

Лечение абакавиром и сердечно-сосудистые осложнения: метаанализ опубликованных и неопубликованных данных

Mario Cruciani^a, Veronica Zanichelli^b, Giovanni Serpelloni^a,
Oliviero Bosco^a, Marina Malena^a, Romualdo Mazzi^a, Carlo Mengoli^b,
Saverio G. Parisi^b, Graeme Moyle^c

Актуальность. По данным некоторых когортных исследований, лечение абакавиром сопряжено с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Однако рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), как индивидуальные, так и включенные в объединенную базу данных компании — производителя абакавира, не выявили повышения риска инфаркта миокарда (ИМ) при применении этого препарата.

Цель. Объединить с помощью метаанализа все данные РКИ по комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ) с использованием абакавира для оценки ее влияния на риск ИМ и других тяжелых сердечно-сосудистых осложнений.

Методы. Основные изучаемые показатели включали частоту ИМ, других сердечно-сосудистых осложнений, побочных эффектов, требующих отмены лечения, и случаев смерти по любой причине. Статистическую значимость различий оценивали с помощью теста Мантеля—Хэнзеля с фиксированным эффектом (при наличии гетерогенности — со случайным эффектом) с определением отношения рисков (ОР) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты. Мы проанализировали данные 28 основных РКИ (9233 участника), посвященных сравнению комбинированной АРТ с использованием абакавира (4376 участников) с другими схемами АРТ, не включавшими абакавир (4857 участников). Данные о частоте ИМ были представлены в 18 РКИ (31 случай у 7054 больных), других сердечно-сосудистых осложнений — в 20 РКИ (79 случаев у 7899 больных). Лечение абакавиром по сравнению с контролем не приводило к значительному увеличению частоты ИМ (ОР 0,73; 95% ДИ 0,39–1,35; $p = 0,31$), других сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,95; 95% ДИ 0,62–1,44; $p = 0,80$), побочных эффектов, требующих отмены лечения (ОР 0,82; 95% ДИ 0,67–1,00; $p = 0,05$), и случаев смерти по любой причине (ОР 1,20; 95% ДИ 0,63–2,27; $p = 0,58$).

Выводы. Проведенный метаанализ РКИ не подтвердил гипотезу о том, что при комбинированной АРТ, включающей абакавир, риск ИМ и других тяжелых сердечно-сосудистых осложнений выше, чем при других видах комбинированной АРТ.

© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2011, **25**:1993–2004

Ключевые слова: абакавир, инфаркт миокарда, метаанализ, рандомизированные контролируемые исследования.

^a Centre of Community Medicine & HIV Outpatient Clinic, Verona, ^b Department of Histology, Microbiology and Medical Biotechnology, University of Padua, Padua, Italy, ^c Department of HIV and Genitourinary Medicine, Chelsea and Westminster Hospital, London, UK. Автор, ответственный за переписку: Mario Cruciani, Centre of Community Medicine & HIV Outpatient Clinic, ULSS 20 Verona, Via Germania, 20-37135 Verona, Italy. E-mail: crucianimario@virgilio.it

Получено 24 февраля 2011 г.; получено с поправками 9 июня 2011 г.; принято в печать 10 июня 2011 г.

DOI: 10.1097/QAD.0b013e328349c6ee

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

Сокращения: 95% ДИ — 95% доверительный интервал; АРТ — антиретровирусная терапия; ИМ — инфаркт миокарда; ОР — отношение рисков; НИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ННИОТ — нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; РКИ — рандомизированные контролируемые исследования.

Введение

Современный стандарт лечения ВИЧ-инфекции включает использование комбинации трех препаратов: нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибитора протеазы ВИЧ или ингибитора интегразы в сочетании с двумя нуклеотидными или нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ).¹⁻³ Наиболее популярные НИОТ выпускаются в виде комбинированных препаратов тенофовир/эмтрицитабин и абакавир/ламивудин в форме таблеток, принимаемых 1 раз в сутки. Благодаря эффективности этих препаратов, отсутствию токсического действия на митохондрии и удобству применения они используются в развитых странах чаще других антиретровирусных средств как основа начального лечения ВИЧ-инфекции.

В некоторых когортных исследованиях была отмечена связь между антиретровирусной терапией (АРТ) и повышением риска инфаркта миокарда (ИМ). Результаты исследования DAD также свидетельствуют о том, что с увеличением общей дозы некоторых ингибиторов протеазы риск ИМ может повышаться.^{3,4} Использование препаратов группы НИОТ абакавира и диданозина в настоящем или недавнем прошлом (в течение последних 6 мес.), по данным когортного исследования DAD, и текущее лечение абакавиром, по данным исследования SMART, приводили к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений.^{4,5} Однако результаты исследования типа «случай-контроль», представленные во Французской клинической базе данных по ВИЧ-инфекции, говорят об отсутствии какой-либо связи между кратковременным или недавним применением абакавира и риском ИМ, если в группе лечения и контрольной группе доля больных, употребляющих кокаин или инъекционные наркотики, одинакова.⁶ Авторы этой статьи делают вывод об отсутствии причинной связи между применением абакавира и риском ИМ.

Результаты исследований, представленных в базе данных Управления по делам ветеранов США, также свидетельствуют об отсутствии связи между суммарной дозой абакавира и значительным повышением риска ИМ. Кроме того, эти исследования показывают, что любая связь между применением абакавира и риском ИМ становится менее выраженной при внесении в расчеты поправок на стандартные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая почечную недостаточность.⁷

На результаты исследования DAD могли повлиять такие неучтенные факторы, как более частое назначение абакавира больным с метаболическими нарушениями, липоатрофией, дислипипропротеидемией, почечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца.⁸ Так, в одном из исследований была выявлена не зависящая от других факторов связь между снижением функции почек и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений у ВИЧ-инфицированных.⁹

Хотя в одном недавнем исследовании была выявлена связь между суммарной дозой абакавира и риском ИМ,¹⁰ в исследованиях из объединенной базы данных компании — производителя абакавира, проведенных у 14 174 больных, принимавших этот препарат, повышения риска ИМ не обнаружено.¹¹ Недавно опубликованы

результаты рандомизированных исследований, проведенных Группой по клиническим испытаниям в области СПИДа у 5056 больных, получавших АРТ. Эти исследования не выявили связи между началом АРТ с абакавиром (1704 больных с исходно низким риском ИМ) и повышением риска ИМ в ближайший и отдаленный периоды.¹²

Основной недостаток обсервационных исследований заключается в том, что они не учитывают влияния известных или неизвестных факторов на связь между изучаемым воздействием и исходом.¹³ Однако в рандомизированных исследованиях случайное распределение больных на группы сводит к минимуму различие в распределении скрытых факторов в группе лечения и контрольной группе.

Главной целью настоящего обзора было оценить влияние АРТ с использованием абакавира по сравнению с АРТ без этого препарата на частоту ИМ и других тяжелых сердечно-сосудистых осложнений на основании объединенных результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Материалы и методы

Критерии включения исследований в настоящий обзор

Мы включали в анализ любые рандомизированные исследования, в которых сравнивалось лечение абакавиром длительностью не менее 24 нед. с другими схемами АРТ. Используемую в исследованиях АРТ мы разделили на схемы с абакавиром и схемы без него. Для анализа были отобраны схемы АРТ с использованием любых препаратов абакавира, включая комбинированные препараты абакавир/ламивудин и абакавир/ламивудин/зидовудин, 1 или 2 раза в сутки.

Изучаемые параметры

Основными изучаемыми параметрами были частота ИМ, общая частота тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (поражение коронарных артерий, ИМ, ишемия миокарда, стенокардия, нарушение мозгового кровообращения, преходящая ишемия головного мозга и атеросклероз периферических артерий), частота смертельных исходов по любой причине, общая частота побочных эффектов и частота побочных эффектов, требующих отмены лечения. Дополнительным изучаемым параметром служила доля больных с концентрацией РНК ВИЧ ниже заранее установленного порогового уровня. Учет этого параметра позволяет избежать ошибки при оценке частоты сердечно-сосудистых осложнений, обусловленной разной частотой вирусемии и системной воспалительной реакции у больных разных групп.¹⁴

Методы поиска исследований

Поиск в указателе медицинских рубрик (MeSH) проводился по следующим ключевым словам и фразам: абакавир; комбинация абакавир/ламивудин; тризавир; Кивекса; Эпзиком, высокоактивная антиретровирусная терапия; антиретровирусные средства; рандомизиро-

ванное контролируемое исследование, контролируемое исследование; инфаркт миокарда; сердечно-сосудистые заболевания; побочные эффекты. Мы проводили поиск подходящих исследований в Кокрановском центральном регистре контролируемых испытаний (CENTRAL), Кокрановской базе данных систематических обзоров, реферативных базах данных EMBASE и PubMed (начиная с декабря 2010 г.), метарегистре контролируемых клинических испытаний (www.controlled-trials.com). Информацию об исследованиях, не зарегистрированных в MEDLINE, включая неопубликованные статьи, получали в фирмах — производителях препаратов, из списков литературы и непосредственно от авторов статей. Кроме того, мы использовали электронную базу данных AIDSInfo (www.aidsinfo.nih.gov/), а также рефераты докладов по патогенезу и лечению ВИЧ-инфекции, представленных на конференции Международного общества борьбы со СПИДом, данные Международной конференции по СПИДу, Конференции по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям (CROI), Междисциплинарной конференции по противомикробным средствам и химиотерапии (ICAAC) и Европейского клинического общества по изучению СПИДа (EACS).

Поиск проводился независимо от языка и статуса публикаций. Два автора (М.С. и V.Z.) проводили независимый отбор подходящих исследований по названиям публикаций и рефератам. Все разногласия и сомнения были сняты после обсуждения. На основании названий и рефератов публикаций мы оценили соответствие исследований цели анализа и получили полный текст статей, которые предположительно соответствовали критериям включения.

Оценка систематических ошибок, связанных с погрешностью отбора публикаций, и гетерогенности исследований

Два автора (М.С. и V.Z.) независимо друг от друга оценивали соответствие исследований, удовлетворявших критериям включения в обзор, требованиям к качеству методологии, приведенным в Кокрановском справочнике по систематическим обзорам исследований, посвященным лечению.¹⁵ Риск систематической ошибки оценивали для каждого исследования отдельно, учитывая следующие факторы: генерация последовательности случайных чисел, скрытое распределение больных на группы, маскирование лечения, неполные данные об исходах, избирательность сообщений об исходах и другие источники систематических ошибок. Заключение по каждому исследованию выражали в виде оценки «да» (низкий риск ошибок), «нет» (высокий риск ошибок) или «неясно». Качество исследований оценивали по используемым в них (но не в данном метаанализе) основным изучаемым параметрам.

Для анализа клинической гетерогенности (например, различие структуры исследований или характеристик больных) и статистической гетерогенности использовали критерий τ^2 , Q-критерий Кокрана и I^2 -статистику, которая позволяет количественно оценить гетерогенность исследований, обусловленную не случайными, а истинными различиями между ними.¹⁶ В отсутствие гетерогенности ($I^2 = 0$) исследования включались в анализ с использованием модели с фиксированными эффектами, при показателе $I^2 > 0$ использовалась мо-

дель со случайными эффектами.¹⁷ При высоком уровне гетерогенности исследований ($I^2 > 75\%$) мы их не объединяли, а проводили описательный обзор.

Для визуального анализа систематических ошибок, связанных с погрешностью отбора публикаций, мы использовали воронкообразные графики.¹⁸

Синтез данных

Сбор данных проводили два независимых автора (М.С. и V.Z.). Для анализа использовались следующие данные: сведения об участниках исследований (число участников, условия формирования групп, исходные характеристики участников в каждой группе), детали исследования (структура исследования, характер и продолжительность наблюдения), детали схем АРТ, основной и дополнительные изучаемые параметры и критерии их оценки, частота отмены лечения в каждой группе с указанием причины.

Дихотомические исходы представляли в виде отношения рисков (ОР) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Расчеты проводили с помощью программы RevMan5. Исход «инфаркт миокарда» оценивали двумя методами. Основной метод соответствовал принятому в метаанализе стандартному подходу и заключался в определении ОР, выраженного в виде соотношения общей частоты ИМ в группе лечения и контрольной группе. В свою очередь, общую частоту рассчитывали как отношение числа больных, перенесших ИМ, к общему числу больных в группе риска. Однако для сравнения частоты ИМ в нашем анализе и в обсервационных исследованиях мы рассчитывали также отношение заболеваемости, выраженной отношением числа данных исходов не к общему числу больных в группе риска, а к числу человеко-лет. В связи с этим мы использовали для анализа смешанную модель и провели его с помощью регрессии Пуассона.

Если возникала потребность в дополнительных данных, мы запрашивали их у авторов соответствующих исследований по электронной почте.

Анализ подгрупп

Поскольку в качестве основы АРТ среди всех НИОТ чаще всего используют комбинированные препараты абакавир/ламивудин и тенофовир/эмтрицитабин, мы провели анализ подгрупп в тех исследованиях, в которых сравнивалось лечение абакавиром с лечением тенофовиром, и отдельно — в исследованиях по сравнению схем, основанных на использовании абакавира, с другими схемами АРТ (например, с тенофовиром). Для оценки частоты ИМ и основных сердечно-сосудистых осложнений с учетом соответствующих переменных мы провели отдельный анализ подгрупп в исследованиях, в которых одни больные ранее не получали АРТ, а другие — получали. Кроме того, поскольку лечение ингибиторами протеазы связано с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений, мы изучили подгруппы в исследованиях, в которых эти препараты использовались в составе АРТ в контрольной группе и не применялись в группе лечения абакавиром. Наконец, мы проанализировали подгруппы после исключения архивных данных.

Результаты

В электронных базах данных было обнаружено 1361 соответствующее задачам анализа исследование, 1328 из которых после предварительного отбора были исключены, а остальные 33 исследования были признаны подходящими и изучены в полнотекстовом варианте (рис. 1). 11 из 33 исследований были исключены, поскольку оказались нерандомизированными или не содержали информации о частоте ИМ. Таким образом, мы получили данные из 22 опубликованных исследований.¹⁹⁻⁴⁰ Кроме того, мы использовали сведения 13 РКИ по лечению абакавиром длительностью не менее 24 нед., полученные от производителя абакавира из архива данных о клинических исследованиях по лечению ВИЧ-инфекции.⁴¹ Таким образом, мы включили в анализ данные 35 РКИ, проведенных в 1996–2010 гг., в которых сравнивались схемы АРТ, включавшие абакавир, со схемами без него. Часть информации 7 из 35 исследований (CNA30017, CNAF3007, ESS40003, ESS40002, ESS100327, CNB3014 и CNA109586) была включена в последующие исследования, поэтому при наличии данных о частоте ИМ как в опубликованных, так и неопубликованных исследованиях во избежание дублирования записей мы использовали сведения только из опубликованных исследований,^{19,25,26,28,30,33,40} кроме того, общее число больных в этих случаях мы также рассчитывали только на основании опубликованных исследований. В целом в анализ вошли данные о 9233 больных (4376 больных входили в группы лечения абакавиром, 4857 — в контрольные группы), однако не во всех включенных в анализ исследованиях были представлены сведения по всем исходам. Основные характеристики включенных в анализ исследований приведены в табл. 1.



Рис. 1. Схема включения исследований в метаанализ

Систематические ошибки, связанные с погрешностью отбора публикаций, и гетерогенность исследований

Элементы качества методологии исследований представлены на рис. 1 и 2 в приложении (<http://links.lww.com/QAD/A156>). Четкое описание процесса генерации последовательности случайных чисел для рандомизации имелось в 57 % (15 из 28) исследований. Скрытое распределение больных на группы было описано в 50 % исследований (10 исследований с контролем плацебо и 18 открытых исследований). Остальные компоненты не увеличивали риск систематических ошибок в исследованиях, кроме одного, о котором не удалось получить четкую информацию. Необходимо отметить, что оценка качества методологии исследования по этим компонентам проводилась с учетом основных изучаемых параметров не метаанализа, а каждого исследования отдельно. Во всех исследованиях, за исключением одного, сердечно-сосудистые осложнения предварительно не рассматривались как изучаемые параметры.³⁴

Данные по гетерогенности исследований приведены в сносках к диаграмме метаанализа. Гетерогенность исследований по частоте ИМ, основных сердечно-сосудистых осложнений и случаев смерти по любой причине отсутствовала. Однако в отношении побочных эффектов, включая те, которые требовали отмены лечения, и вирусологического ответа гетерогенность была достаточно высокой (например, $I^2 > 50\%$).

Анализ данных

Объединенные результаты оценки изучаемых параметров представлены в табл. 2. На рис. 2 и 3 приведены ОР и 95% ДИ для каждого исследования и объединенные результаты метаанализа по частоте ИМ, основных сердечно-сосудистых осложнений, случаев смерти по любой причине и побочных эффектов, требующих отмены лечения. В 2 РКИ тяжелые сердечно-сосудистые нарушения в анамнезе были отнесены к критериям исключения.^{30,35}

Данные о частоте ИМ были представлены в 18 РКИ (включая 9 опубликованных) для 7054 больных. В целом был выявлен 31 случай ИМ: 12 — в группах лечения абакавиром, 19 — в контрольных группах. Общая частота ИМ во всех исследованиях независимо от лечения составила 3,02 случая на 1000 человеко-лет (95% ДИ 1,88–4,84). Значительных различий в частоте этого исхода между группами не обнаружено (табл. 1 приложения, <http://links.lww.com/QAD/A156>).

Данные об основных сердечно-сосудистых осложнениях были представлены в 20 РКИ (включая 7 опубликованных) для 7898 больных. Всего было выявлено 79 этих осложнений: 38 — в группах лечения абакавиром и 41 — в контрольных группах. Помимо 31 случая ИМ эти осложнения включали 48 случаев других тяжелых сердечно-сосудистых нарушений. Последние были подробно описаны лишь у 11 больных, 7 из которых входили в группы лечения абакавиром (2 случая поражения периферических артерий и по 1 случаю коронарного шунтирования, ишемического инсульта, тромбоза глубоких вен, стенокардии и преходящей ишемии мозга) и 4 — в контрольные группы (по 1 слу-

Таблица 1. Основные характеристики исследований, включенных в метаанализ

Исследование	Наблюдение, нед.	Схемы с абакавиром	Контроль	Группы абакавира/контроля	Медиана возраста в группах абакавира/контроля	АРТ до начала исследования
CNA30024 ⁴¹	48	Абакавир + ламивудин + эфавиренз	Зидовудин + ламивудин + эфавиренз	324/325	35/36 (среднее)	Нет
CNAV3001 ⁴¹	52	Абакавир + основная схема АРТ	Абакавир плацебо + основная схема АРТ	46/48	41/40	Да
CNAV3002 ⁴¹	48	Абакавир + основная схема АРТ	Абакавир плацебо + основная схема АРТ	91/91	36/36	Да
CNAAB3003 ⁴¹	48	Абакавир + зидовудин + ламивудин	Абакавир плацебо + зидовудин + ламивудин	83/80	35/35	Нет
CNAAB3005 ⁴¹	96	Абакавир + комбинированный	Индинавир + комбинированный	262/264	37/37 (среднее)	Нет
NZTA4002 ⁴¹	48	Абакавир + ампренавир + комбинированный	Неффинавир + комбинированный	150/151	НД	Нет
Clumeck et al./CNA30017 ^{19,41,a}	48	2 НИОТ + абакавир	2 НИОТ + ИП	104/103	38/38	Да
Staszewski et al. ²⁰	48	Абакавир + комбинированный	Индинавир/комбинированный	262/265	36/36	Нет
Opravil et al. ²¹	84	Тризивир	2 НИОТ + ИП	84/79	38/41	Да
Katlama et al. ²²	48	Тризивир	2 НИОТ + ИП	106/103	40/37	Да
Maggiolo et al. ²³	104	2 НИОТ + абакавир	2 НИОТ + ИП или эфавиренз	69/140	36/36	Да
Martinez et al. ²⁴	48	Абакавир + 2 НИОТ	Невиралпин или ИП + 2 НИОТ	149/311	40/38–39	Да
Matheron et al./CNAF3007 ^{25,41,a}	48	Абакавир + комбинированный	Комбинированный + неффинавир	95/91	34/34	Нет
Vilhagool et al./CNB3014 ^{26,41,a}	48	Абакавир + комбинированный	Индинавир/комбинированный	169/173	33/33	Нет
Bonjoch et al. ²⁷	48	Тризивир	Комбинированный/невиралпин	68/66	39/39	Да
Keiser et al./ESS40003 ^{28,41,a}	28	Абакавир + 2 НИОТ	2 НИОТ + ИП	52/52	43/42	Да
Orkin et al. ²⁹	48	Тризивир + эфавиренз	Комбинированный + эфавиренз	26/27	НД	Нет
Kumar et al./ESS40002 ^{30,41,a}	96	Тризивир	Ставудин/ламивудин/неффинавир или комбинированный	87/174	38/36	Нет
Moyle et al. ³¹	48	Абакавир + основная схема АРТ	Тенофовир + основная схема АРТ	53/52	34/34	Да
Martinez et al. ³²	48	Абакавир + 2 НИОТ	2 НИОТ + эфавиренз или невриалпин	149/311	НД	Да
Kumar et al./ESS100327 ^{33,41}	48	Тризивир	Атазанавир + ламивудин + зидовудин	138/140	38/36	Нет
Martin et al. ³⁴	96	Абакавир/ламивудин + НИОТ или ИП	Тенофовир/эмтрицитабин + НИОТ или ИП	179/178	43/43	Да
Martinez et al. ³⁵	48	Абакавир/ламивудин + НИОТ или ИП	Тенофовир/эмтрицитабин + НИОТ или ИП	167/166	43/43	Да
Smith et al. ³⁶	96	Абакавир/ламивудин + лопинавир/ритонавир	Тенофовир/эмтрицитабин + лопинавир/ритонавир	343/345	38/38	Нет
Sax et al. ³⁷	96	Абакавир/ламивудин + атазанавир/ритонавир или эфавиренз	Тенофовир/эмтрицитабин + атазанавир/ритонавир или эфавиренз	398/399	38/40	Нет
Amin et al. ^{38,b}	96	Абакавир/ламивудин + НИОТ или ИП	Тенофовир/эмтрицитабин + НИОТ или ИП	167/166	^b	^b
Daar et al. ³⁹	96	Абакавир/ламивудин + атазанавир/ритонавир или эфавиренз	Тенофовир/эмтрицитабин + атазанавир/ритонавир или эфавиренз	928/929	38	Нет
Post et al./CNA109586 ^{40,41,a}	48	Абакавир/3ТС + эфавиренз	Тенофовир/эмтрицитабин + эфавиренз	192/193	38/36	Нет

^a Часть значений изучаемых параметров представлена архивными данными.

^b Исследование Amin et al.³⁸ представляет собой метаанализ исследований VISOMBO и STEAL^{34,35} с обновленными данными VISOMBO. Число больных, участвовавших в исследовании ACTG5202, было установлено только из заключительного отчета.^{37,39} Число больных, участвовавших в исследовании VISOMBO, было установлено только 1 раз, хотя сбор данных проводился из отчетов, обновлявшихся через 48 или 96 нед.^{35,38}

ИП — ингибиторы протеазы; НД — нет данных.

чаю преходящей ишемии мозга, нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и остановки сердца).

Данные о летальных исходах были представлены в 21 РКИ (включая 17 опубликованных) для 6522 больных. В целом было выявлено 33 случая смерти: 17 — в группах лечения абакавиром и 16 — в контрольных группах. Причины смерти были названы только в 17 случаях (9 — в группе лечения абакавиром и 8 — в контрольных группах). В группе лечения абакавиром причины смерти включали лимфому и другие злокачественные новообразования,⁴ синдром Стивенса—Джонсона и аллергические реакции (2 больным не проводили исследование на HLA-B*5701), почечную недостаточность (1 случай), нарушение мозгового кровообращения (1), ИМ (1) и аритмию (1), в контрольной группе — злокачественные новообразования (2 случая), ИМ (1), геморрагический инсульт (1), передозировку (1), печеночную недостаточность (1) и внезапную смерть (1).

Случаи ИМ в группах лечения абакавиром отмечались не чаще, чем в контрольных группах (ОР 0,73; 95% ДИ 0,39–1,35; $p = 0,31$), так же как и случаи основных сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,95; 95% ДИ 0,62–1,44; $p = 0,80$), смерти по любой причине (ОР 1,20; 95% ДИ 0,63–2,27; $p = 0,58$) и побочных эффектов, требующих отмены лечения (ОР 0,82; 95% ДИ 0,67–1,00; $p = 0,05$) (см. табл. 2, рис. 2 и 3).

В связи с высокой гетерогенностью исследований по побочным эффектам (например, $I^2 > 75\%$) мы не проводили количественный анализ данных для этого исхода.

Доля больных с уровнем РНК ВИЧ ниже порогового значения в группах лечения абакавиром и контрольных группах значительно не различалась (данные представлены соответствующими авторами).

Анализ подгрупп

В табл. 2 и на рис. 2 и 3 приведены значения изучаемых параметров в 8 подгруппах исследований, в которых были представлены результаты прямого сравнения лечения абакавиром и тенофовиром.^{24,32,34,36–40} Частота ИМ, основных сердечно-сосудистых осложнений и случаев смерти по любой причине в подгруппах лечения абакавиром и тенофовиром не различалась. Однако побочные эффекты, требующие отмены препарата, в подгруппах лечения абакавиром отмечались чаще (ОР 1,37; 95% ДИ 1,02–1,83; $p = 0,03$), чем в подгруппах лечения тенофовиром. Интересно, что хотя тесты на HLA-B*5701 требовались только в 2 исследованиях,^{34,40} они были выполнены и в исследовании АСТГ5202, в котором они были обязательны.^{37,39} В остальных исследованиях тесты на HLA-B*5701 не проводились. В некоторых из этих исследований (например, ВИСОМВО и НЕАТ) различия в эффективности лечения были обусловлены в основном отменой абакавира в связи с подзрением на аллергические реакции.^{35,36}

Анализ подгрупп исследований у больных, ранее не получавших и получавших АРТ, и подгрупп, оставшихся после исключения исследований с использованием ингибиторов протеазы в контрольной группе (но не в группе лечения абакавиром), не выявил значительного из-

менения величины эффекта. Данные по частоте ИМ приведены в табл. 2 и на рис. 2–6 приложения (<http://links.lww.com/QAD/A156>). Исключение исследований с использованием ингибиторов протеазы в контрольных группах (но не в группах лечения абакавиром) не повлияло на результаты анализа частоты ИМ. Это говорит о том, что применение ингибиторов протеазы в контрольных группах не искажает результаты этих исследований. После анализа подгрупп было исключено 2 РКИ, в которых сердечно-сосудистые заболевания служили критериями исключения.^{30,35} Анализ подгрупп больных, ранее не применявших и применявших АРТ, также не выявил значительных изменений результатов метаанализа. Важно отметить, что у больных, ранее получавших АРТ, ОР основных сердечно-сосудистых осложнений в целом составило 2,32 (95% ДИ 0,59–9,21), а в подгруппах лечения абакавиром по сравнению с тенофовиром — 3,59 (95% ДИ 0,83–15,59). Однако в обоих случаях эти различия оказались статистически незначимыми и в значительной мере были обусловлены результатами лишь одного исследования (см. рис. 7 приложения, <http://links.lww.com/QAD/A156>).³⁴

Анализ подгрупп после исключения архивных данных не изменил результатов метаанализа.

Обсуждение

Предположение о наличии взаимосвязи между лечением абакавиром и повышением риска ИМ основано на результатах нерандомизированных обсервационных когортных исследований. Обсервационные исследования удобны для осуществления фармацевтического надзора, когда проведение РКИ затруднено из-за необходимости использования крупных выборок, длительного наблюдения или в связи с другими требованиями. Однако систематическая ошибка, связанная со значительным смещением отбора пациентов, вызывает сомнения в достоверности результатов обсервационных исследований.¹³ Одним из примеров, показывающих, что изучение корреляции между лечением и риском ИМ с помощью когортных исследований может давать ложные результаты, стал метаанализ исследований с β -каротином.^{42,43} Однако в целом данные методологического анализа свидетельствуют о том, что оценка риска побочных эффектов лечения в метаанализе РКИ и метаанализе обсервационных исследований в среднем дает сходные результаты.⁴⁴

Хотя РКИ имеют высокий уровень доказательности, одно такое исследование не обладает достаточно высокой статистической мощностью для оценки редких побочных эффектов. Поэтому для повышения значимости данных по эффективности и безопасности лечения, собранных в многочисленных РКИ, была разработана методика метаанализа. Настоящий метаанализ, основанный на данных целого ряда РКИ, не подтвердил гипотезы об увеличении риска ИМ, основных сердечно-сосудистых осложнений и смерти по любой причине при использовании АРТ с абакавиром по сравнению с другими схемами АРТ. Недавний метаанализ РКИ, проведенный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США, также не выявил связи между повышением риска ИМ и использованием абакавира.⁴⁵

Таблица 2. Влияние абакавира по сравнению с контролем на изучаемые параметры

Изучаемые параметры или подгруппы	Число исследований	Число больных	Число событий/общее число больных в группах абакавира и контроля	Оценка эффекта (ОР и 95% ДИ)	<i>p</i>
Инфаркт миокарда	18	7054	12/3488 и 19/3566	0,73 (0,39–1,35)	0,31
Абакавир vs тенофовир	6	3724	8/1861 и 10/1863	0,81 (0,33–1,99)	0,64
Абакавир vs другие препараты	12	3330	4/1627 и 9/1703	0,66 (0,28–1,55)	0,34
Основные ССО	20	7899	38/3910 и 41/3989	0,95 (0,62–1,44)	0,80
Абакавир vs тенофовир	6	3726	29/1862 и 22/1864	1,31 (0,76–2,26)	0,33
Абакавир vs другие препараты	14	4173	9/2048 и 19/2125	0,57 (0,29–1,14)	0,11
Случаи смерти по любой причине	19	6522	17/3100 и 16/3422	1,20 (0,63–2,27)	0,58
Абакавир vs тенофовир	4	1763	0/880 и 4/883	0,20 (0,02–1,70)	0,14
Абакавир vs другие препараты	17	4759	17/2220 и 12/2539	1,61 (0,79–3,28)	0,19
Отмена лечения в связи с побочными эффектами	22	7441	352/3516 и 497/3925	0,82 (0,67–1,00)	0,05
Абакавир vs тенофовир	6	2663	102/1331 и 74/1332	1,37 (1,02–1,83)	0,03
Абакавир vs другие препараты	16	4778	250/2185 и 423/2593	0,68 (0,56–0,83)	0,05
Анализ подгрупп					
Инфаркт миокарда					
Исследования у больных, ранее получавших АРТ					
Все исследования	8	1769	4/888 и 6/881	0,73 (0,24–2,17)	0,57
Абакавир vs тенофовир	3	794	4/398 и 2/396	1,99 (0,37–10,79)	0,43
Абакавир vs другие препараты	5	975	0/490 и 4/485	0,27 (0,04–1,63)	0,15
Исследования у больных, ранее не получавших АРТ					
Все исследования	11	5614	8/2765 и 13/2849	0,73 (0,34–1,54)	0,40
Абакавир vs тенофовир	3	2930	4/1463 и 8/1467	0,53 (0,17–1,66)	0,28
Абакавир vs другие препараты	8	2684	4/1302 и 5/1382	0,95 (0,34–2,62)	0,92
Исключение исследований с использованием ИП только в контрольных группах					
Все исследования	10	4812	9/2405 и 11/2407	0,84 (0,37–1,91)	0,68
Абакавир vs тенофовир	6	3724	8/1861 и 10/1863	0,81 (0,33–1,99)	0,64
Абакавир vs другие препараты	4	1088	1/544 и 1/544	1,02 (0,14–7,26)	0,68
Исследования у больных, ранее получавших АРТ, после исключения исследований с использованием ИП только в контрольных группах					
Все исследования	5	1070	4/535 и 3/535	1,29 (0,32–5,23)	0,72
Абакавир vs тенофовир	3	794	4/398 и 2/396	1,99 (0,37–10,79)	0,43
Абакавир vs другие препараты	2	276	0/137 и 1/139	0,35 (0,01–8,32)	0,51
Исследования у больных, ранее не получавших АРТ, после исключения исследований с использованием ИП только в контрольных группах					
Все исследования	5	3742	5/1870 и 8/1872	0,67 (0,24–1,87)	0,44
Абакавир vs тенофовир	3	2930	4/1463 и 8/1467	0,53 (0,17–1,66)	0,28
Абакавир vs другие препараты	2	812	1/407 и 0/405	3,01 (0,12–73,60)	0,50

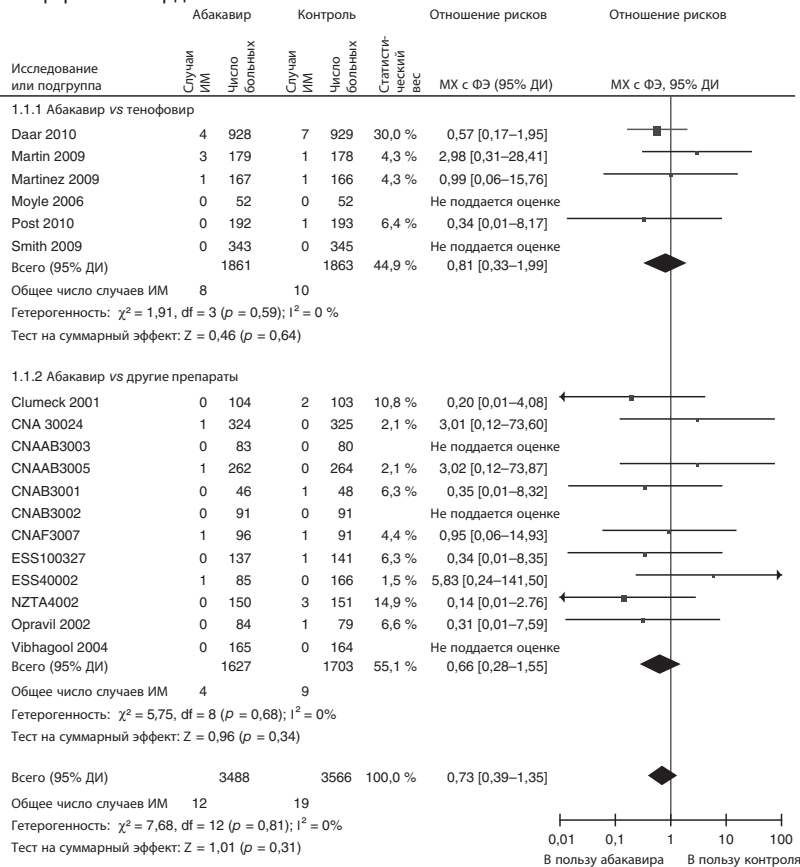
Объединенные данные оценки изучаемых параметров. Представлены результаты всех возможных сравнений, в т. ч. в подгруппах исследований, посвященных сравнению абакавира с тенофовиром или другими препаратами для АРТ. Для подгрупп других исследований приведены только результаты анализа частоты ИМ.

ИП — ингибиторы протеазы; ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

Физиологические механизмы, которые могли бы объяснить повышение риска ИМ при применении абакавира, пока непонятны. Хотя известно, что АРТ уменьшает дисфункцию эндотелия, данные о влиянии абакавира на функцию эндотелия ограничиваются когортным исследованием у небольшой группы больных и поперечным исследованием.^{46,47} В остальных работах не обнаружено никаких изменений коагуляции или содержания маркеров воспаления, которые могли бы объяснить повышение риска ИМ при использовании абакавира.^{32,42,48-50} Ретроспективное исследование HEAT не подтвердило гипотезу о повышении риска сердечно-сосудистых осложнений, связанном с ростом уровня маркеров воспаления при лечении абакавиром в сочетании с ламивудином или тенофовиром в сочетании с эмтрицитабином.³⁶ Лечение комбинацией абакавира с ламивудином в отличие от тенофовира с эмтрицита-

бином повышает уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, но не влияет на отношение уровня общего холестерина к уровню липопротеидов высокой плотности.^{31,42,49} В исследовании VISOMBO лечение абакавиром не приводило к воспалению, дисфункции эндотелия, развитию инсулинорезистентности или повышению свертываемости у ВИЧ-инфицированных с подавленной пролиферацией ВИЧ.⁴⁹ Недавний систематический обзор не обнаружил изменения уровня биологических маркеров, связанных с сердечно-сосудистыми осложнениями и смертельными исходами, при лечении комбинацией абакавира и ламивудина по сравнению с комбинацией тенофовира и эмтрицитабина в исследовании STEAL.⁵⁰ В некоторых исследованиях изучалась корреляция между функцией тромбоцитов и повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-инфицированных, однако ограни-

Инфаркт миокарда



Основные сердечно-сосудистые осложнения

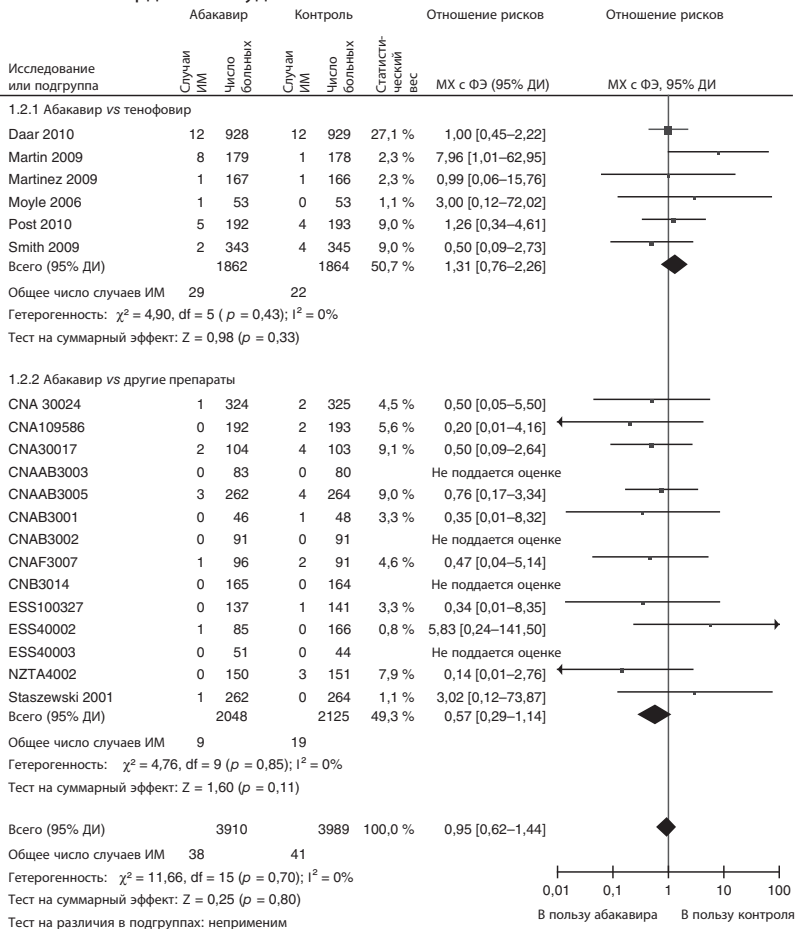
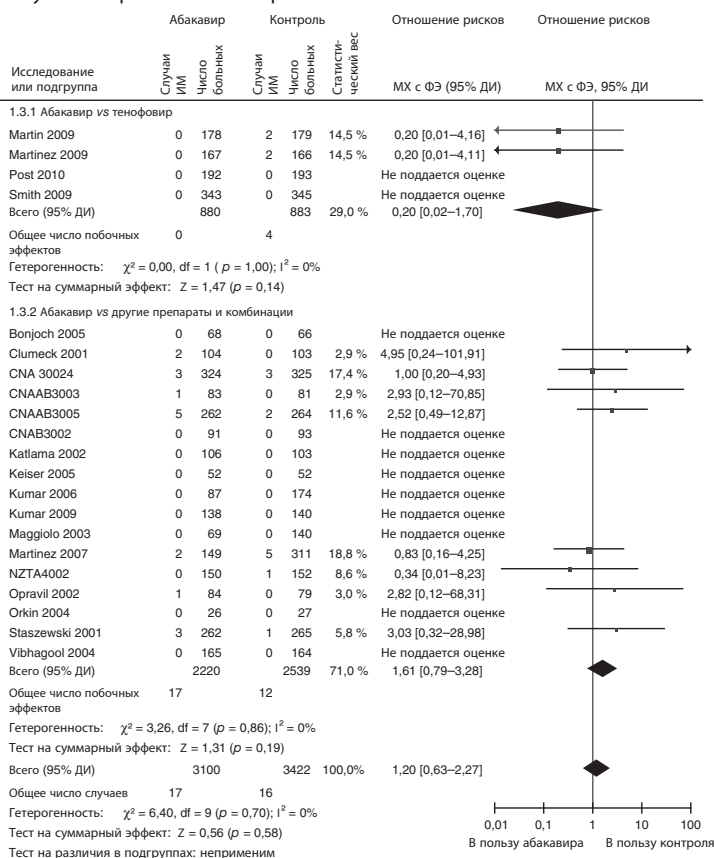


Рис. 2. Диаграмма метаанализа. Сравнение групп лечения абакавиром с контрольными группами. Изучаемые параметры: инфаркт миокарда (ИМ; верхняя часть диаграммы) и основные сердечно-сосудистые осложнения (ССО; нижняя часть диаграммы). Анализ подгрупп исследований, посвященных сравнению лечения абакавиром и тенофовиром (1.1.1, 1.2.1) и лечения абакавиром и другими препаратами для АРТ (1.1.2, 1.2.2). Отношение рисков рассчитывали с помощью теста Мантеля—Хэнзеля с фиксированным эффектом (МХ с ФЭ). «Не поддается оценке» — число случаев в обеих группах сравнения равно 0.

Случаи смерти по любой причине



Побочные эффекты, требующие отмены препарата

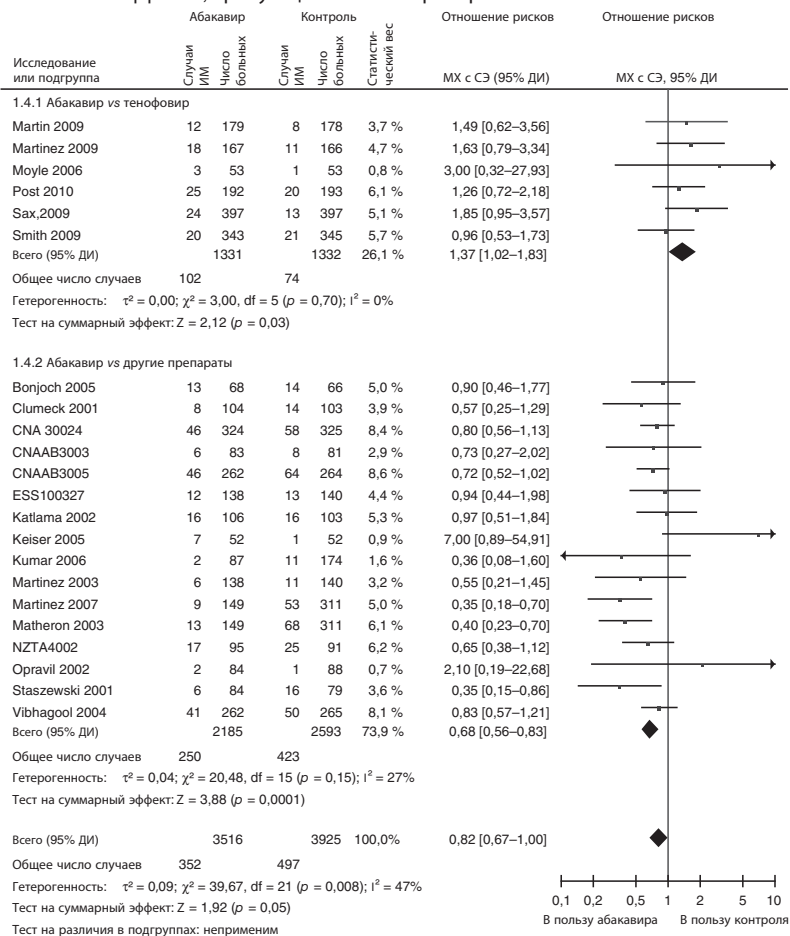


Рис. 3. Диаграмма метаанализа. Сравнение групп лечения абакавиром с контрольными группами. Изучаемые параметры: случаи смерти по любой причине (верхняя часть диаграммы) и побочные эффекты, требующие отмены препарата (нижняя часть диаграммы). Анализ подгрупп исследований, посвященных сравнению лечения абакавиром и тенофовиром (1.3.1, 1.4.1) и лечения абакавиром и другими препаратами для АРТ (1.3.2, 1.4.2). МХ с СЭ — тест Мантеля—Хэнзеля со случайным эффектом; МХ с ФЭ — тест Мантеля—Хэнзеля с фиксированным эффектом.

чения, связанные со структурой этих исследований, и дисбаланс между исходными характеристиками больных в разных группах затрудняют интерпретацию результатов.⁵¹⁻⁵³

Проведенный нами анализ исследований не лишен недостатков. Во-первых, в исследовании DAD наблюдение за больными длилось намного дольше, чем в РКИ, включенных в наш анализ. Однако повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний в исследовании DAD связывали с недавним или текущим лечением абакавиром, поэтому период наблюдения 24–96 нед. был необходим для накопления данных, позволявших выявить изменение этого риска. Во-вторых, наш метаанализ включал меньше больных и случаев осложнений, чем исследование DAD. Последнее было проведено у 33 308 больных из 11 проспективных исследований, число случаев ИМ составило в целом 580 на 178 835 человеко-лет (частота — 3,2 случая на 1000 человеко-лет; 95% ДИ 3,0–3,5). В нашем метаанализе частоту ИМ оценивали у 7054 больных, а число случаев этого исхода составило 31 на 10 027 человеко-лет (частота — 3 случая на 1000 человеко-лет; 95% ДИ 1,9–4,8). Таким образом, частота ИМ в метаанализе и в исследовании DAD была примерно одинаковой, хотя ДИ в нашем исследовании был шире. Это говорит о сходном риске ИМ у больных, включенных в наш анализ и в исследовании DAD. В-третьих, перед включенными в анализ РКИ не ставилась цель изучить различия в частоте сердечно-сосудистых заболеваний. Оценку исходного риска сердечно-сосудистых заболеваний в этих исследованиях не проводили, и изучаемые в них параметры не совпадали. Таким образом, проведенный нами метаанализ может содержать информационные ошибки. Однако погрешность в определении частоты сердечно-сосудистых заболеваний в группах сравнения была одинаковой. Кроме того, все побочные эффекты, включая сердечно-сосудистые заболевания, регистрировались не в метаанализе, а в РКИ в связи с экспериментальным характером этих исследований.

Медиана возраста пациентов в разных РКИ составляла 33–45 лет и была сходной в группах лечения абакавиром и контрольных группах. В сообщении 2007 г. по результатам исследования DAD медиана возраста больных в начале исследования составляла 39 лет, а в конце наблюдения — 43 года.³ Таким образом, в нашем метаанализе и в исследовании DAD преобладали больные молодого возраста, не входящие в возрастную группу высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании DAD наибольшее абсолютное повышение риска отмечалось в группах высокого риска по Фреймингемской шкале и сходное относительное повышение риска в группах низкого риска. Таким образом, повышение риска сердечно-сосудистых осложнений в группах лечения абакавиром в РКИ может быть по крайней мере близким к тому, что наблюдалось в исследовании DAD. Хотя наш метаанализ не выявил этого повышения, возможно, абакавир повышает риск сердечно-сосудистых осложнений у больных из группы высокого риска.

Преимущество нашего анализа заключается в высоком и стабильном качестве данных, источником которых служили только РКИ, посвященные сравнитель-

ной оценке эффективности и безопасности схем АРТ с использованием абакавира, а также в отсутствии гетерогенности основного изучаемого параметра этих исследований.

Итак, проведенный нами метаанализ в отличие от некоторых когортных исследований не выявил связи между лечением абакавиром и повышением риска ИМ, основных сердечно-сосудистых осложнений и смерти по любой причине.

Благодарности

Авторы благодарят Esteban Martinez и Janaki Amin за предоставленные ими дополнительные данные из оригинальных статей. Мы также благодарны Sara H. Hughes и Cristina Pharo из компании ViiV Healthcare за предоставленные данные из архива GlaxoSmithKline по клиническим испытаниям.

М.С. участвовал в систематическом обзоре, отборе исследований, сборе и анализе данных и написании отчета. V.Z. участвовала в систематическом обзоре, отборе исследований, сборе и анализе данных. С.М. проводил статистический анализ и участвовал в написании отчета. G.M. участвовал в отборе исследований, интерпретации данных, написании и редактировании отчета. S.G.P., R.M., M.M., G.S., O.B. участвовали в отборе исследований, интерпретации данных и написании отчета. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант отчета.

Конфликты интересов

М.С. — советник и консультант компаний Bayer, Cephalon и ViiV Healthcare, получает гонорары за обучающие лекции от компаний Abbott, ViiV Healthcare и Novartis. Эта деятельность не связана с работой автора над данным обзором.

G.M. получил исследовательские гранты от компаний Abbott, Ardea Biosciences, Bionor, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck, Pfizer, Theratechnologies и Tibotec. Он получал гонорары как лектор и советник от компаний Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck, Pfizer, Theratechnologies, Tibotec и ViiV Healthcare.

V.Z., С.М., S.G.P., O.B., M.M., R.M. не имеют конфликтов интересов.

Привлеченные средства для проведения исследования не использовались.

Часть данных этого исследования была представлена на XVIII Международной конференции по СПИДу, состоявшейся 18–23 июля 2010 г. в Вене (реферат WEPE0121).

Название обзора «Abacavir versus other nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbone therapies for treatment of HIV infection Stage» зарегистрировано в группе по ВИЧ-инфекции Кокрановской базы данных (дата создания 13 августа 2010 г., последнее

обновление 4 апреля 2011 г.); информация доступна по адресу: http://www2.cochrane.org/reviews/en/titled_26368033156273625408100813005823.html.

Литература

- Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescent-Guidelines.pdf. [1 December 2009]
- European AIDS Clinical Society. Guidelines. Clinical management and treatment of HIV infected Adults in Europe. <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelines.asp>.
- The DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 356:1723–1735.
- Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, 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.
- Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy/INSIGHT; DAD Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008; 22:F17–F24.
- Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al., Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. 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.
- 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.
- Aberg JA, Ribaudo H. Cardiac risk: not so simple. *J Infect Dis* 2010; 201:315–317.
- George E, Lucas GM, Nadkarni GN, Fine DM, Moore R, Atta MG. Kidney function and the risk of cardiovascular events in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2010; 24:387–394.
- Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010; 201:318–330.
- 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.
- Ribaudo HJ, Benson CA, Zheng Y, Koletar SL, Collier AC, Lok JJ, et al., for the ACTG A5001/ALLRT Protocol Team. 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.
- Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakaravitch C, Song F, et al. Evaluating nonrandomised intervention studies. *Health Technol Assess* 2003; 7.
- Tebas P, Henry WK, Matining R, Weng-Cherng D, Schmitz J, Valdez H, et al. Metabolic and immune activation effects of treatment interruption in chronic HIV-1 infection: implications for cardiovascular risk. *PLoS One* 2008; 3:e2021.
- Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration, 2009. Available from www.cochrane-handbook.org
- Higgins J, Thompson S, Deeks J, Altman DTI. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J* 2003; 32:557–560.
- Sterne J, Juni P, Moher D. Investigating and dealing with bias in systematic reviews. In 16th Cochrane Colloquium. Evidence in the era of globalisation. Freiburg, Germany. 3–7 October, 2008.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder CTI. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J* 1997; 315:629–634.
- Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, Gerstoft J, Staszewski S, Montaner J, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001; 15:1517–1526.
- Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs. indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. *J Am Med Assoc* 2001; 285:1155–1163.
- Opravit M, Hirschel B, Lazzarin A, Furrer H, Chave JP, Yerly S, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2002; 185:1251–1260.
- Katlama C, Fenske S, Gazzard B, Lazzarin A, Clumeck N, Mallolas J, et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Med* 2003; 4:79–86.
- Maggiolo F, Ripamonti D, Ravasio L, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, et al. Outcome of 2 simplification strategies for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2003; 37:41–49.
- Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al. Nevirapine, Efavirenz, and Abacavir (NEFA) Study Team. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 349:1036–1046.
- Matheron S, Descamps D, Boue F, Livrozet JM, Lefeuvre A, Aquilina C, et al. CNA3007 Study Group. Triple nucleoside combination zidovudine/lamivudine/abacavir versus zidovudine/lamivudine/nelfinavir as first-line therapy in HIV-1-infected adults: a randomized trial. *Antivir Ther* 2003; 8:163–171.
- Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, Smaill F, Soto-Ramirez L, Carosi G, et al. Triple nucleoside treatment with abacavir plus the lamivudine/zidovudine combination tablet (COM) compared to indinavir/COM in antiretroviral therapy-naive adults: results of a 48-week open-label, equivalence trial (CNA3014). *Curr Med Res Opin* 2004; 20:1103–1114.
- Bonjoch A, Paredes R, Galvez J, Miralles C, Videla S, Martinez E, et al. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:313–316.
- Keiser PH, Senson MG, DeJesus E, Rodriguez A, Olliffe JF, Williams VC, et al. Substituting abacavir for hyperlipidemia-associated protease inhibitors in HAART regimens improves fasting lipid profiles, maintains virologic suppression, and simplifies treatment. *BMC Infect Dis* 2005; 5:2.
- Orkin C, Stebbing J, Nelson M, Bower M, Johnson M, Mandala S, et al. A randomized study comparing a three- and four-drug HAART regimen in first-line therapy (QUAD study). *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:246–251.
- Kumar PN, Rodriguez-French A, Thompson MA, Tashima KT, Averitt D, Wannamaker PG, et al. A prospective, 96-week study of the impact of Trizivir, Combivir/nelfinavir, and lamivudine/stavudine/nelfinavir on lipids, metabolic parameters and efficacy in antiretroviral-naive patients: effect of sex and ethnicity. *HIV Med* 2006; 7:85–98.
- Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. RAVE (Randomized Abacavir versus Viread Evaluation) Group

- UK. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS* 2006; 20:2043–2050.
32. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al. Three-year follow-up of protease inhibitor-based regimen simplification in HIV-infected patients. *AIDS* 2007; 21:367–369.
 33. Kumar PN, Salvato P, Lamarca A, Dejesus E, Patel P, McClernon D, et al. A randomized, controlled trial of initial antiretroviral therapy with abacavir/lamivudine/zidovudine twice-daily compared to atazanavir once-daily with lamivudine/zidovudine twice-daily in HIV-infected patients over 48 weeks (ESS100327, the ACTION Study). *AIDS Res Ther* 2009; 6:3.
 34. Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, Baker D, Cooper DA, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1591–1601.
 35. Martinez E, Arranz JA, Podzamczar D, Lonca M, Sanz J, Barragan P, et al. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:290–297.
 36. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009; 23:1547–1556.
 37. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, et al. AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009; 361:2230–2240.
 38. Amin J, De Lazzari E, Emery S, Martin A, Martinez E, Carr A, et al. Simplification with fixed-dose tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine in treatment experienced, virologically suppressed adults with HIV infection: combined analysis of two randomised, non-inferiority trials bicombo and steal. *J AIDS Clin Res* 1:103.
 39. Daar E, Tierney C, Fischl M, Collier A, Mollan K, C Budhathoki C, et al. ACTG 5202: final results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in treatment-naïve HIV infected patients [Abstract 59LB]. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 16–19, 2010; San Francisco, CA.
 40. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55:49–57.
 41. GSK repository data on file.
 42. Egger M, Schneider M, Davey Smith G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ* 1998; 316:140–144.
 43. Dagenais GR, Marchioli R, Yusuf S, Tognoni G. Beta-carotene, vitamin C, and vitamin E and cardiovascular diseases. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2:293–299.
 44. 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.
 45. 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. 18th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections (CROI 2011). February 27–March 2, 2011. Boston. Abstract 808.
 46. Francisci D, Giannini S, Baldelli F, Leone M, Belfiori B, Guglielmini G, et al. HIV type 1 infection, and not short-term HAART, induces endothelial dysfunction. *AIDS* 2009; 23:589–596.
 47. Hsue PY, Hunt PW, Wu Y, Schnell A, Ho JE, Hatano H, et al. Association of abacavir and impaired endothelial function in treated and suppressed HIV-infected patients. *AIDS* 2009; 23:2021–2027.
 48. Jong E, MeijersJC, van Gorp EC, Spek CA, Mulder JW. Markers of inflammation and coagulation indicate a prothrombotic state in HIV-infected patients with long-term use of antiretroviral therapy with or without abacavir. *AIDS Res Ther* 2010; 7:9.
 49. Martinez E, Larrousse M, Podzamczar D, Perez I, Gutierrez F, Lonca M, et al., BICOMBO Study Team. Abacavir-based therapy does not affect biological mechanisms associated with cardiovascular dysfunction. *AIDS* 2010; 24:F1 9.
 50. Martin A, Amin J, Cooper DA, Carr A, Kelleher AD, Bloch M, et al., STEAL study group. Abacavir does not affect circulating levels of inflammatory or coagulopathic biomarkers in suppressed HIV: a randomized clinical trial. *AIDS* 2010; 24:2657–2663.
 51. 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.
 52. Francisci D, Falcinelli E, Belfiori B, Petito E, Mezzasoma M, Baldelli F, et al. Role of platelet activation in the cardiovascular complications associated with HIV infection: differential effect of abacavir versus tenofovir. 10th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 7–11 Nov 2010, Glasgow. Abstract P062.
 53. Palacios R, Gonzalez-Correa JA, Ruiz J, Nuno E, Marquez M, de la Cruz JP, et al. Platelet activity in HIV-infected patients on abacavir-containing antiretroviral drugs. 10th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 7–11 Nov 2010, Glasgow. Abstract P063.