

УДК 338+616.98

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ\*

*А.В.Рудакова*

Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

## PHARMACOECONOMICS OF HIV TREATMENT WITH FIXED-DOSE COMBINATIONS OF ANTIRETROVIRAL AGENTS

*A.V.Rudakova*

Federal State Budgetary Institution «Scientific and research institute of children's infections of Federal Medical and Biological Agency of Russia», Saint-Petersburg, Russia

© А.В.Рудакова, 2014 г.

Обеспечение приверженности к терапии ВИЧ-инфекции — одно из необходимых условий повышения ее эффективности. Предпочтительно использование режимов терапии, предполагающих прием препаратов 1 раз в сутки. В дальнейшем можно прогнозировать увеличение доли фиксированных комбинаций в структуре потребления антиретровирусных препаратов в РФ. Необходимо учитывать, что фиксированные комбинации антиретровирусных препаратов, назначаемые в первой линии терапии, позволяют отсрочить назначение дорогостоящих препаратов второй линии и снижают затраты на госпитализацию.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, приверженность, фиксированные комбинации, затраты.

Ensuring adherence to HIV therapy — one of necessary conditions of increase of its efficiency. Treatment with once-daily regimens is preferable. Further it is possible to predict increase in a share of the fixed combinations in structure of consumption of antiretroviral agents in the Russian Federation. Thus it is necessary to consider that the fixed combinations of antiretrovirals in the first-line therapy permit to delay switching to expensive second-line regimens and reduce costs of hospitalization.

**Key words:** HIV infection, adherence, fixed-dose combinations, costs.

**Введение.** Приверженность ВИЧ-инфицированных пациентов к терапии — один из важнейших факторов, влияющих на эффективность проводимого лечения. Так, в соответствии с данными Санкт-Петербургского Центра СПИД, за 3 года наблюдения (2008–2010 гг.) прием антиретровирусной терапии (АРВТ) прекратили 37,8% пациентов [1].

Повышение приверженности обеспечивает, в частности, использование фиксированных комбинаций, позволяющих снизить количество таблеток, которые должен принять пациент.

В Протоколах диспансерного наблюдения и лечения больных с ВИЧ-инфекцией Национального научного общества инфекционистов РФ подчеркивается целесообразность назначения при использовании сочетаний зидовудин (ZDV) + ламивудин (ЗТС), абакавир (ABC) + ЗТС и тенофовир (TDF) + эмтрицитабин (FTC) фиксированных комбинаций (ZDV/ЗТС, ABC/ЗТС, TDF/FTC) [2].

Данные о предпочтительных режимах терапии первой линии в странах с развитой экономикой представлены в таблице.

Видно, что в странах с развитой экономикой не рекомендуется применение нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в виде монопрепаратов, рекомендованы только фиксированные комбинации 2 НИОТ, дополняемые ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторами интегразы (ИИ) или ингибиторами протеазы (ИП), бустированными ритонавиром, а также фиксированные комбинации трех препаратов (2НИОТ+ННИОТ первого поколения эфавиренз или ННИОТ второго поколения рилпивирин) и фиксированная комбинация, включающая 4 компонента — 2 НИОТ и ИИ элвитегравир, бустированный ингибитором СУРЗА кобицистатом.

То, что использование фиксированных комбинаций позволяет увеличить приверженность к лече-

\* По материалам сообщения Рудаковой А.В. «Фармакоэкономические аспекты терапии ВИЧ-инфекции с использованием фиксированных комбинаций» на II Межрегиональном научно-практическом симпозиуме «ВИЧ-медицина и фармакоэкономика», Санкт-Петербург, 14 февраля 2014 года.

Таблица

Предпочтительная терапия первой линии в рекомендациях стран с высоким доходом на душу населения\* [3]

| Режим           | Великобритания<br>British HIV<br>Association (BHIVA)<br>(04/2012)[4] | CIIA International<br>AIDS Society—USA<br>(IAS—USA)<br>(07/2012)[5] | Франция<br>(09/2013)[6] | Европа European<br>AIDS Clinical Society<br>(EACSB)<br>(10/2013)[7] | CIIA Department of<br>Health and Human<br>Services (DHHS)<br>(30/10/2013)[8, 9] |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| TDF/FTC/EFV     | Да                                                                   | Да                                                                  | Да                      | Да                                                                  | Да                                                                              |
| TDF/FTC/RPV     | —                                                                    | —                                                                   | Да                      | Да                                                                  | Нет                                                                             |
| TDF/FTC+ATV/RTV | Да                                                                   | Да                                                                  | Да                      | Да                                                                  | Да                                                                              |
| TDF/FTC+DRV/RTV | Да                                                                   | Да                                                                  | Да                      | Да                                                                  | Да                                                                              |
| TDF/FTC+RAL     | Да                                                                   | Да                                                                  | Нет                     | Да                                                                  | Да                                                                              |
| TDF/FTC/EVG/CBS | —                                                                    | —                                                                   | Нет                     | Нет                                                                 | Да                                                                              |
| TDF/FTC+DTG     | —                                                                    | —                                                                   | Нет                     | Нет                                                                 | Да                                                                              |
| ABC/3TC+EFV     | Нет                                                                  | Да                                                                  | Да                      | Да                                                                  | Нет                                                                             |
| ABC/3TC+RPV     | —                                                                    | —                                                                   | Нет                     | Да                                                                  | Нет                                                                             |
| ABC/3TC+ATV/RTV | Нет                                                                  | Да                                                                  | Да                      | Да                                                                  | Нет                                                                             |
| ABC/3TC+DRV/RTV | Нет                                                                  | Нет                                                                 | Нет                     | Да                                                                  | Нет                                                                             |
| ABC/3TC+RAL     | Нет                                                                  | Нет                                                                 | Нет                     | Да                                                                  | Нет                                                                             |
| ABC/3TC+DTG     | —                                                                    | —                                                                   | Нет                     | —                                                                   | Да                                                                              |

TDF — тенофовир; FTC — эмтрицитабин; EFV — эфавиренз; RPV — рилпивирин; ATV — атазанавир; RTV — ритонавир; DRV — дарунавир; RAL — ралтегравир; EVG — элвитегравир; CBS — кобицистат; DTG — долутегравир; ABC — абакавир; 3TC — ламивудин.

\* Сравнение рекомендаций, вышедших в 2012 и 2013 гг., требует большой осторожности, поскольку ряд данных о новых препаратах лишь недавно стал доступен. В этом случае режим отмечен знаком —.

нию, было неоднократно доказано результатами исследований, проведенных в самых разных областях медицины. Так, мета-анализ 9 исследований (2 — по лечению туберкулеза, 4 — артериальной гипертензии, 1 — ВИЧ-инфекции, 2 — сахарного диабета), включавший данные по 11925 пациентам, получавшим фиксированные комбинации, и 8317 пациентам, получавшим свободные комбинации, показал, что относительный риск некомплаентности снижается на 26% при использовании фиксированных комбинаций (отношение шансов некомплаентности — 0,74; 0,69–0,80;  $p < 0,0001$ ) [10].

Исследование, осуществленное в Магнитогорском Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, показало, что частота отказа от терапии при частоте дозирования 1 раз в сутки в 1,9 раза ниже, чем при дозировании 2 раза в сутки (10% и 19,1%, соответственно) [11].

В исследовании Efavir-Ziagen Switch Study Team, проведенном в Великобритании, сравнивали фиксированную комбинацию ABC/3TC, назначаемую 1 раз в сутки, и свободную комбинацию ABC+3TC, назначаемую 2 раза в сутки. Было показано, что удовлетворенность терапией через 4 недели статистически значимо увеличивается при приеме фиксированной комбинации (92% и 85%, соответственно,  $p = 0,004$ ). Кроме того, было выявлено повышение частоты соблюдения приема (99,2% и 96,6%;  $p = 0,017$ ), соблюдения дозирования (97,1% и 91,9%;  $p = 0,016$ ) и соблюдения времени приема (95,5% и 86,3%;  $p = 0,006$ ) [12].

Уменьшение приверженности влечет за собой снижение эффективности терапии. Это было продемонстрировано в ретроспективном исследовании, проведенном в США и показавшем, что продолжительность пребывания пациентов на терапии первой линии увеличивается на 76% при необходимости приема препаратов 1 раз в сутки по сравнению с необходимостью приема 2 и более раз в сутки (1253 дня по сравнению с 712 днями) [13].

Повышение эффективности терапии при использовании фиксированных комбинаций было продемонстрировано в еще одном ретроспективном исследовании, также проведенном в США. В нем, в частности, было показано, что при необходимости приема одной таблетки в день по сравнению с необходимостью приема 2-х и более таблеток в день не только повышается приверженность пациентов к лечению, но и снижается на 23% (с 51,19 на 100 пациенто-лет до 39,49 на 100 пациенто-лет) частота госпитализации. Вследствие этого, затраты на терапию без учета стоимости антиретровирусных препаратов снижаются при назначении 1 таблетки в день с 1797 долларов до 1370 долларов в месяц (на 24%), а общие затраты — с 3549 долларов до 2947 долларов в месяц (на 17%) [14].

Результаты другого исследования также подтвердили, что приверженность к терапии, требующей назначения препаратов 1 раз в сутки, существенно выше, чем при необходимости приема препаратов 2 раза в сутки (99,5% по сравнению с 94%;  $p = 0,01$ ). В то же время, было показано, что режим, предполагающий на-

значение фиксированной комбинации EFV/TDF/FTC, не отличается статистически значимо по уровню приверженности пациентов от других режимов, требующих приема 1 раз в сутки 2-х и более таблеток (100% и 99,3%;  $p=0,34$ ). Таким образом, для увеличения приверженности более значимо обеспечение приема препаратов 1 раз в сутки, чем прием 1 таблетки [15].

В РФ в настоящее время зарегистрированы следующие фиксированные комбинации препаратов, для которых приемлем прием 1 раз в сутки:

— 2 НИОТ — TDF/FTC, ABC/3TC;

— ИП, бустированный ритонавиром — лопинавир/ритонавир (LPV/r) (может применяться 1 раз в сутки у пациентов с не более чем двумя мутациями, связанными с развитием резистентности к лопинавиру);

— ННИОТ + 2 НИОТ — RPV/TDF/FTC.

Решение проблемы повышения приверженности к терапии ВИЧ-инфекции в РФ в перспективе предполагает увеличение частоты назначения фиксированных комбинаций антиретровирусных препаратов и гармонизацию российских и международных рекомендаций по терапии ВИЧ-инфекции с учетом фармакоэкономических эффектов терапии.

При этом необходимо учитывать, что фиксированные комбинации антиретровирусных препаратов, назначаемые в первой линии терапии, позволяют отсрочить назначение дорогостоящих препаратов второй линии и снижают затраты на госпитализацию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дворак С.И., Степанова Е.В., Сизова Н.В., Рассохин В.В., Малькова Т.В. Причины прекращения ВААРТ. Результаты длительного наблюдения за больными с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 52–57.
2. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Афонина Л.Ю., Ермак Т.Н., Буравцова Е.В., Шахильдян В.И., Козырина Н.В., Нарсия Р.С., Зимица В.Н., Покровская А.В., Конов Д.С., Конов В.В., Голицова М.А., Ефремова О.С., Попова А.А. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2012. — 6. — Р. 1–48.
3. Raffi F., Reynes J. Antiretroviral treatment French guidelines 2013: economics influencing science // J. Antimicrob. Chemother. — 2013 doi:10.1093/jac/dkt533. — URL: <http://jac.oxfordjournals.org/content/early/2014/01/16/jac.dkt533.abstract> (дата обращения 20.02.2014 г.).
4. Williams I., Churchill D., Anderson J., Boffito M., Bower M., Cairns G., Edwards S., Fidler S., Fisher M., Freedman A., Geretti A.M., Gillece Y., Horne R., Johnson M., Khoo S., Leen C., Marshall N., Nelson M., Orkin C., Paton N., Phillips A., Post F., Pozniak A., Sabin C., Trevelion R., Ustianowski A., Walsh J., Waters L., Wilkins E., Alan Winston, Youle M. Winston, Dr Mike Youle BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2012 // HIV Med. — 2012. — 13 Suppl 2. — Р. 1–85.
5. Thompson M.A., Aberg J.A., Hoy J.F., Telenti A., Benson C., Cahn P., Eron J.J., G'nthard H.F., Hammer S.M., Reiss P., Richman D.D., Rizzardini G., Thomas D.L., Jacobsen D.M., Volberding P.A. Antiretroviral treatment of adult HIV infection. 2012 Recommendations of the International Antiviral Society—USA Panel // JAMA 2012. — Vol. 308. — Р. 387–402.
6. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, Conseil National du Sida, Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales. Prise en Charge Médicale des Personnes Vivant Avec le VIH. Recommandations du Groupe d'Experts. Rapport 2013. — 95 p. — URL: [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Morlat\\_2013\\_Mise\\_en\\_ligne.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf). (дата обращения 12.02.2014 г.).
7. European AIDS Clinical Society. Guidelines, version 7.0, October 2013. — URL: [http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines\\_Online\\_131014.pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf). (дата обращения 08.02.2014 г.).
8. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, 15 Feb 2013. — URL: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. (дата обращения 12.02.2014 г.).
9. Recommendation on Integrase Inhibitor Use in Antiretroviral Treatment-Naive HIV-Infected Individuals from the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. — URL: [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultARV\\_INSTIRRecommendations.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultARV_INSTIRRecommendations.pdf).
10. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis // Am. J. Med. — 2007. — 120 (8). — Р. 713–719.
11. Кытманова Л.Ю., Дегтярев А.А. Факторы, определяющие приверженность к терапии у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2013. — Т. 5 (3). — С. 100–107.
12. Maitland D., Jackson A., Osorio J., Mandalia S., Gazzard B.G., Moyle G.J. Switching from twice-daily abacavir and lamivudine to the once-daily fixed-dose combination tablet of abacavir and lamivudine improves patient adherence and satisfaction with therapy // HIV Med. — 2008. — 9 (8). — Р. 667–672.

13. Willig J., Abrams S., Westfall A., Routman J., Adusumilli S., Varshney M., Allison J., Chatham A., Raper J.L., Kaslow R.A., Saag M.S., Mugavero M.J. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy // AIDS. — 2008. — 22 (15). — P. 1951–1960.
14. Cohen C.J., Meyers J.L., Davis K.L. Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV // BMJ Open. — 2013. — 3. — e003028. doi:10.1136/bmjopen-2013-003028. (дата обращения 12.02.2014 г.).
15. Buscher A., Hartman C., Kallen M., Giordano T. Impact of antiretroviral dosing frequency and pill burden on adherence among newly diagnosed, antiretroviral-naïve HIV patients // International Journal of STD & AIDS. — 2012. — Vol. 23. — P. 351–355.

Статья поступила: 26.02.2014 г.

**Автор:**

Рудакова Алла Всеволодовна — д.ф.н., с.н.с. отд. организации медицинской помощи НИИ детских инфекций, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9. Факс: (812) 234-96-91, e-mail: rudakova\_a@mail.ru.

**Уважаемые коллеги**

Готовится к печати сборник работ

«Молекулярная, клиническая и математическая эпидемиология». — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. — 260 с. («Библиотека журнала „ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии“»).

**ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:**

ОБЪЕДИНЕННЫЙ КАТАЛОГ «ПРЕССА РОССИИ» — **42178**  
КАТАЛОГЕ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ» — **57990**