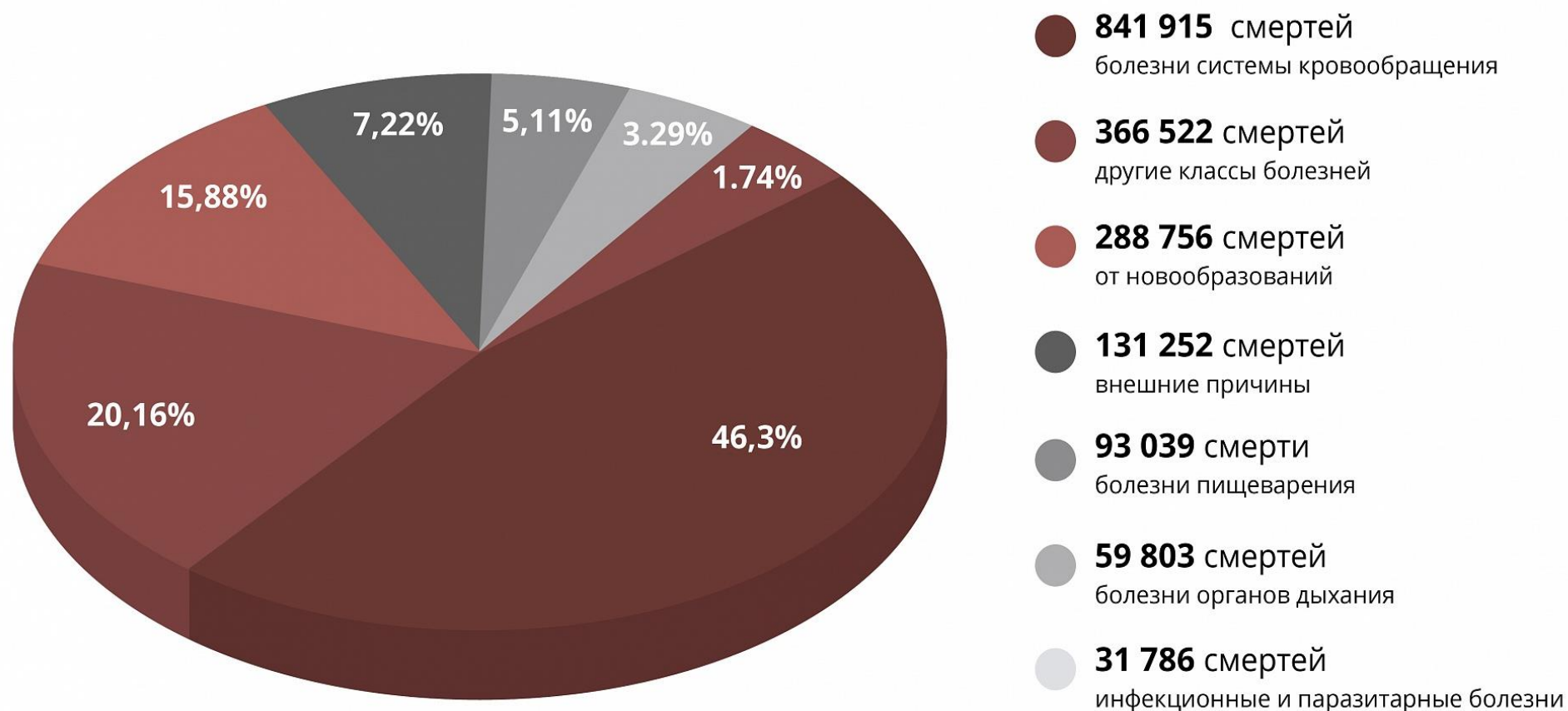


Сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Тесля Ольга Владимировна
Врач-кардиолог СПб ГБУЗ «Центр СПИДа»
Москва, 25-26 ноября 2019

Несмотря на успехи современной медицины именно сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности в России и экономически развитых странах

Основные причины смертности в России в 2018 г.



*Другие классы болезней включают в себя болезни нервной системы, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ

Ишемическая болезнь сердца и инсульт занимают первые места среди 10 основных причин смерти во всем мире по данным ВОЗ

10 ведущих причин смерти в мире (2016 г.)



ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Атеросклероз – многофакторное заболевание.

Сегодня известно более 200 ФР приводящих к развитию или прогрессированию атеросклероза.

Но ведущими по прежнему являются.

1. Нарушения липидного обмена (дислипидемия)

2. Пол (мужчины чаще)

3. Возраст

4. Семейный анамнез раннего развития СС заболеваний

5. Артериальная гипертензия

6. Курение

7. Сахарный диабет 2 типа

8. Нездоровый образ жизни (абдоминальное ожирение, гиподинамия, питание с избыточным потреблением насыщенных жиров и рафинированных углеводов)

9. Хронический стресс

6. Хроническая болезнь почек

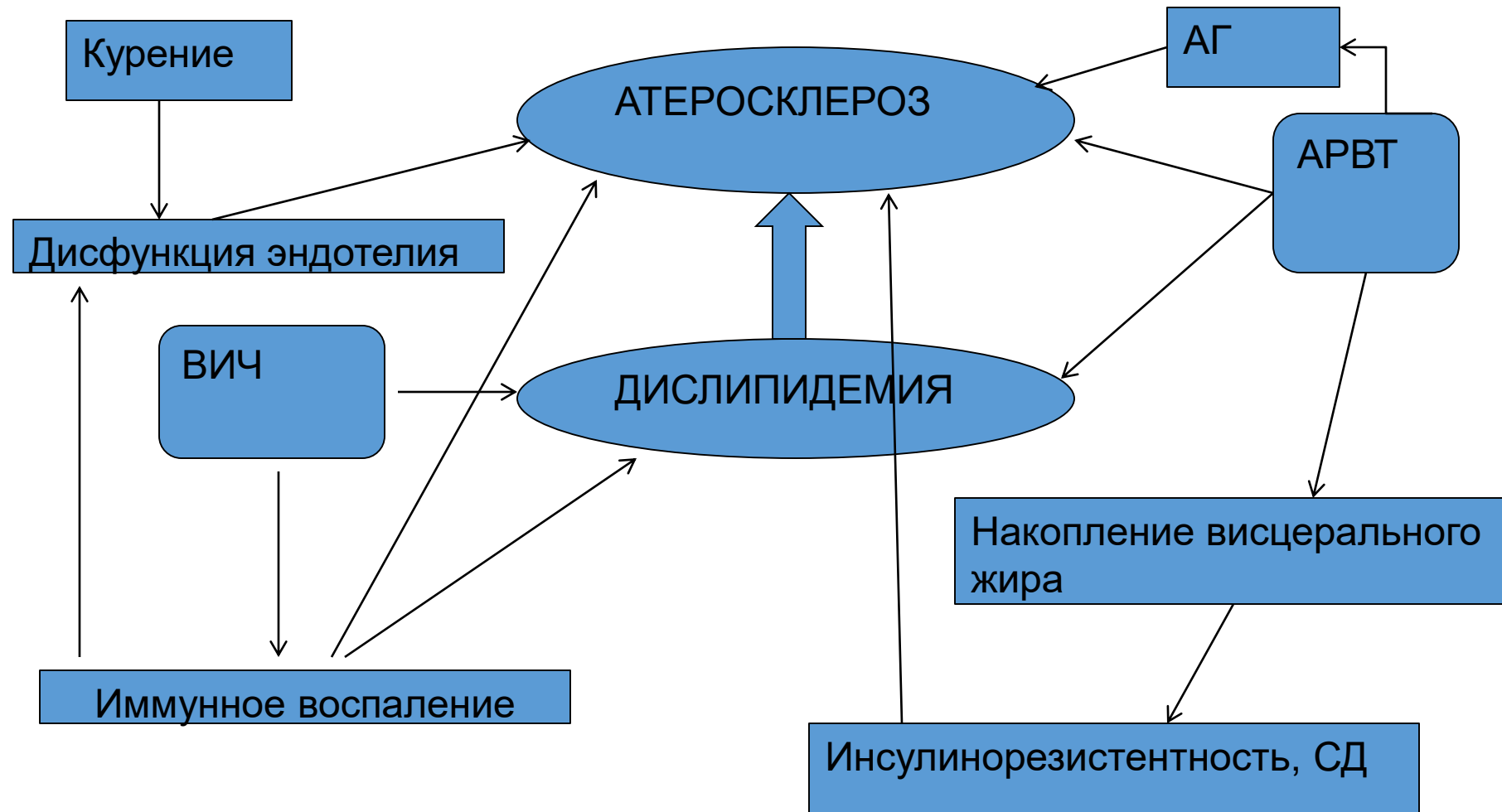
- Нарушение липидного обмена (дислипидемия) один из основных ФР, коррекция которого лежит в основе профилактики ССЗ и их неблагоприятных исходов.
- Дислипидемия (ДЛП) – один из самых распространенных ФР в популяции, частота распространения достигает 68%.
- Понятие дислипидемия включает в себя широкий спектр нарушений липидного обмена. Это и повышение уровня холестерина, триглицеридов, снижение уровня липопротеидов высокой плотности и повышенный уровень липопротеида а.
- Дислипидемии могут быть первичными (генетически детерминированными) и вторичными (перечень вторичных причин весьма многообразен)

Причины	Заболевания или метаболические нарушения
Эндокринные	СД, гипотиреоз, синдром Кушинга, беременность (преходящая ГТГ), поликистоз яичников
Болезни печени	Холестааз, холелитиаз
Болезни почек	Нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность
Избыток иммуноглобулинов	Миелома, макроглобулинемия, системная красная волчанка
Препараты	Бета-блокаторы, тиазидные диуретики, стероидные гормоны, дериваты ретиноевой кислоты, циклоспорин, ингибиторы протеазы ВИЧ
Факторы, связанные с питанием	Ожирение, избыточное потребление продуктов богатых насыщенными жирами, алкоголь, анорексия
Другие причины	Подагра, болезнь накопления гликогена, болезни накопления эфиров холестерина, редкие ферментопатии (дефицит кислот лизосомальной липазы и др.), липодистрофия, ВИЧ-инфекция.

ВИЧ и сердечно-сосудистые заболевания

- В настоящее время наличие ВИЧ-инфекции рассматривается как самостоятельный фактор риска развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом.
- Известно, что у пациентов с ВИЧ, атеросклероз развивается как минимум на 10 лет раньше, протекает более агрессивно и зависит не только от традиционных ФР
- Было показано, что и АРВТ является независимым ФР формирования субклинического атеросклероза.

Патогенез атеросклероза у пациентов с ВИЧ-инфекцией



Особенности ДЛП при ВИЧ до начала АРВТ

- Низкие уровни ОХС
- Низкие уровни ЛВП
- Низкий уровень ЛНП (но преобладают т.н. мелкие, плотные частицы ЛНП, высоко-атерогенные, т.к. легко проникают в сосудистую стенку)
- Высокий уровень ТГ.

Распространенность ДЛП при ВИЧ достигает 80% и не зависит от пола и возраста

АРВТ и нарушения липидного обмена

- Нарушения липидного обмена наиболее часто развиваются на фоне приема ингибиторов протеазы (кроме атазанавира) и НИОТ (чаще всего абакавир), а особенно при их сочетании

Характерны как изолированные повышения холестерина и ЛНП, так и комбинированные ДЛП с повышением уровня триглицеридов, иногда очень выраженные

- Для ННИОТ (особенно эфавиренц в дозе 600 мг а также невирапин) характерно повышение уровня триглицеридов и ЛНП

Эффективная АРВТ как независимый ФР развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом.

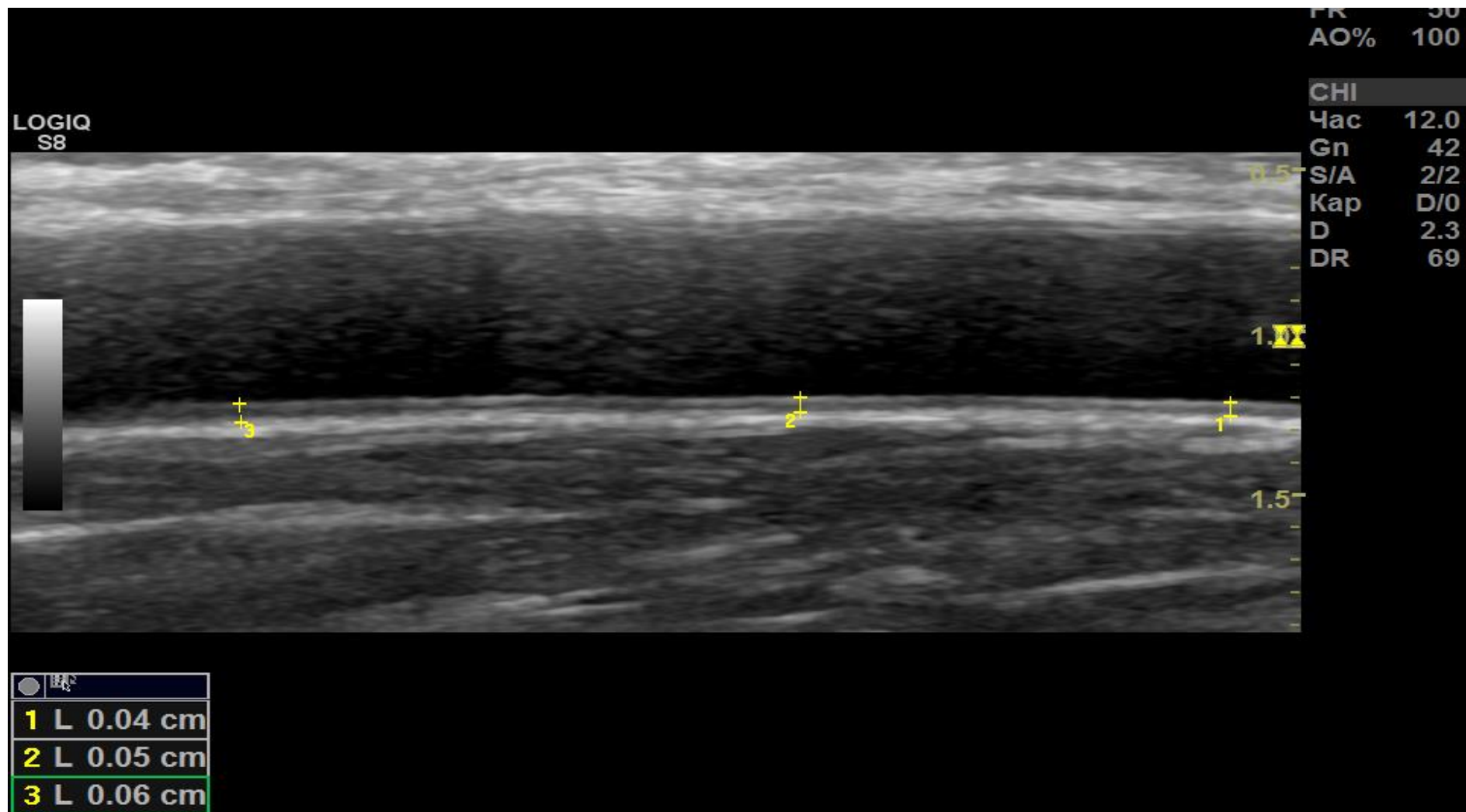
АРВТ приводит к формированию субклинического атеросклероза, **независимо** от наличия известных т.н. «больших» сердечно-сосудистых ФР и атерогенных нарушений, индуцированных ВАРТ.

- С одной стороны после начала АРВТ когда идет подавление ВН и рост СД4, нормализуется функция эндотелия, что приводит к замедлению прогрессирования атеросклероза.
- Но с другой стороны некоторые из препаратов при длительном приеме способны вызывать эндотелиальную дисфункцию или приводить к прямому повреждению митохондриальной ДНК клеток эндотелия (например ритонавир) с их последующей гибелью, что приводит к прогрессированию атеросклероза.

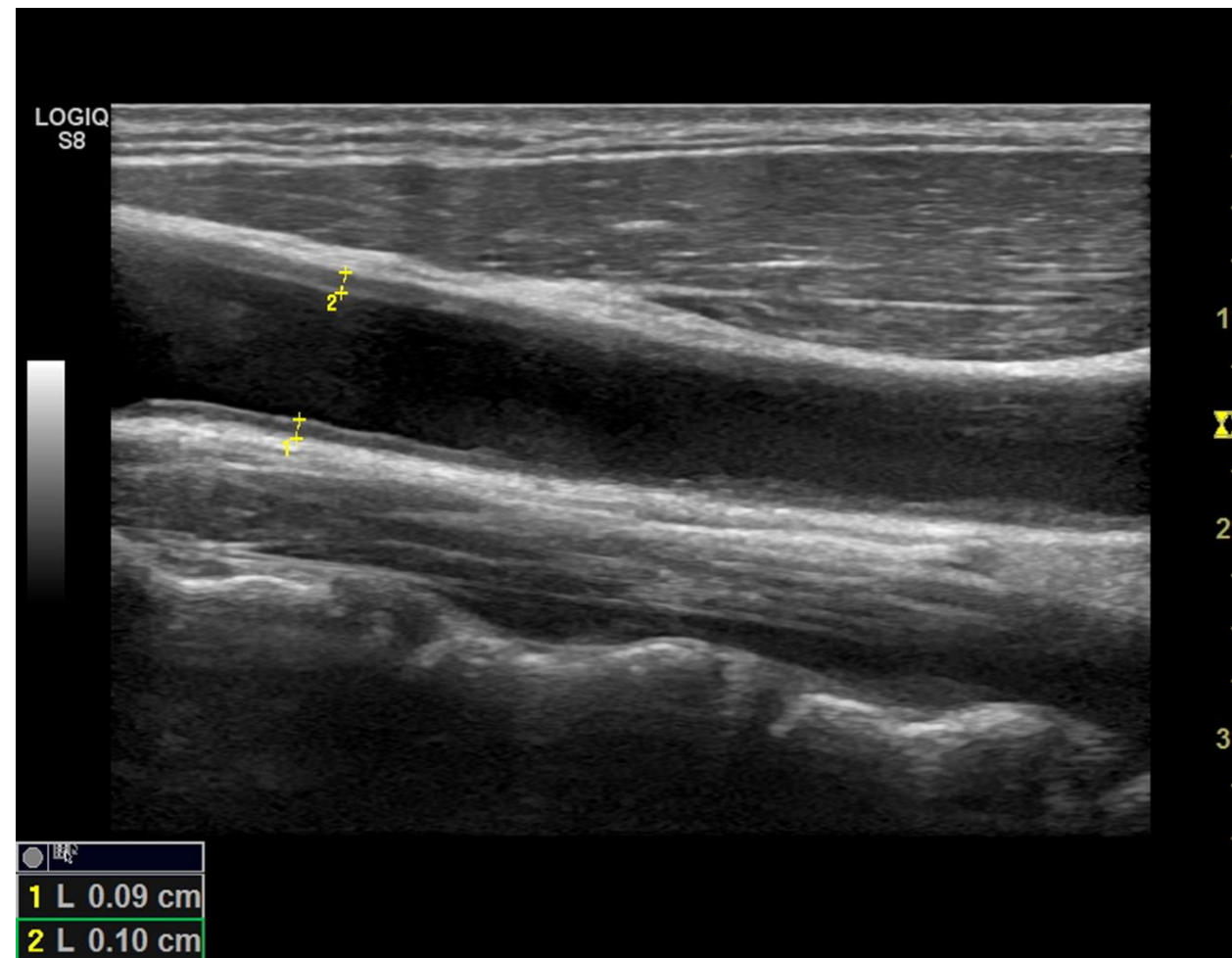
Раннее выявление субклинического атеросклероза

- Важно выявлять субклинический (бессимптомный) атеросклероз, так как наличие атеросклеротической бляшки стенозирующей просвет сосуда более 20%, причем любой локализации, требует, как правило назначения гиполипидемической терапии.
- Простым инструментом, доступным и дешевым, является УЗ-скрининг на атеросклероз.
- С помощью УЗ-датчика оценивается состояние сосудистой стенки сонных и/или бедренных артерий - толщина комплекса интима-медиа и наличие атеросклеротических бляшек
- Под атеросклеротической бляшкой понимают утолщение КИМ более 50% по сравнению с соседним участком или локальное утолщение более 1,5 мм.
- Исследование может выполнить любой специалист УЗД.
- Занимает исследование не более 5 мин.

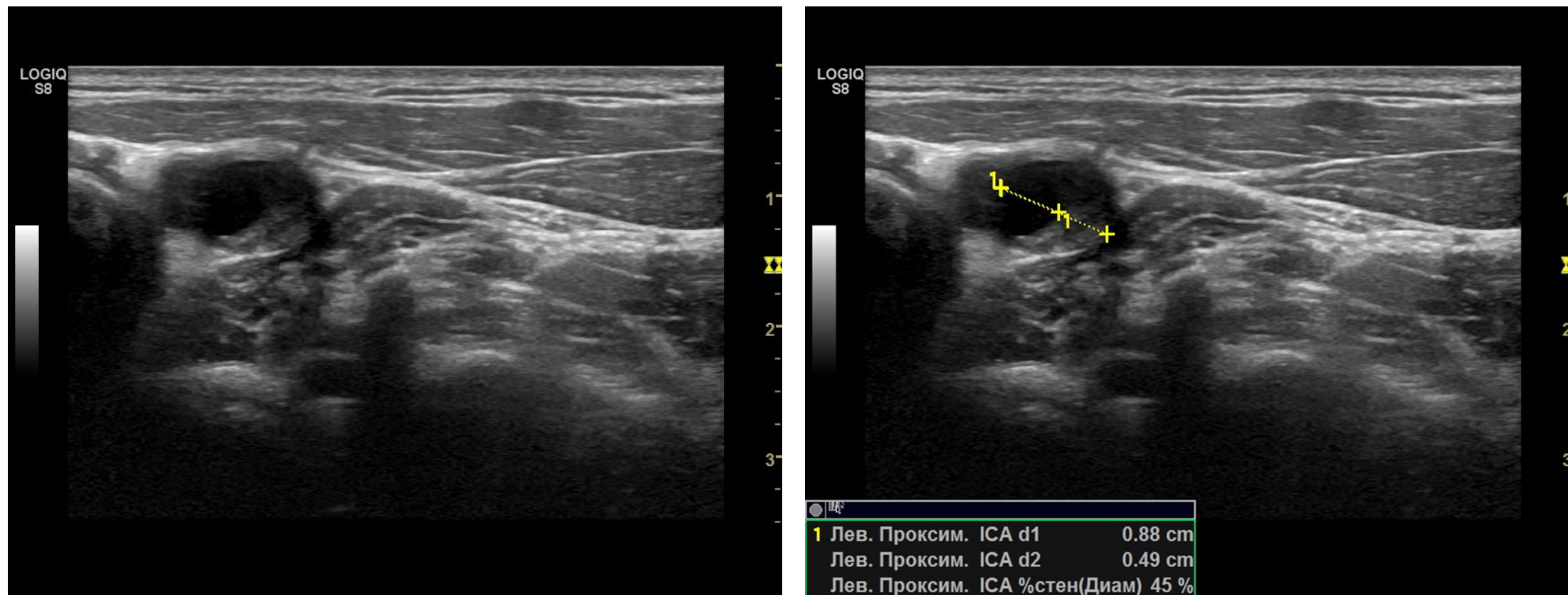
Нормальная толщина и структура комплекса интима-медиа общей сонной артерии (КИМ)



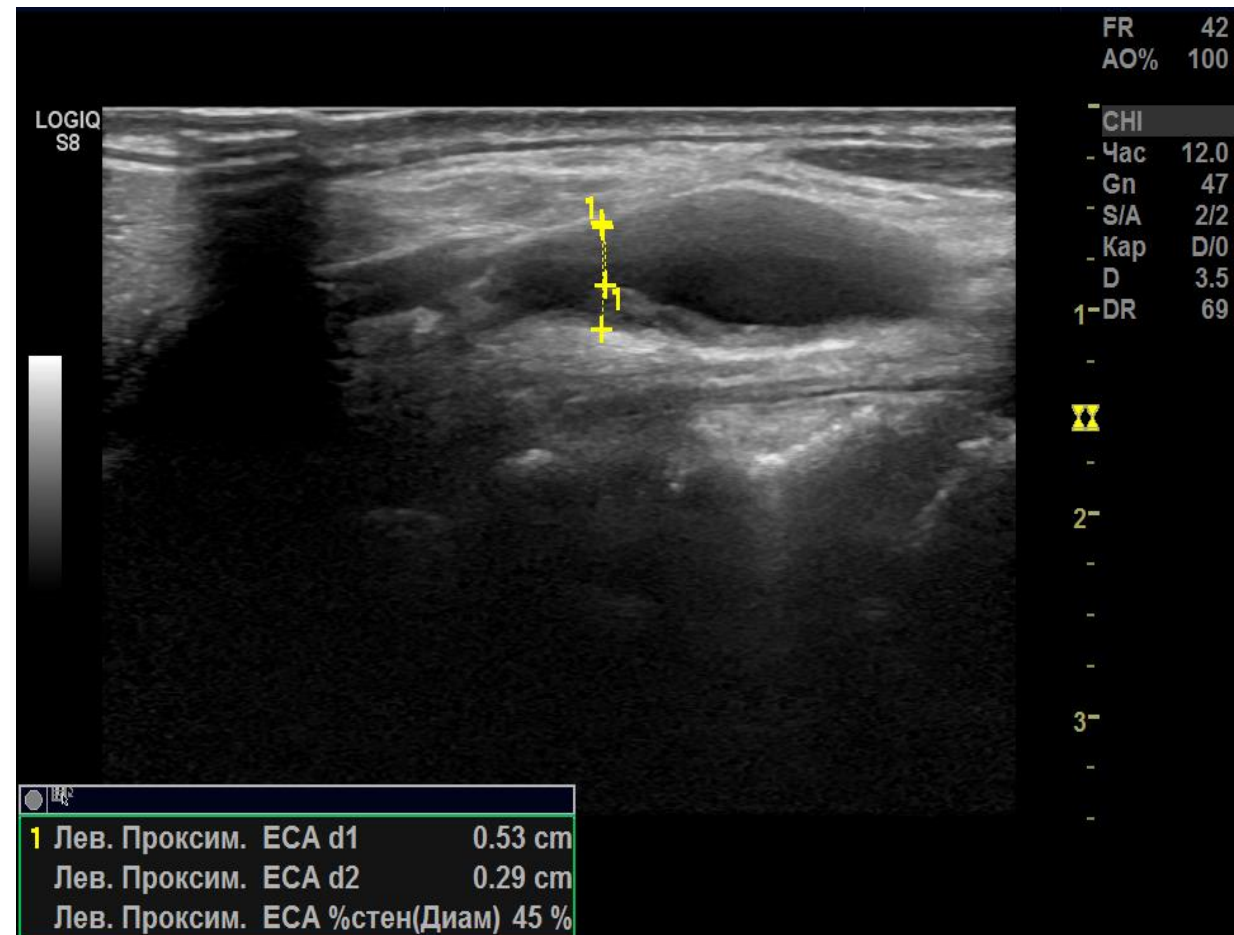
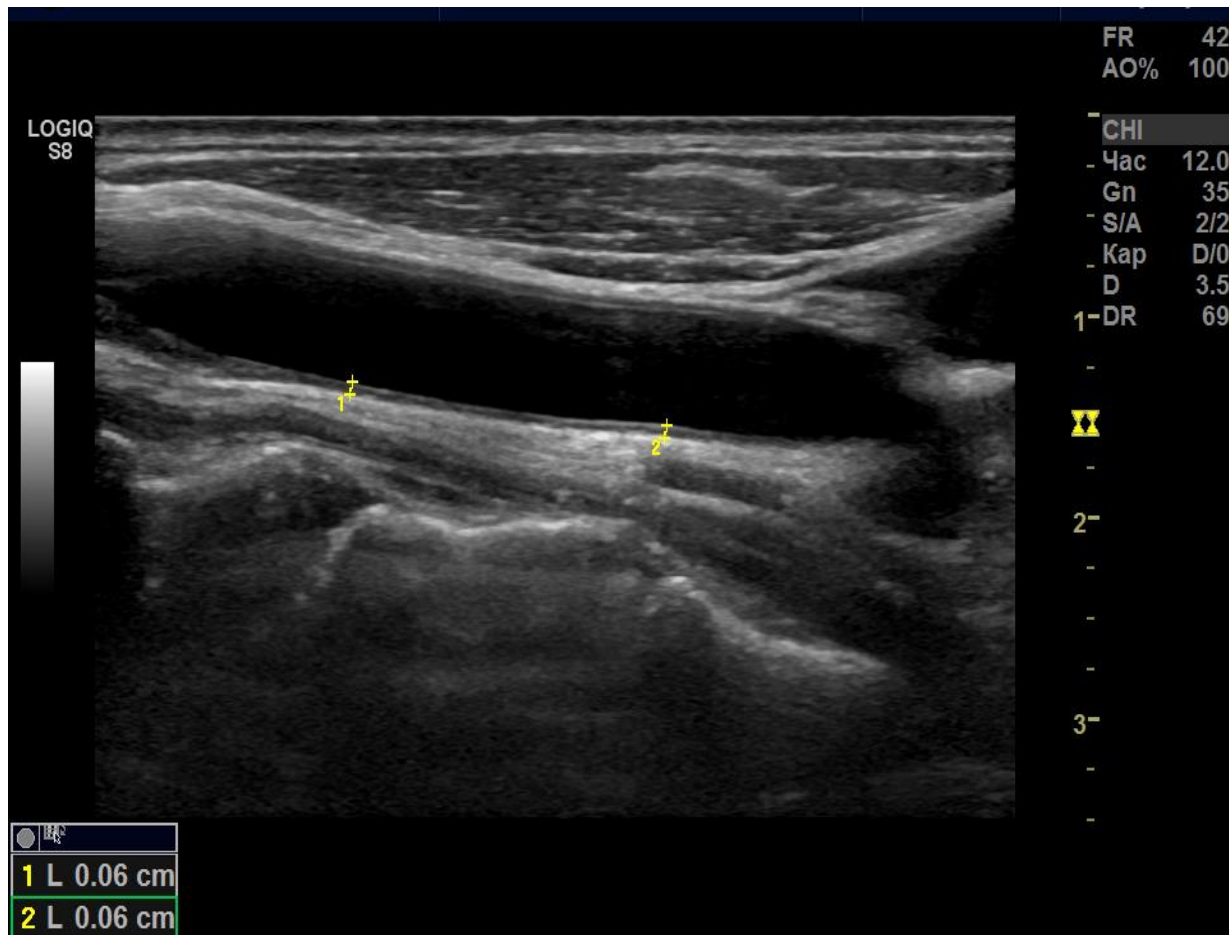
Диффузное утолщение КИМ



Атеросклеротическая бляшка во внутренней сонной артерии (стеноз 45%)



Нормальная толщина КИМ и АТБ в устье ВСА



Собственные данные

- Были проанализированы данные УЗ-скрининга на атеросклероз пациентов, направленных к кардиологу по разным причинам, но как правило у всех выявлялись те или иные нарушения липидного обмена разной степени выраженности.
- Все пациенты имели подавленную ВН на фоне эффективной АРВТ
- Для анализа были отобраны пациенты, возраст которых не превышал 45 лет.
- 174 человека, и средний возраст составил 38,3 года (28-45 лет).
- 107 (62%) мужчин и 67 женщин (38%) .
- Средний возраст мужчин 38,7 лет. Средний возраст женщин 37,9 лет.
- **Всего атеросклеротические изменения в сонных артериях были выявлены у 64 обследованных, что составило 37% от общего числа обследованных.**
- обратите внимание, более трети относительно молодых мужчин и женщин уже имели атеросклероз

По данным УЗ-скрининга на атеросклероз

	всего	женщины	мужчины
Количество пациентов	174 (100%)	67 (38%)	107 (62%)
Средний возраст	38,3 (28-45)	37,9 (28-45)	38,7 (29-45)
Пациенты без атеросклероза	110 (63%)	50 (45%)	60 (55%)
Пациенты с выявленным атеросклерозом	64 (<u>37%</u>)	17 (26%)	47 (<u>74%</u>)
Средний возраст без атеросклероза	37,3 (28-45)	37,0 (28-45)	37,6 (29-45)
Средний возраст с атеросклерозом	<u>39,3</u> (31-45)	38,8 (31-45)	39,8 (31-45)

Что дальше?

Тактику дальнейшего лечения пациента с ВИЧ-инфекцией у которого выявлены нарушения липидного обмена и/или атеросклеротические изменения определяет то, к какой категории СС риска мы отнесем данного пациента.

Выделяют 4 категории СС риска, рассчитанные с помощью различных шкал (например Фрамингемской, или SCORE или шкалы D:A:D специально созданной для пациентов с ВИЧ, которая учитывает длительность приема АРВТ и иммунный статус)



Search...

Tools & Standards Clinical risk scores

Welcome to the Risk Assessment Tool System (RATS). Please select the desired values from the list below.

General

EuroSida AIDS/Death risk score

Cardiovascular

- D:A:D (R) CVD 5 year risk score
- D:A:D (F) CVD 5 year risk score
- Framingham CVD 5 and 10 year risk score
- MI Number needed to harm

Kidney

- Estimated glomerular filtration rate
- Short chronic kidney disease risk score
- Full chronic kidney disease risk score

[Build form](#)

Категории СС риска

Категория риска	Параметры
Очень высокий риск	<ul style="list-style-type: none">*Выявленное ССЗ (ОИМ, ОКС, атеросклероз периферических артерий)<u>*Наличие стеноза артерии любой локализации более 50%.</u>*СД 2 типа с ПОМ (протеинурия) или в сочетании с одним из ФР (курение, АГ, ДЛП).*ХБП со снижением СКФ менее 30*10-летний риск фатального ССЗ по SCORE более 10%.
Высокий риск	<ul style="list-style-type: none">*Уровень одного из ФР заметно повышен (например ОХС более 8,0, или АД более 180 и 110 мм рт ст.<u>*Наличие стеноза любой локализации 20-49%</u>*Большинство пациентов с СД 2 типа.*Умеренная ХБП (СКФ 30-60 мл/мин)*10-летний риск фатального ССЗ по SCORE 5-10%
Умеренный (средний риск)	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE от 1 до 5%
Низкий риск	10-летний риск SCORE менее 1%

Для каждой категории СС риска определены оптимальные значения параметров липидного спектра

Что значит **оптимальные**?

Это такие параметры, при которых становится **невозможным** развитие и/или прогрессирование атеросклероза.

Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категорий риска

параметр	Умеренный и низкий риск ммоль/л	Высокий риск ммоль/л	Очень высокий риск ммоль/л
Общий холестерин	<5,0	<4,5	<4,0
ХС ЛПН	<3,0	<2,5(2,6)	≤1,5(1,8)
ХС ЛПВ	мужчины >1,0 ; женщины >1,2		
Тг	≤1,7		
Лп(а), мг/дл	<50		



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

РЕКОМЕНДАЦИИ

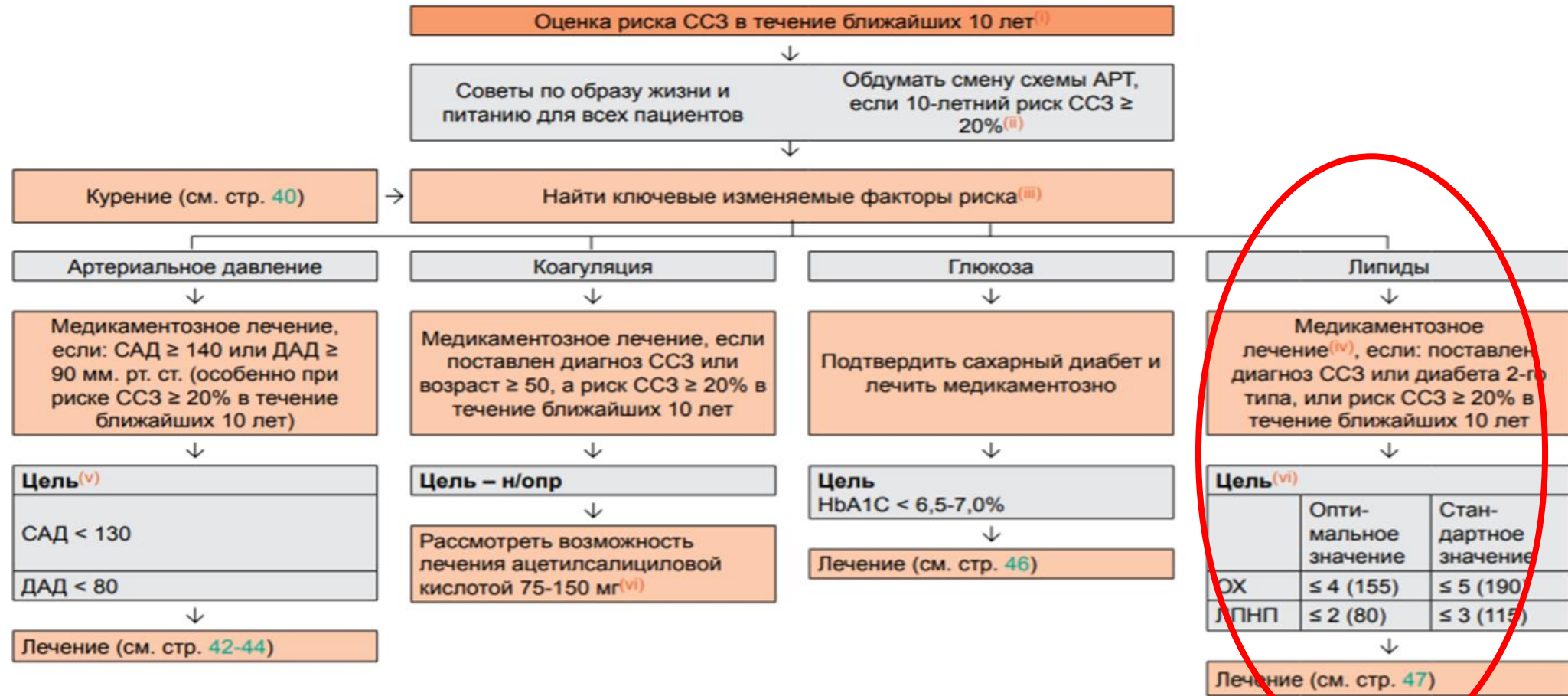
Версия 9.0

Октябрь 2017

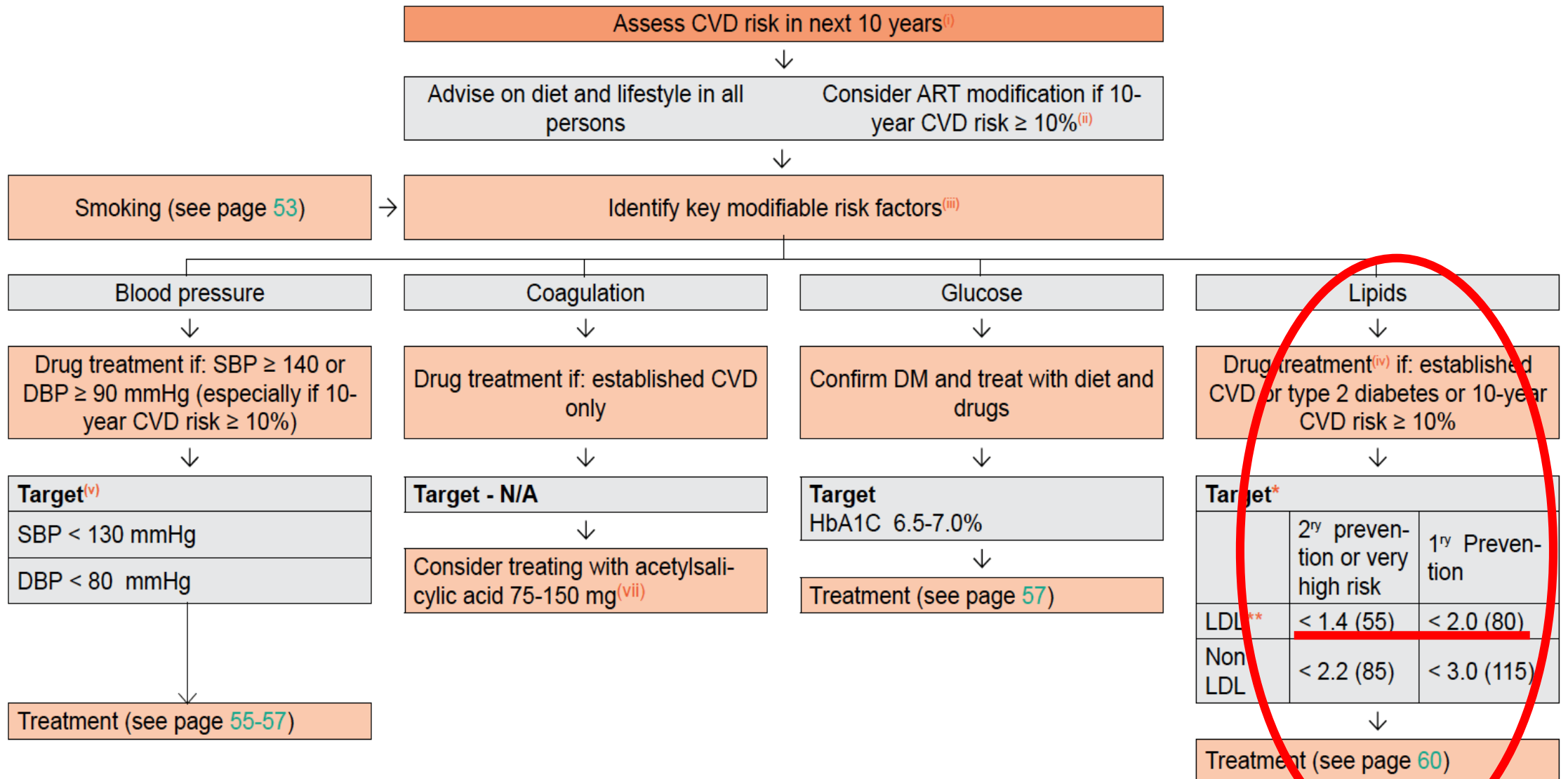
Русский

Профилактика ССЗ

Принципы: Интенсивность мер по профилактике ССЗ зависит от исходного риска ССЗ, который можно оценить⁽ⁱ⁾. Профилактические меры разнообразны по своему характеру и требуют участия соответствующих специалистов, особенно при высоком риске ССЗ, а для пациентов с ССЗ в анамнезе – обязательно.



В ноябре 2019 года Европейское клиническое общество по борьбе со СПИДом (EACS) выпустило обновленную версию руководства по применению антиретровирусной терапии. Версия 10.0



Дислипидемия

Принципы: При повышении уровня ЛПНП-холестерина увеличивается риск ССЗ, а при его снижении этот риск уменьшается (см. ниже таблицу, в которой представлены препараты, применяемые по этому показанию). Для холестерина ЛПВП, вероятно, имеет место обратная зависимость, но результаты исследований менее убедительны. Что касается зависимости риска ССЗ от увеличения уровня триглицеридов выше нормы, то она еще менее очевидна, поскольку никогда не было надлежащим образом показано, что сам по себе этот уровень дает возможность судить о риске ССЗ. Более того, клиническая эффективность лечения умеренной гипертриглицеридемии не очевидна; при очень высоких уровнях ТГ (> 10 ммоль/л или > 90 мг/дл) может повыситься риск панкреатита.

Снижение калорийности, увеличение уровня физической нагрузки, снижение веса и отказ от курения обычно способствуют коррекции уровня ЛПВП. Потребление рыбы, сокращение потребления калорий, насыщенных жиров и алкоголя понижает уровень триглицеридов. При отсутствии результата следует подумать о переходе на другую схему АРТ, а затем рассмотреть вопрос о назначении гиполипидемических препаратов; см. стр. 41. Статины следует назначать всем пациентам, у которых диагностировано сосудистое заболевание, в том числе пациентам с диабетом 2-го типа или высоким риском ССЗ, независимо от уровня липидов.

Препараты, используемые для снижения уровня ЛПНП-холестерина

Класс препаратов	Препарат	Доза	Побочные эффекты	Как применять статины вместе с АРТ	
				Прием с ИП/р	Прием с ННИОТ
Статин ^(i,ix)	аторвастатин ⁽ⁱⁱ⁾	10-80 мг 1р/сут	Симптомы со стороны ЖКТ, головная боль, бессонница, рабдомиолиз (редко) и токсический гепатит	Начать с малой дозировки ^(vi) (максимум: 40 мг)	Возможна более высокая дозировка ^(vi)
	флувастатин ⁽ⁱⁱ⁾	20-80 мг 1р/сут		Возможна более высокая дозировка ^(vi)	Возможна более высокая дозировка ^(vi)
	правастатин ⁽ⁱⁱ⁾	20-80 мг 1р/сут		Возможна более высокая дозировка ^(vi, vii)	Возможна более высокая дозировка ^(vi)
	розувастатин ⁽ⁱⁱ⁾	5-40 мг 1р/сут		Начать с малой дозировки ^(vi) (максимум: 20 мг)	Начать с малой дозировки ^(vi)
	симвастатин ⁽ⁱⁱ⁾	10-40 мг 1р/сут		Противопоказано	
Ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике ^(i, viii)	эзетимиб ⁽ⁱⁱ⁾	10 мг 1р/сут	Желудочно-кишечные симптомы	Нет известных лекарственных взаимодействий с АРТ	
Ингибитор PCSK9 ^(ix)	эволокумаб	140 мг 2 р/неделю или 420 мг 1 р/месяц	Ноль	Лекарственных взаимодействий не ожидается	

- i В качестве терапии первой линии предпочитают статины; различные статины имеют различную способность понижать уровень холестерина ЛПНП
- ii, iii, iv Целевые уровни холестерина ЛПНП: см. стр. 41. Пациентов, у

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЛП

- Статины (розувастатин, аторвастатин и питавастатин)
- Ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике (эзетемиб)
- Ингибиторы PCSK9 (класс моноклональных антител)

- Фибраты (фенофибрат)
- Омега-3 ЖК

Ингибиторы PCSK9 (иПКСК9)

- PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 — это особый фермент одной из задач которого является деградация рецепторов к липопротеинам низкой плотности на поверхности клеток печени.
- Новый класс препаратов – [Ингибиторы PCSK9 — это лекарства, которые защищают рецепторы ЛНП печени от деградации.](#) Относятся к классу моноклональных антител.
- На сегодня в России доступны 2 препарата: эволокумаб (Repatha) зарегистрирован в 2015 году и алирокумаб (Praluent) зарегистрирован в России в 2017 году.

Практические рекомендации

1. Оценку липидного спектра следует по возможности выполнить у **ВСЕХ** пациентов с ВИЧ-инфекцией, независимо от возраста
2. Если выявленная ДЛП обусловлена приемом АРВТ, особенно у пациента молодого возраста или у женщины репродуктивного возраста, если нет других ФР ССЗ, кроме ДЛП, и не выявлен субклинический атеросклероз, целесообразно рассмотреть возможность смены схемы АРВТ.
3. Назначение статинов показано всем пациентам с уровнем ЛНП более 4,5 ммоль/л, независимо от возраста и ФР. Абсолютным противопоказанием является только беременность.
4. Пациенты старше 40 лет, при наличии показаний (высокий и очень высокий риск ССО), должны получать статины, независимо от того, планируется ли смена схемы АРВТ. У данных пациентов коррекция схемы м.б. обусловлена только необходимостью высокодозовой терапии статинами и наличием риска межлекарственного взаимодействия.
5. Следует стремиться к достижению **целевого уровня ЛНП** менее 2,5 (2,0) ммоль/л у пациентов высокого и менее 1,5 (1,0) ммоль/л у пациентов очень высокого СС риска.

ВЫВОД

Внедрение в рутинную практику эффективных методов диагностики субклинического атеросклероза, позволит своевременно начинать лечение и приведет, в итоге, к увеличению продолжительности жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией.