

УДК 616-039+616.98

## СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ НУКЛЕОЗИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ С ПРИЕМОМ МОНОКОМПОНЕНТОВ, СОПОСТАВИМЫХ ПО МЕЖДУНАРОДНЫМ НЕПАТЕНТОВАННЫМ НАИМЕНОВАНИЯМ

*А.С.Подымова, В.В.Жуков*

ГБУЗ СО «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД», Екатеринбург, Россия

© А.С.Подымова, В.В.Жуков

Цель работы: на примере применения двух фиксированных комбинаций антиретровирусных препаратов группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы абакавир+ламивудин и зидовудин+ламивудин провести сравнение их эффективности с приемом монокомпонентов, сопоставимых по Международным непатентованным наименованиям. Материалы и методы. Предпринято одномоментное ретроспективное сравнительное исследование 2-х сочетаний нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы при вирусе иммунодефицита человека: абакавир+ламивудин и зидовудин+ламивудин (как в виде фиксированных комбинаций, так и в виде монокомпонентов). Результаты и обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о большей частоте прерываний антиретровирусной терапии в группах пациентов, получавших монокомпоненты антиретровирусных препаратов: 10,6% (абакавир+ламивудин) против 29,7% (монокомпоненты: абакавир (МНН\*) и ламивудин (МНН)); 17,3% (зидовудин+ламивудин) против 26,5% (монокомпоненты: зидовудин (МНН) и ламивудин (МНН)). Неопределяемая вирусная нагрузка вируса иммунодефицита человека в большей степени достигалась в группах пациентов, получавших фиксированные комбинации препаратов: 80% (абакавир+ламивудин) против 72,8% (монокомпоненты: абакавир (МНН) и ламивудин (МНН)); 72,1% (зидовудин+ламивудин) против 67,7% (монокомпоненты: зидовудин (МНН) и ламивудин (МНН)).

**Ключевые слова:** антиретровирусная терапия, фиксированная комбинация препаратов, приверженность.

## COMPARING THE EFFECTIVENESS OF DEFINED COMBINATION OF NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS VS. THERAPIES USING DRUGS THAT HAVE RESPECTIVE INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAMES

*A.S.Podymova, V.V.Zhukov*

Sverdlovsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS, Yekaterinburg, Russia

Study objective: To compare the effectiveness of two defined combinations of NRTI drugs, i.e. Abakavir + Lamivudine and Zidovudine + Lamivudine and using drugs having respective international nonproprietary names. Materials and methods: Using the above defined drug combinations and the respective drugs were compared based on retrospective records of their effectiveness. Results and discussion: ART was discontinued less often by patients who were treated with defined drug combinations compared with those treated with the respective drugs: 10,6% (Abakavir + Lamivudin) vs. 29,7% (Abakavir (INN) and Lamivudine (INN)) and 17,3% (Zidovudin + Lamivudine) vs. 26,5 (Zidovudin (INN) and Lamivudine (INN)). Non-detectable viral loads were achieved more often by patients who were treated with defined drug combinations compared with those treated with the respective drugs: 80% (Abakavir + Lamivudin) vs. 72,8% (Abakavir (INN) and Lamivudine (INN)) and 72,1% (Zidovudin + Lamivudine) vs. 67,7% (Zidovudin (INN) and Lamivudine (INN)).

**Key words:** antiretroviral therapy, defined drug combinations, commitment to therapy.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-77-81>

**Введение.** В современной литературе имеются исследования, доказывающие преимущества фиксированных комбинаций препаратов (ФКП) антиретровирусных (АРВ) лекарственных средств [1–3]

\* МНН — Международные непатентованные наименования.

по сравнению с применением фармакотерапии, основанной на монокомпонентных лекарственных препаратах, что требует от пациента приема большого количества таблеток. В том числе есть данные испанских исследователей [4] об экономической нецелесообразности использования схем антиретровирусной терапии (АРВТ), составленных из монокомпонентов, даже в том случае, если стоимость схемы АРВТ, собранной из монокомпонентов, несколько ниже. В конечном итоге за счет возникновения нежелательных явлений, потребности в дополнительных визитах пациентов к врачу — затраты в случае применения монокомпонентной схемы оказались выше, чем при использовании ФКП. При этом исследования проведены без учета возможной замены схемы АРВТ на более дорогостоящую, лечения нежелательных явлений и возможных затрат при госпитализации пациента.

В национальных рекомендациях по диспансерному наблюдению и лечению больных с инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (клинический протокол) приняты следующие рекомендации: «При использовании сочетаний Абакавир+Ламивудин, Зидовудин+Ламивудин для удобства пациентов, повышения приверженности и, как следствие, эффективности рекомендуется назначать комбинированные формы препаратов».

Существует несколько десятков исследований, свидетельствующих о преимуществах ФКП, однако в доступных источниках отсутствуют исследования отечественных авторов, сравнивающих применение ФКП и схем АРВТ, собранных из монокомпонентов, что и послужило целью нашего исследования.

**Цель.** На примере применения двух фиксированных комбинаций антиретровирусных препаратов группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) абакавир+ламивудин и зидовудин+ламивудин провести сравнение их эффективности с приемом монокомпонентов, сопоставимых по Международным непатентованным наименованиям.

**Материалы и методы.** Предпринято одномерное ретроспективное сравнительное исследование 2-х наиболее распространенных в Российской Федерации сочетаний НИОТ ВИЧ: абакавир+ламивудин и зидовудин+ламивудин.

В 2014 году часть пациентов получала АРВ-препараты как в виде ФКП (вирикомб и кивекса), так и в виде их монокомпонентов (зидовудин+ламивудин и абакавир+ламивудин соответственно). Таким образом, в 2014 году сформировались 4 группы пациен-

тов, получавших 2 схемы НИОТ с разницей в применении или ФКП, или монокомпонентов НИОТ.

Все транзакции по выдаче АРВ-препаратов в Свердловской области вносятся в программное средство «Аптека», объединяющее по защищенному каналу связи специалистов, выдающих АРВ-препараты. Анализ выдачи пациентам АРВ-препаратов в данном программном средстве позволил нам точно установить — достаточно ли было пациенту выданного количества таблеток на необходимое количество дней лечения. При выявлении несоответствия между количеством дней, на которое была выдана АРВТ, и фактическим временем явки за препаратами более 14 дней позже расчетного срока — мы расценивали этот факт как прерывание АРВТ. Рассматривались только состоящие на диспансерном учете пациенты с единственной схемой АРВТ в 2014 году. Третий компонент схемы нами в расчет не брался.

Программное средство «Клиника» хранит подробные данные о проведенных обследованиях РСР РНК ВИЧ у пациентов на всей территории региона, что послужило основанием для оценки вирусологической эффективности проводимой терапии.

Для статистического анализа использовался непараметрический критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат) без поправки Йетса.

**Результаты и их обсуждение.** Полученные нами данные о частоте прерывания АРВТ представлены в таблице 1.

Представленные результаты исследования показывают, что пациенты, получающие ФКП абакавир/ламивудин, прерывали терапию почти в 2 раза реже, чем лица, принимавшие абакавир и ламивудин в виде монопрепаратов (10,6 и 19,4% соответственно). Также достоверно лучше этот показатель выявлен у ФКП зидовудин/ламивудин при сравнении с монопрепаратами зидовудин и ламивудин (17,3 и 26,5% соответственно).

Нами проведена оценка наиболее достоверного клинического критерия — достижение пациентами неопределяемой вирусной нагрузки (НВН). Данная конечная точка является важнейшей в лечении, показывает клиническую эффективность АРВТ и, в конечном счете, связана с прогнозом жизни и трудоспособности пациентов. По данным нашего центра, вероятность летальных исходов у пациентов, не достигших НВН, в 3 раза выше, чем у лиц с подавленной вирусемией.

Результаты достижения неопределяемой вирусной нагрузки ВИЧ на 2-х схемах НИОТ в зависи-

Таблица 1

## Данные о прерывании АРВТ в зависимости от формы НИОТ (ФК или монокомпоненты)

	Кивекса (АВС/ЗТС) n=3454	Абакавир+ламивудин (АВС и ЗТС) n=970	Вирокомб (ZDV/ЗТС) n=1595	Зидовудин+ламивудин (ZDV и ЗТС) n=1429
Доля прервавших лечение, удельный вес, %	10,6	19,4	17,3	26,5

p&lt;0,0001

мости от вида НИОТ на 01.01.2015 г. представлены в таблице 2. Полученные данные представлены вне зависимости от длительности АРВТ.

«О государственных закупках противовирусных препаратов, предназначенных для лечения лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека

Таблица 2

## Результаты достижения неопределяемой вирусной нагрузки ВИЧ на 2-х схемах НИОТ в зависимости от вида НИОТ (01.01.2015 г., Свердловская область)

	Кивекса (АВС/ЗТС) n=3454	Абакавир+ламивудин (АВС и ЗТС) n=970	Вирокомб (ZDV/ЗТС) n=1595	Зидовудин+ламивудин (ZDV и ЗТС) n=1429
Доля НВН, удельный вес, %	80,0 (p<0,0002)	72,8 (p<0,0002)	72,1 (p<0,02)	67,7(p<0,02)

Как видим, показатели таблицы 2 свидетельствуют о преимуществе применения комбинированных схем НИОТ по сравнению с монокомпонентными. Очевидно, также можно сделать вывод, что схемы лечения с применением зидовудина менее эффективны, чем абакавир-содержащие схемы. Подобные наблюдения согласуются с исследованиями ряда авторов [5]. В настоящее время зидовудин не входит в рекомендации Всемирной организации здравоохранения для пациентов «первой линии» АРВТ.

Средний уровень CD4-лимфоцитов в исследуемый период для пациентов, получающих схемы с абакавиром, составил  $339 \pm 184$  клеток в 1 мкл, для пациентов, получающих схемы с зидовудином, —  $334 \pm 187$  клеток в 1 мкл. Так как в исследовании вошли пациенты, получающие АРВТ в течение разного времени (от 1 суток до 7 лет) — мы посчитали нецелесообразным анализировать различия по этому показателю в группах.

Исследования зарубежных авторов также подтверждают увеличение числа госпитализаций при снижении приверженности к АРВТ [6]. Ежегодно центры СПИД разных регионов РФ при проведении электронных аукционов на закупку АРВ-препаратов сталкиваются с ситуацией, когда участники закупки (в том числе производители), не имеющие ФКП, пытаются оспорить правомерность закупки именно ФКП вместо нескольких наименований антиретровирусных препаратов отдельно. В своих претензиях участники закупки ссылаются на разъяснительное письмо Федеральной антимонопольной службы (ФАС) от 24.08.2010 г.

(комбинированных и монопрепаратов)» [7], написанное во время действия Федерального закона от 21.07.2005 г. № 94-ФЗ «О размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг для государственных и муниципальных нужд», но утратившего силу с 01.01.2014 г.

Аналогичная позиция изложена ФАС России в письме от 09.06.2015 г. [7]: «Наиболее типичным примером ограничения количества участников закупки лекарственных препаратов является указание в документации закупки терапевтически незначимых характеристик, соответствующих конкретным торговым наименованиям лекарственных препаратов, без возможности поставки эквивалентного товара, в том числе:

— требование к поставке определенной дозировки лекарственного препарата (например, 500 мг) без возможности поставки аналогичного препарата в кратной дозировке и двойном количестве (например, 2 таблетки по 250 мг);

— закупка многокомпонентных (комбинированных) лекарственных препаратов (например, для лечения ВИЧ-инфекции, гепатитов „В” и „С”) без возможности поставки набора однокомпонентных препаратов в аналогичной комбинации действующих веществ».

Заседания комиссии Управления ФАС по Свердловской области с участием нашего центра проводились дважды (2013 г., 2016 г.), когда участник закупки пытался доказать, что его ограничили в праве участвовать в аукционе только потому, что в аукционном задании был указан комбинированный препарат абакавир+ламивудин без возможно-

сти поставки монокомпонентных лекарственных препаратов этих МНН. Заявитель декларировал цитату из указанного выше разъяснительного письма ФАС: «...при государственных закупках антивирусных препаратов: комбинированных и монопрепаратов, предназначенных для лечения лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, комбинированные и монопрепараты в той же комбинации в виде 2-х или 3-х таблеток являются взаимозаменяемыми». Заявитель не считал нужным акцентировать внимание комиссии на предыдущем абзаце документа, в котором были следующие слова: «Терапевтический эффект при назначении комбинированного антиретровирусного препарата и монопрепаратов в той же комбинации в виде 2-х или 3-х таблеток сопоставим при условии соблюдения пациентом режима приема монопрепаратов».

Аналогичная практика есть и в других регионах<sup>1</sup>: решение Тульского УФАС России<sup>2</sup> от 11.05.2016 г. по делу № 04-07/98-2016 (закупка абакавир+ламивудин, жалоба признана необоснованной); решение Кировского УФАС России<sup>3</sup> от 13.06.2013 г. по делу № 116/03-13-з (закупка абакавир+ламивудин, жалоба признана необоснованной); решение Ивановского УФАС России<sup>4</sup> от 16.08.2016 г. № 07-15/2016-194 (закупка зидо-

вудин+ламивудин, жалоба признана необоснованной); решение Тульского УФАС России<sup>5</sup> от 11.05.2016 г. по делу № 04-07/98-2016 (закупка абакавир+ламивудин, жалоба признана необоснованной); решение Московского областного УФАС России от 24.06.2016 г. по делу № 07-24-7755/16 (тенофовир+эмтрицитабин, жалоба признана необоснованной); решение Костромского УФАС России<sup>6</sup> от 24.06.2014 г. по делу № 12-10-81/81 (закупка зидовудин+ламивудин, жалоба признана необоснованной) и другие.

**Заключение.** Проведенное исследование показало преимущество применения фиксированных комбинаций АРВ-препаратов по сравнению с назначением монокомпонентных препаратов, сопоставимых по Международным непатентованным наименованиям. Изменение тактики фармакотерапии и замена указанных АРВ-препаратов достоверно приводят к снижению приверженности к АРВТ, снижению эффективности терапии и отрицательному фармакоэкономическому профилю. Представляется целесообразным провести изучение фиксированных комбинаций АРВ-препаратов по сравнению с назначением монокомпонентных препаратов в части замены препаратов первой линии на более дорогостоящие схемы АРВТ 2-го и 3-го ряда.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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, Vol. 3, pp. e003028. URL: <http://bmjopen.bmj.com/content/3/8/e003028>, doi: 10.1136/bmjopen-2013-003028.
2. Cohen C.J., Kubota M., Brachman P.S. Abacavir-Lamivudine Once-Daily HIV Assessment (ALOHA) Study Group. Short-term safety and tolerability of a once-daily fixed-dose abacavir-lamivudine combination versus twice-daily dosing of abacavir and lamivudine as separate components: findings from the ALOHA study. *Pharmacotherapy*, 2008, Vol. 28 (3), pp. 314–322.
3. Eron J.J., Yetzer E.S., Ruane P.J., Becker S., Sawyer G.A., Fisher R.L., Tolson J.M., Shafer M.S. Efficacy, safety, and adherence with a twice-daily combination lamivudine/zidovudine tablet formulation, plus a protease inhibitor, in HIV infection. *AIDS*, 2000, Vol. 14 (6), pp. 671–681.
4. Homar F., Lozano V., Martínez-Gómez J., Oyagüez I., Pareja A., Payeras A., Serrano J., Carratalá C., Casado M.A. Cost analysis of HIV treatment and drug-related adverse events when fixed-dose combinations of antiretrovirals (FDCs) were stopped, versus continuation with FDCs. *Health Economics Review*, 2012, Vol. 2, pp. 16.
5. Кашеваров А.Б. О рассмотрении обращения: Письмо ФАС России от 09.06.2015 № АК/28644/15. URI: <http://docs.cntd.ru/document/420317526> (14.05.2016) [Электронный текст документа].

<sup>1</sup> Поиск по ОС ЕИС в разделе «Жалобы» — [http://zakupki.gov.ru/epz/complaint/quicksearch/search\\_eis.html](http://zakupki.gov.ru/epz/complaint/quicksearch/search_eis.html) с ключевыми словами «Абакавир», «Ламивудин», «Зидовудин», «Тенофовир», «Эмтрицитабин» и признаками по статусу жалобы: «Рассматривается», «Рассмотрена»; по результату рассмотрения жалобы: «Признана обоснованной», «Признана обоснованной (частично)», «Признана необоснованной».

<sup>2</sup> <http://zakupki.gov.ru/controls/public/action/complaint/info?source=epz&complaintId=1624738>.

<sup>3</sup> <http://zakupki.gov.ru/controls/public/action/complaint/info?source=epz&complaintId=1153442>.

<sup>4</sup> <http://zakupki.gov.ru/controls/public/action/complaint/info?source=epz&complaintId=1648751>.

<sup>5</sup> <http://zakupki.gov.ru/controls/public/action/complaint/info?source=epz&complaintId=1624738>.

<sup>6</sup> <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=RGSS;n=19362#0>.

6. Sax P.E., Meyers J.L., Mugavero M., Davis K.L. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS One*, 2012, Vol. 7 (2), pp. e31591. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3286454>.
7. Нижегородцев Т.В. О государственных закупках антивирусных препаратов, предназначенных для лечения лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (комбинированных и монопрепаратов): разъяснительное письмо ФАС от 24.08.2010. URL: <http://fas.gov.ru/documents/documentdetails.html?id=880> (20.12.2016).
8. De Jesus E., Herrera G., Teofilo E., Gerstoft J., Buendia C.B., Brand J.D., Brothers C.H., Hernandez J., Castillo S.A., Bonny T., Lanier E.R. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, Vol. 739 (7), pp. 1038–1046.

Статья поступила 28.11.2016 г.

Контактная информация: Подымова Анжелика Сергеевна, e-mail: [glvrach@livehiv.ru](mailto:glvrach@livehiv.ru)

**Коллектив авторов:**

Подымова Анжелика Сергеевна — к.м.н., главный врач ГБУЗ СО «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД», 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, 46, +7 (343) 240-12-54, e-mail: [glvrach@livehiv.ru](mailto:glvrach@livehiv.ru);

Жуков Вячеслав Владимирович — к.м.н., врач-эксперт по качеству медицинской помощи ГБУЗ СО «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД», 620102, Екатеринбург, ул. Ясная, 46, +7 (343) 240-12-54, e-mail: [f61@livehiv.ru](mailto:f61@livehiv.ru).

Уважаемые читатели журнала  
**«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»**

Сообщаем, что открыта подписка на 2017 год.

**ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:**

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»  
в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**

Подписная цена на 2-е полугодие 2017 года (2 выпуска) — **950 руб.**