

Абакавир и инфаркт миокарда: оправдать за неимением улики?

Georg M.N. Behrens

AIDS 2011, 25:2043–2045

Ключевые слова: абакавир, антиретровирусная терапия, ВИЧ-инфекция, инфаркт миокарда.

Абакавир был разрешен в 2004 г. Он быстро стал выпускаться в виде удобных в применении комбинированных препаратов для приема внутрь и был рекомендован к включению в схемы первого ряда для лечения ВИЧ-инфекции. В дальнейшем в связи с появлением данных о меньшей эффективности абакавира у ранее не леченных больных с уровнем РНК ВИЧ > 100 000 копий/мл специалисты посоветовали использовать у них этот препарат с осторожностью.¹ Кроме того, случаи тяжелых аллергических реакций на абакавир заставили некоторых врачей вообще отказаться от него. Однако создание теста на HLA-B5701 стимулировало проведение клинического исследования, посвященного использованию генетического обследования для подбора индивидуальных схем лечения, и позволило и дальше применять этот хорошо переносимый препарат у ВИЧ-инфицированных.²

На 15-й Конференции по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям, состоявшейся в 2008 г., был представлен стендовый доклад Исследовательской группы по сбору данных о побочных эффектах препаратов для лечения ВИЧ-инфекции (DAD), который вызвал оживленную дискуссию. В докладе сообщалось о связи между применением абакавира и повышением риска инфаркта миокарда.³ Эта новость заставила авторов когортных исследований и клинических испытаний поспешно вернуться домой, чтобы с помощью статистического анализа проверить связь между лечением абакавиром и риском инфаркта миокарда или других сердечно-сосудистых осложнений и опубликовать результаты проведенного анализа. Компания — производитель абакавира GlaxoSmithKlein также включилась в обсуждение проблемы и представила данные 52 клинических исследований о побочных эффектах препарата, не содержавшие никаких указаний на связь между его применением и риском сердечно-сосудистых осложнений.⁴ Начиная с 2009 г. одна за другой стали выходить статьи, часть из которых подтверждала данные иссле-

дования DAD о связи между абакавиром и инфарктом миокарда, а другие ее опровергали.⁵ Замечания по поводу используемых статистических методов и погрешностей исследования, включая ошибки, связанные с назначениями, или вмешивающиеся факторы, сделали дискуссию еще более оживленной.⁶ Так, к искажению результатов исследований могло приводить использование абакавира преимущественно у больных с почечной недостаточностью или повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и отсутствие поправок на потребление инъекционных наркотиков. После неудачных попыток внести ясность путем изучения биологических маркеров^{12,13} и механизмов развития^{14,15} сердечно-сосудистых осложнений под действием абакавира^{15,16} началась вторая волна обсервационных исследований, половина которых свидетельствовала против абакавира⁷⁻⁹ и половина — в его пользу.^{10,11} Еще одним примером того, как сложно прийти к единому мнению в этом вопросе, служат противоречивые результаты проведенного разными исследователями анализа данных, полученных из одного источника (Управление по делам ветеранов США).^{7,11}

В статье Scisciani et al.¹⁶ представлен ценный альтернативный подход к решению этой проблемы. На основании всестороннего метаанализа (более масштабного по сравнению с тем, который был проведен в этом году Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США)¹⁷ большого числа рандомизированных клинических исследований (РКИ) авторы смогли оценить влияние антиретровирусной терапии (АРТ) с использованием абакавира на риск инфаркта миокарда и основных сердечно-сосудистых осложнений. По заключению авторов, данный метаанализ не подтвердил гипотезу о том, что АРТ с использованием абакавира по сравнению с другими схемами лечения повышает риск инфаркта миокарда и основных сердечно-сосудистых осложнений. Основное преимущество этого исследования заключается в том, что оно лишено ошибок, свя-

Department for Clinical Immunology and Rheumatology, Hannover Medical School, Hanover, Germany.

Автор, ответственный за переписку: Professor Georg M.N. Behrens, MD, Department for Clinical Immunology and Rheumatology, Hannover Medical School, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hanover, Germany.

Tel: +49 511 532 5713; e-mail: behrens.georg@mh-hannover.de

DOI: 10.1097/QAD.0b013e32834bab9e

ISSN: 0269-9370 © 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Сокращения: АРТ — антиретровирусная терапия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; РКИ — рандомизированные клинические исследования.

занных с назначениями. В DAD и других ретроспективных когортных исследованиях эти ошибки были главным объектом критики. Однако данный метаанализ был проведен без учета таких факторов, как исходный риск сердечно-сосудистых заболеваний и уровень РНК ВИЧ при их развитии. Например, в исследовании DAD 70 % больных с инфарктом миокарда входили в группу умеренного и высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, а у 50 % больных с инфарктом миокарда в сыворотке выявлялась РНК ВИЧ.

Чтобы сделать правильные выводы и найти причину противоречий, необходимо проанализировать различия в характеристике пациентов, включенных в разные РКИ и обсервационные исследования.¹⁸ Во-первых, многие больные, ранее получавшие и не получавшие АРТ, которые были включены в РКИ для оценки противовирусного эффекта препарата, входили в группу низкого исходного риска сердечно-сосудистых заболеваний. Проведенный в данных группах анализ может не зафиксировать изменения риска инфаркта миокарда в связи с его низкой частотой среди больных, входящих в эти группы. Высокая статистическая мощность исследования DAD и выявленные в нем значительные различия в риске инфаркта миокарда между разными группами объясняются включением в него пациентов с высоким 10-летним риском ИБС.³ Важную информацию несет также общая частота инфаркта миокарда в разных исследованиях. Однако сходство этого показателя в разных группах не гарантирует корректного сравнения их результатов, особенно если побочные эффекты отмечаются только у восприимчивых к ним больных. Во-вторых, в разных исследованиях в качестве изучаемого параметра оценивались разные сердечно-сосудистые осложнения (например, внезапная смерть). В одних работах оцениваемые параметры выбирались по Международной классификации болезней¹¹ или по медицинским картам больных, в других — авторы ограничивали анализ заранее установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями.³ Необходимо учитывать и другие источники проблем при сопоставлении результатов исследований. Например, какие больные включались в исследование: ранее леченные или не леченные, проводилось в РКИ наблюдение за больными, особенно после отмены абакавира по какой-либо причине, использовались ли ингибиторы протеазы только в контрольной группе (но не в группе лечения абакавиром)? Последнее условие имеет большое значение, поскольку общая доза ингибиторов протеазы представляется независимым фактором риска инфаркта миокарда. Наконец, важно определить, насколько велико влияние всех этих факторов на статистическую мощность метаанализа.

Много споров вызывает относительная ценность включенных в систематические обзоры данных, полученных в РКИ и обсервационных исследованиях.¹⁹ Удастся ли с помощью проведенного Sciacani et al. метаанализа (возможно, в данное время наиболее эффективного и исчерпывающего исследования на эту тему) решить проблему абакавира? Если этот вопрос касается того, какие данные верны, а какие — нет, то ответ, скорее всего, будет отрицательным. Стоит обратить внимание на то, что из 35 отчетов по результатам РКИ за 1996–2010 гг., посвященных сравнению АРТ с использованием абакавира с другими схемами, только

18 были признаны соответствующими основной задаче метаанализа. Не может ли это быть источником систематической ошибки, связанной с отбором исследований? Исследователи, придающие большое значение деталям и подбирающие группы пациентов, сходные с теми, что были в исследовании DAD, могут заметить, что у больных, ранее получавших АРТ, относительный риск основных сердечно-сосудистых осложнений при лечении абакавиром по сравнению с тенофовиром составляет 3,39 (95%-й доверительный интервал 0,83–15,59), что близко к статистически значимому уровню ($p = 0,09$). Однако ценность метаанализов заключается не в деталях. В проспективном РКИ ACTG A5202, проведенном у больных, ранее не получавших АРТ, напротив, в группе лечения тенофовиром случаев сердечно-сосудистых осложнений ($n = 8$) было в 2 раза больше, чем в группе лечения абакавиром.²⁰ Я уверен, что мы станем свидетелями еще более горячих дебатов вокруг поиска лучших доказательств безопасности препарата.

Вместо того чтобы углубляться в интеллектуальные беседы, лучше обратиться к клиническому значению работы Sciacani et al. С моей точки зрения, она содержит важную и обнадеживающую информацию и свидетельствует о том, что у ВИЧ-инфицированных с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний (особенно у ранее не получавших АРТ и не применявших наркотики)^{6,21} лечение абакавиром по сравнению с другими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы не повышает риск инфаркта миокарда. Хорошая новость, хотя многие врачи (и клинические исследователи) все же немного сомневаются в этом.

Однако у ранее леченных больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний или поражением сосудов в анамнезе безопасность абакавира вызывает сильные сомнения. Большинство больных могут продолжать лечение абакавиром (в ряде случаев весьма продолжительное), не опасаясь того, что оно приведет к инфаркту миокарда. Однако у больных с высоким риском ИБС перед назначением АРТ с использованием абакавира желательно оценить риск сердечно-сосудистых осложнений и по возможности подобрать замену этому препарату.

Уведомления

Конфликты интересов

G.M.N.B. получил исследовательский грант от компании Abbott и гонорары за выполнение обязанностей лектора и советника от компаний Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Gilead Science, GlaxoSmithKlein, Janssen, Merck, Pfizer, Theratechnologies и ViiV Healthcare.

Литература

1. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009; 361:2230–2240.
2. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358:568–579.

3. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, et al., D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multicohort collaboration. *Lancet* 2008; 371:1417–1426.
4. Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, Curtis L, Ait-Khaled M, Bowlin SJ, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:20–28.
5. Behrens GM, Reiss P. Abacavir and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23:9–14.
6. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med* 2010; 170:1228–1238.
7. Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, Weekley CC, Li Y, Shlipak MG. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS* 2011; 25:1289–1298.
8. Obel N, Farkas DK, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Riis A, et al. Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: a population-based nationwide cohort study. *HIV Med* 2010; 11:130–136.
9. Durand M, Sheehy O, Baril JG, Leloir J, Tremblay CL. Association between HIV infection, antiretroviral therapy and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database (RAMQ). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 57:245–253.
10. Ribaud HJ, Benson CA, Zheng Y, Koletar SL, Collier AC, Lok JJ, et al. No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: short and long-term results from ACTG A5001/ALLRT. *Clin Infect Dis* 2011; 52:929–940.
11. Bedimo RJ, Westfall AO, Drechsler H, Vidiella G, Tebas P. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2011; 53:84–91.
12. Padilla S, Masia M, Garcia N, Jarrin I, Tormo C, Gutierrez F. Early changes in inflammatory and pro-thrombotic biomarkers in patients initiating antiretroviral therapy with abacavir or tenofovir. *BMC Infect Dis* 2011; 11:40.
13. Martinez E, Larrousse M, Podzamczar D, Perez I, Gutierrez F, Lonca M, et al. Abacavir-based therapy does not affect biological mechanisms associated with cardiovascular dysfunction. *AIDS* 2010; 24:F1–F9.
14. De Pablo C, Orden S, Apostolova N, Blanquer A, Esplugues JV, Alvarez A. Abacavir and didanosine induce the interaction between human leukocytes and endothelial cells through Mac-1 upregulation. *AIDS* 2010; 24:1259–1266.
15. Satchell CS, Cotter AG, O'Connor EF, Peace AJ, Tedesco AF, Clare A, et al. Platelet function and HIV: a case-control study. *AIDS* 2010; 24:649–657.
16. Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R, et al. ABACAVIR use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011; 25:1993–2004.
17. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of myocardial infarction with ABC use: an FDA meta-analysis. In: CROI; 2011; Boston, Massachusetts, USA.
18. Costagliola D, Lang S, Mary-Krause M, Boccard F. Abacavir and cardiovascular risk: reviewing the evidence. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010; 7:127–133.
19. Golder S, Loke YK, Bland M. Meta-analyses of adverse effects data derived from randomised controlled trials as compared to observational studies: methodological overview. *PLoS Med* 2011; 8:e1001026.
20. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011; 154:445–456.
21. Boccard F, Mary-Krause M, Teiger E, Lang S, Lim P, Wahbi K, et al., Prognosis of Acute Coronary Syndrome in HIV-infected patients (PACS) Investigators. Acute coronary syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients: characteristics and 1 year prognosis. *Eur Heart J* 2011; 32:41–50.