

**ОБЗОР ВЪРХУ РИСКА ОТ
КАРДИОВАСКУЛАРНА БОЛЕСТ
СКРИНИНГ И ПОВЕДЕНИЕ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХИВ
ИНФЕКЦИЯ**

**ДАНИЕЛА НИКОЛОВА,
МБАЛ СВ МАРИНА/МУ ВАРНА**

Keith Henry

- През 2008 г-2 г след Ванкувър AIDS-конференция Keith Henry и колеги от Минесота докадват за “severe premature coronary artery disease” при двама мъже, получаващи PIs- единия на 26,а другия-на 37 години. Проследявайки 124 други, получаващи PIs, Henry открива,че 1/3 от тях имат високи липиди. Тя предупреждава колегите “да са внимателни при пациентите, получаващи PIs поради действието им да ускоряват атеросклерозата”.
- Вече сме наясно за взаимоотношението на думите в хомофона **heart/HAART**.
- Дали ХИВ инфекцията е причина за сърдечно заболяване при младите мъже, съобщени от Keith Henry? И дали причина са били протеазните инхибитори? Или и двете? Или нещо друго?

За съжаление отговора на четирите въпроса е най-вероятно ДА

ХИВ-кардио- експертите предупреждават, че
причинно-следствената връзка:

ХИВ-комбинирана антиретровирусна терапия/cART/
трябва да се проучва само в условията на обширни
рандомизирани контролни и продължителни
студии.

Счита се че ХИВ и антиретровирусните средства повлияват кардиоваскуларната болест по 3 пътя

1. ХИВ може да е маркер за субгрупа от общата популация с по-високо превалиране на един или повече рискови фактори, несвързани с ХИВ и сART- като тютюнопушене и употреба на алкохол
2. ХИВ или сART повлияват традиционните рискови фактори, като напр. абнормалните липиди
3. ХИВ и сART повлияват патогенния процес по не-класически пътища, като неустойима имунна активация-дезактивация и тлеещо възпаление

От дискусиите на хиляди проучвания става ясно че

- ▶ CVD е емергентна, водеща причина при non-AIDS смъртността в широки интернационални и US-кохортни проучвания
- ▶ CVD засяга ХИВ-позитивните много по-често от ХИВ-негативните-сравнявани групи
- ▶ Хората живеещи с ХИВ носят много по-висок риск от проявите на класическите както и ХИВ-специфични кардиоваскуларни фактори

Смъртност от кардио-васкуларна болест при хора живеещи с ХИВ

В US CVD убива повече хора от всяка друга болест – средно 600 000 човека годишно- число по-голямо от населението на Люксембург. На всеки 3-ти починал в US един е със сърдечна болест.

Но когато се обсъжда “мръсната зона” за причините за смърт при хората живеещи с ХИВ все още водеща причина е AIDS- и в US и в западна Европа

В проучването Euro-SIDA изследващо смъртността при 12844 ХИВ-позитивни, стартирало през 2001 установява нарастване на случаите на AIDS-при 1025 пациента, като 339/33%/ от тях умират. В същия период от време при 1058 пациента с non-AIDS диагнози сърдечните заболявания са при 384 /36%/ от тях, тези с non-AIDS неоплазми и чернодробни болести- 183-ма, с панкреатит-81 и терминална бъбречна недостатъчност-35.

HIV OutPatient Study - HOPS

При анализираните 6945 ХИВ-позитивни за периода 1996-2004 са регистрирани 702 смъртни случая.

За този период: кардио-васкуларната болест
Чернодробните болести
Non-AIDS-неоплазмите
са били с еднаква смъртност от 23,5%

Кардио-васкуларния риск при ХИВ

В своя website CDC изрежда 9 сърдечни рискови фактора групирайки ги в 4 категории, а при ХИВ-позитивните се обсъждат минимум 11, като липсват много важните за оценката на кардио-васкуларния риск биомаркери като D-dimer и sCD14.

CDC list of risk factors

Older age

Conditions

Abnormal lipids
High blood pressure
Diabetes

Behaviors

Tobacco use
Poor diet
Physical inactivity
Obesity
Excessive alcohol use

Risk factors in people with HIV

Older age
Male gender

Conditions +

Personal history of heart disease
Poor kidney function
HCV coinfection
Vit D deficiency or insufficiency
Inflammation

Behaviors +

Cocaine use
Hormonal contraceptive use

Family history

Family history

HIV-specific factors
Antiretroviral therapy
Lower CD4 count
Higher viral load

DAD-study през 2007

Заклучава, че

Възрастта

Мъжкия пол

Предхождащи кардио-васкуларни събития

Тютюнопушенето

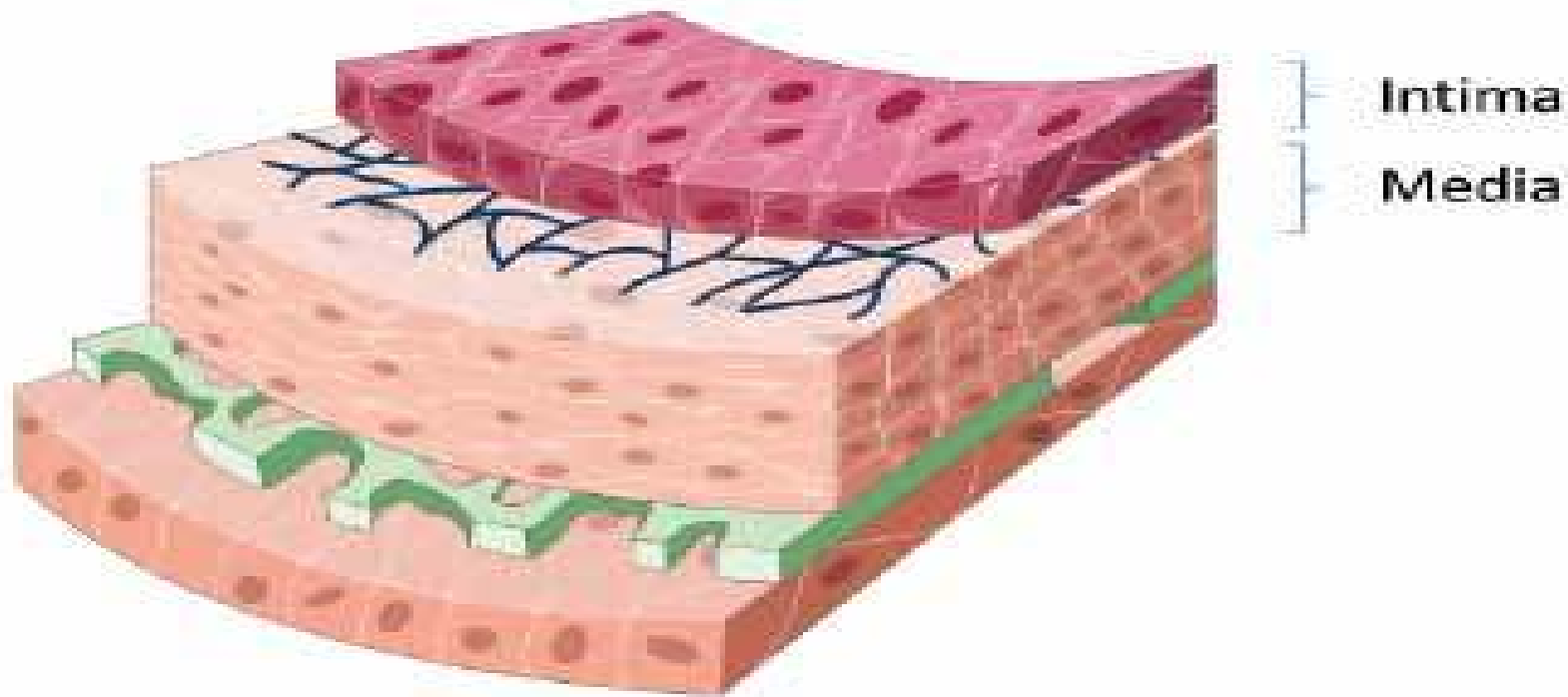
Диабета

И дислипидемията-

Всяко едно неотклонно и независимо “раздува” и повлиява риска от миокарден инфаркт.

Carotid intima-media thickness (cIMT)

Carotid intima-media thickness (cIMT)



Carotid intima-media thickness (cIMT)

Друг начин за доказване на бързата прогресия на васкуларната болест е чрез използване на неинвазивния метод- ултрасонография измерващ дебелината на каротидните интима-медиа- доказващ субклиничната атеросклероза и в същото време напълно безопасен.

При cIMT $\geq 0,9$ мм- е патология

Мета анализ на 19 проучвания потвърждава сигнификантно по-високата cIMT при ХИВ-позитивните в сравнение с тази на ХИВ-негативните.

Hsue PY, Lo JC, Franklin A, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004;109:1603-1608.

От проучените 148 ХИВ-позитивни са с повишени стойности на cIMT – $0,91 \pm 0,33$ мм срещу $0,74 \pm 0,17$ мм при 63 ХИВ-негативни, всички със средна възраст 45 години и уточнен пол.

Сравнени след 1 година ХИВ-позитивните показват отново сигнификантно по-висока прогресия в cIMT- с $0,074 \pm 0,13$ мм срещу $0,006 \pm 0,05$ мм-при ХИВ-негативните.

Надир от CD4 брой от и под 200 клетки в мл плазма е предиктов фактор за cIMT прогресия / $p=0,082$ /

Ross AC, Storer N, O’Riordan MA, Dogra V, McComsey GA. Longitudinal changes in carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in human immunodeficiency virus-infected children and young adults compared with healthy controls. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:634-638.

Проучване върху 35 ХИВ-позитивни деца и млади възрастни- от 2 до 21 годишни- установява сигнификантно по-висока и абнормална cIMT отколкото при 37-контроли- и на двете каротидни артерии /0,9 срещу 0,78 мм, $p=0,01$ / и на общата каротидна артерия/1,00 срещу 0.95 мм, $p=0,05$ /.

След 48 седм. се отбелязва, че cIMT на двете артерии е спаднала сигнификантно в ХИВ-групата /с 0,23 мм срещу 0,15, $p=0,01$ и за двете/ както и че това е съвпаднало на 48 седм. с повишаване процента на CD4 и спад на LDL-холестерола, което се обяснява от авторите, че “липидния контрол, имунната ресторация и вирусната супресия с продължаващото антиретровирусно лечение може да превентира cIMT-ефектите при деца и млади възрастни”

Patel K, Duke KB, Mittleman MA, et al. The impact of HAART on cardiomyopathy among children and adolescents perinatally infected with HIV-1. *AIDS*. 2012;26:2027-2037.

Проучване обхващащо 3035 деца инфектирани при раждането или скоро след това. При 99 от тях се е развила кардиомиопатия средно на 5,5 годишна възраст. Кардиомиопатията се отбелязва при 5,6 на 1000 деца-години, а честотата е 40 пъти по-висока от тази на общата популация. Тройната антиретровирусна терапия намалява 2-кратно риска от кардиомиопатия, но приемания Zidovudine го увеличава 90% / US-педиатричното ръководство го препоръчва като предпочитан first-line антиретровирусал при кърмачета, деца и подрастващи до пубертета/

Дали и кога да третираме повишените липиди?

Buchacz K, Baker RK, Palella FJ Jr, et al; HIV Outpatient Study investigators. Disparities in prevalence of key chronic diseases by gender and race/ethnicity among antiretroviral-treated HIV-infected adults in the US. *Antivir Ther.* 2013; 18:65-75.

Проучването установява, че след 6,8 годишно лечение сART допринася за лошия липиден профил.

Последните US-ръководства изреждат всички ритонавир-бустирани PIs, efavirenz и abacavir/ но не интегразните инхибитори и CCR5-антагониста maraviroc/ като повлияващи “лошо” липидите.

Antiretrovirals linked to abnormal lipids

Nucleoside analogs	Nonnucleosides	Protease inhibitors	
Stavudine>Zidovudine>Abacavir	Efavirenz	All ritonavir-boosted PIs	LPV/r>DRV/r>ATV/r
↑LDL and TG	↑TG,LDL and HDL	↑LDL,HDL and TG	↑TG

Дали и кога да третираме повишените липиди?

ХИВ от своя страна самостоятелно при антиретровирусно-наивни хора повлиява липидите като бустира триглицеридите и намалява HDL-холестерола.

Проучвания сравняващи HIV-позитивни и негативни групи хора постоянно откриват лош липиден профил при ХИВ негативните.

DAD-проучването, включващо пациенти от Европа, Америка и Австралия от 1999 до 2008 г описва, че всяко удвояване на норм. Стойности на триглицеридите повишава риска от MI с 67%.

Всички и най-вече ръководството на EACS не препоръчва niacin или fibrates за лечението на високи триглицериди при хора с ХИВ.

US-кардиолога James Stein препоръчва включване на lipid-lowering therapy само ако нивата на триглицеридите надвишават 500 mg/dL, когато и панкреатита трябва да се третира.

**Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia
in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral
therapy: recommendations of the HIV
Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult
AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis.***

2003;37:613-627. <http://cid.oxfordjournals.org/content/37/5/613.long>

В US/HIV ръководствата ако след стартиране на cART и след промяна в диетата, физическото натоварване и отказване от тютюнопуенето не се променят липидите се препоръчва стартиране на **стати**ни, които не взаимодействат с предписаните антиретровирусни средства- при висок LDL или нисък HDL-холестерол и **фибрати**- при високи TG.

Съвсем нови проучвания свързват статиновата терапия с по-висок риск от диабет в общата популация и при хора живеещи с ХИВ. Но при всички тези проучвания-статин-обусловения риск от диабет е много малък и незначим в сравнение с кардио-васкуларните “добри ефекти” на тези лекарствени средства

Честота и роля на хипертонията и диабета

CDC съобщава за 1/3 от американците са с високо кръвно налягане.

Анализ на HIV Outpatient Study/HOPS/ показва по-високи нива на кръвното налягане при US-мъже и жени с ХИВ. От 3166 проследени със средна възраст 47 години, приемащи сART за средно 6,8 години- 21% са жени и повече от половината пушачи. При 57,4% от жените и 54,4% от мъжете са били с хипертония. Почти 1/3 от жените са били със затлъстяване.

Липсата на лечение или неадекватно лечение на хипертонията повлиява морбидността и смъртността при хората с ХИВ като удвоява риска от кардиоваскуларна смърт.

Cerrato E, D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiac dysfunction in pauci symptomatic human immunodeficiency virus

patients: a meta-analysis in the highly active antiretroviral therapy era. *Eur Heart J.* 2013; Jan 18. Epub ahead of print.

Мета-анализ върху 2242 ХИВ-позитивни от 11 проучвания определя хипертонията, независимо от други фактори, че усилва развитието на ляво-вентрикулна дисфункция след 10 годишна инфекция.

Swiss HIV Coort Study анализира 2595 ХИВ-позитивни и потвърждава, че при хипертония на всеки 10 мм Hg по-висока от нормалното систолично налягане бустира риска от кардиоваскуларна болест с 18%.
Заключението е за подобряване диагностиката и лечението на хипертонията при ХИВ-инфектираните.

Диабета

През 2011г CDC съобщава, че диабета засяга 11,3% от US-гражданите на и над 20 г възраст. За разлика- в Европа се съобщава много по-ниско преваляване:

2,5% при 17852-ма от DAD Study/от Европа, Австралия и Израел/

2,7% при 8033 SwissHIVCohortStudy

3% при 394 ХИВ позитивни от лондонска болница.

Инцидентите на диабет достигат връх през 1999-2000г след което спадат което се свързва със спиране на лечението с indinavir, stavudine и didanosine- всички повишаващи диабетния риск.

CD4-броя, CD4/CD8-съотношението и вирусния товар не повлияват диабетния риск, за разлика от традиционните рискови фактори като възраст, повишено тегло съотношението талия/ханш.

Компонентите на затлъстяването при ХИВ

Допринасящо за хипертонията и диабета-затлъстяването повишава липидите, коронарната сърдечна болест и инфаркта. CDC съобщава че 1/3 от US-възрастните и 17% от децата са със затлъстяване.

Затлъстяване /body mass index над 30кг/м²/ се съобщава при 33,7% от общата популация и 22,8%- при хората с ХИВ, като 40% /срещу 36%/ се съобщава при ХИВ-позитивните жени срещу общата популация жени.

Затлъстяването намалява с възрастта при жените с ХИВ и се увеличава с възрастта на общата популация

Lake JE, Wohl D, Scherzer R, et al. Regional fat deposition and cardiovascular risk in HIV infection: the FRAM study. *AIDS Care*. 2011;23:929-938.

В това проучване се сравняват 586 ХИВ позитивни мъже и жени с 280 контроли, като се отчита regional body fat с whole-body magnetic resonance което дава представа за сърдечния риск, сравнен с известния Framingham Risk Score. Провеждани са измервания на 4-те слоя на visceral adipose tissue/VAT/. Отбелязва се “повишената VAT се асоциира с кардиоваскуларен риск и в заключение, че “рискът е по-голям при ХИВ-инфектираните лица спрямо контролните на всяко едно от четирите нива на VAT”.

**Janiszewski PM, Ross R, Despres JP, et al.
Hypertriglyceridemia and waist circumference predict
cardiovascular risk among
HIV patients: a cross-sectional study. *PLoS One.*
2011;6:e25032.**

Италиански и канадски изследователи определят 4 групи на базата на стойностите на TG и WC/waist circumference/, предопределящи висок Framingham Risk Score, както и по-висок VAT и съответно високо ниво на метаболитния синдром и тип 2 диабет- при 1481 мъже и 841 жени с ХИВ.

Определените 4 групи са:

Ниска WC/Ниски TG

Ниска WC/ Високи TG

Висока WC/ Ниски TG

Висока WC/ Високи TG

Четирите кутии определящи кардио- васкуларния риск

High WC/Low TG

≥ 90 M / < 2 M
 ≥ 85 W / < 1.5 W

High WC/High TG

≥ 90 M / ≥ 2 M
 ≥ 85 W / ≥ 1.5 W

Low WC/Low TG

< 90 M / < 2 M
 < 85 W / < 1.5 W

Low WC/High TG

< 90 M / ≥ 2 M
 < 85 W / ≥ 1.5 W

Четири кутии определящи кардио-васкуларния риск

Мъже с Високи TG/висока WC са с най-висока VAT/ 208 cm²/ и с най-висок Framingham score/10,3/, както и с най-високо превалиращ метаболитен синдром и тип 2 в сравнение с останалите групи мъже.

Жените в групата с високи TG/ Висока WC също са с повишена VAT/над 150 cm²/, както и с най-висок Framingham score/2,9/, както и с висока честота на метаболитен синдром и тип 2 диабет в сравнение с останалите групи жени.

Диета и физическо натоварване

Hendricks KM, Willis K, Houser R, Jones CY. Obesity in HIV-infection: dietary correlates. *J Am Coll Nutr.* 2006;25:321-331.

Независимо от затлъстяването, сврътеглото или нормалното тегло много американци имат лоша диета-отразено в проучването, включващо 265 мъже и 56 жени с ХИВ в Бостън и Провиденс. 3 на всеки 10 жени и 1 на всеки 10 мъже са със затлъстяване. Изследователите установяват, че тотаните и сатурираните мазнини надвишават значително препоръчваните- и за жени , и за мъже от всички body mass index-категории.

Дори нормално тежащите хора се хранят неправилно и в същото време изразходват много по-малко енергия на всяка килокалория храна.

Време за jogging и Mediterranean diet

Recommended

Olive oil

Tree nuts and peanuts

Fresh fruits

Fish (especially fatty fish),
seafood

Legumes

Sofrito /tomato and onion sauce/

White meat

Wine with meals/for habitual drinkers/

Discouraged

Soda drinks

Commercial bakery
goods,sweets,pastries

Spread fats

Red and processed meats

The background features a complex, abstract pattern of overlapping wireframe grids. The grids are composed of thin, intersecting lines in shades of red and blue, creating a 3D effect of depth and perspective. The lines are most prominent at the top and bottom edges, fading towards the center where the text is located.

Благодаря за вниманието!