th World AIDS Conference; June 28-July 3, 1998; Geneva. Abs. 12212.
28. Tong T.G., Benowitz N.L., Kreek M.J.: *Methadone-disulfiram interaction during methadone maintenance*. J. Clin. Pharmacol. 2000.
29. Wit FW, Weverling GJ, Weel J.: *Incidence of and risk for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy*. J. Infect. Dis. 2002; 186: 23-31.

Adres autorki:

ul. Wolska 37

01-201 Warszawa

e-mail: cholegra@cdit-aids.med.pl