«VIII Байкальский форум противодействия ВИЧ-инфекции. Актуальные вопросы 2020»
15 декабря 2020 г., Иркутск

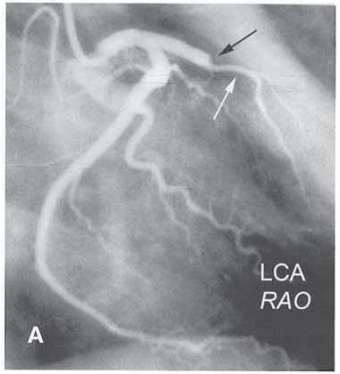
Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при ВИЧ-инфекции в эпоху современной АРВТ. Акцент на женщинах

Вадим Владимирович Рассохин

д.м.н., профессор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ПСПбГМУ им. академика И.П.Павлова

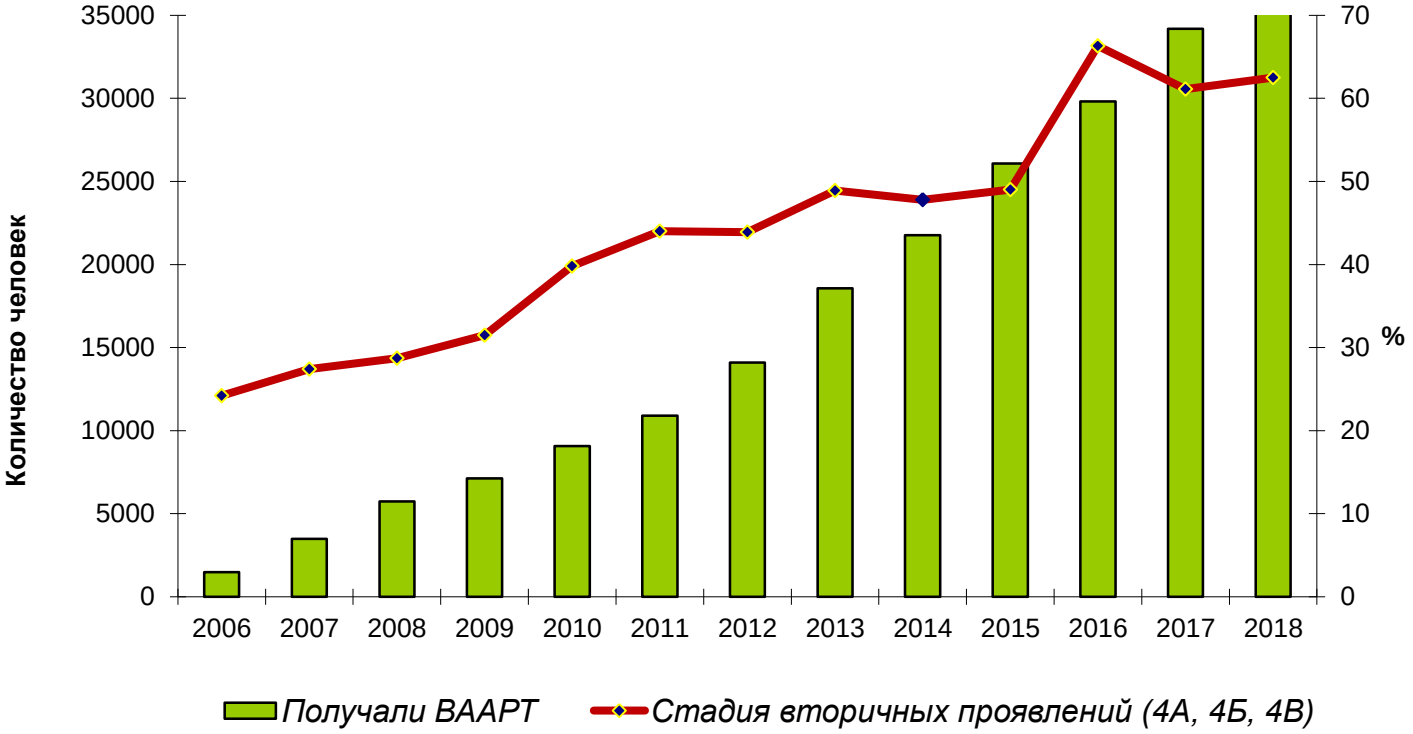
Основные вопросы для обсуждения

- Актуальность проблемы
  - ❖ ЛЖВ – группа повышенного риска развития ССЗ
  - ❖ АРВТ и ССЗ
- Причины повышенного риска развития ССЗ у ЛЖВ
- Основные клинические варианты поражения ССЗ при ВИЧ-инфекции (инфекционно-воспалительные, ИБС, ИМ, ИИ и ГИ)
- Какие меры необходимо принимать
  - ❖ Оценки рисков
  - ❖ ССЗ у женщин с ВИЧ
- Подведение итогов. Заключение



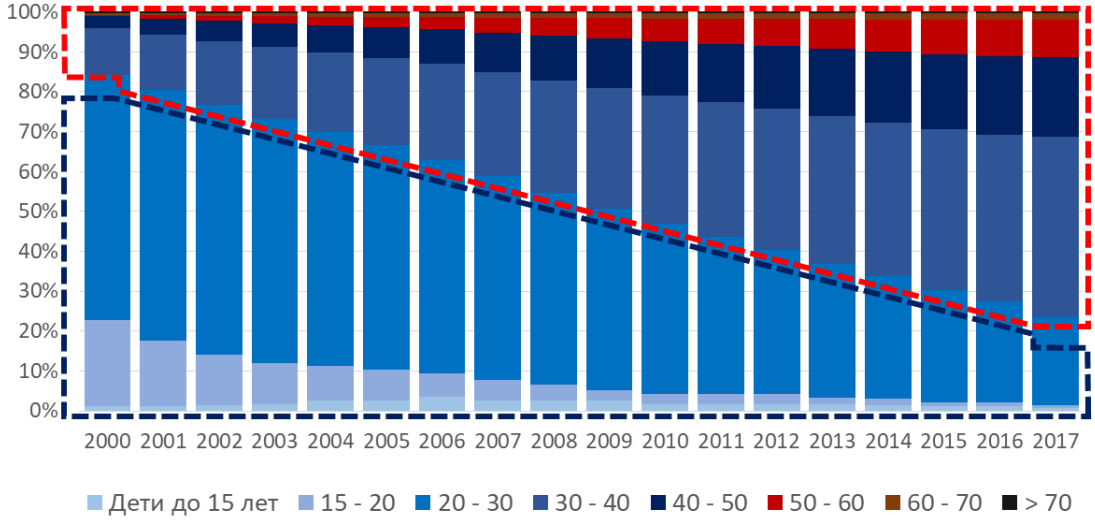
Adapted from: http://www.cardio-education.com/jpg

Количество ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших АРВТ, и удельный вес пациентов с тяжелыми стадиями заболевания в СЗФО, 2006-2018 гг.



Аналитический обзор: «ВИЧ-инфекция и коморбидные заболевания в СЗФО», 2018

За 17 лет ЛЖВ в РФ стали старше



Снижение количества и доли новых случаев ВИЧ среди молодежи

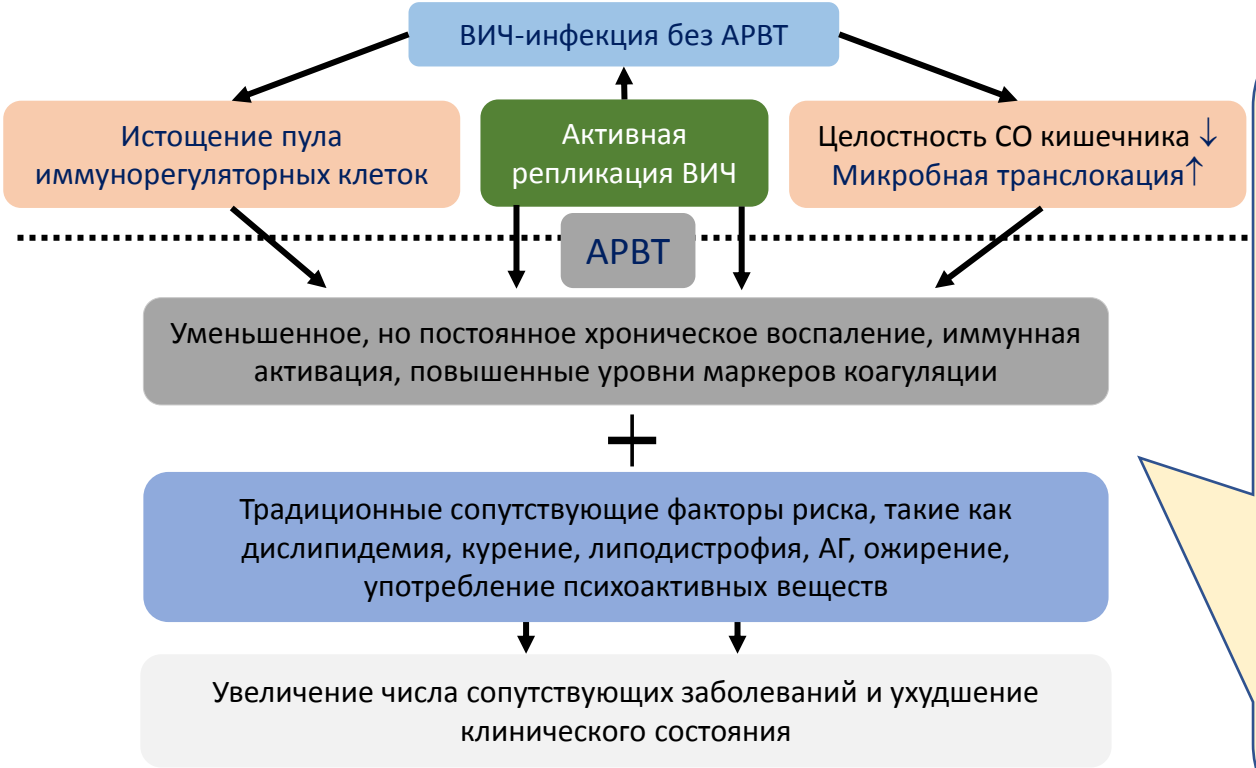
Увеличение возраста на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции

год **2001** **2017**

Выявлено ЛЖВ в возрасте 15-29 лет – 87,1% **Выявлено ЛЖВ в возрасте ≥ 30 лет – 78,7%**

Покровский В.В. и соавт. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень. №43. Москва, 2018

Хроническое системное воспаление ассоциировано с увеличением риска развития сопутствующих заболеваний у пациентов с ВИЧ



- Несмотря на эффективную АРВТ, многие, если не большинство ВИЧ-инфицированных взрослых имеют признаки стойкого воспаления и иммунной дисфункции
- Основные причины воспаления включают: *продолжающуюся выработку ВИЧ, высокий уровень других сопутствующих патогенов, необратимое повреждение иммунорегуляторной системы и транслокацию микробных продуктов через поврежденные поверхности слизистой оболочки*
- Эта воспалительная среда вызывает повреждение органов и систем через несколько потенциальных патофизиологических путей

Deeks SG. Annu Rev Med. 2011;62:141-155.
Deeks SG, et al. Lancet 2013

Прогнозируемая распространенность сопутствующих заболеваний (СЗ), 2010-2030 гг.

- *Прогноз численности пациентов с ВИЧ и СЗ*

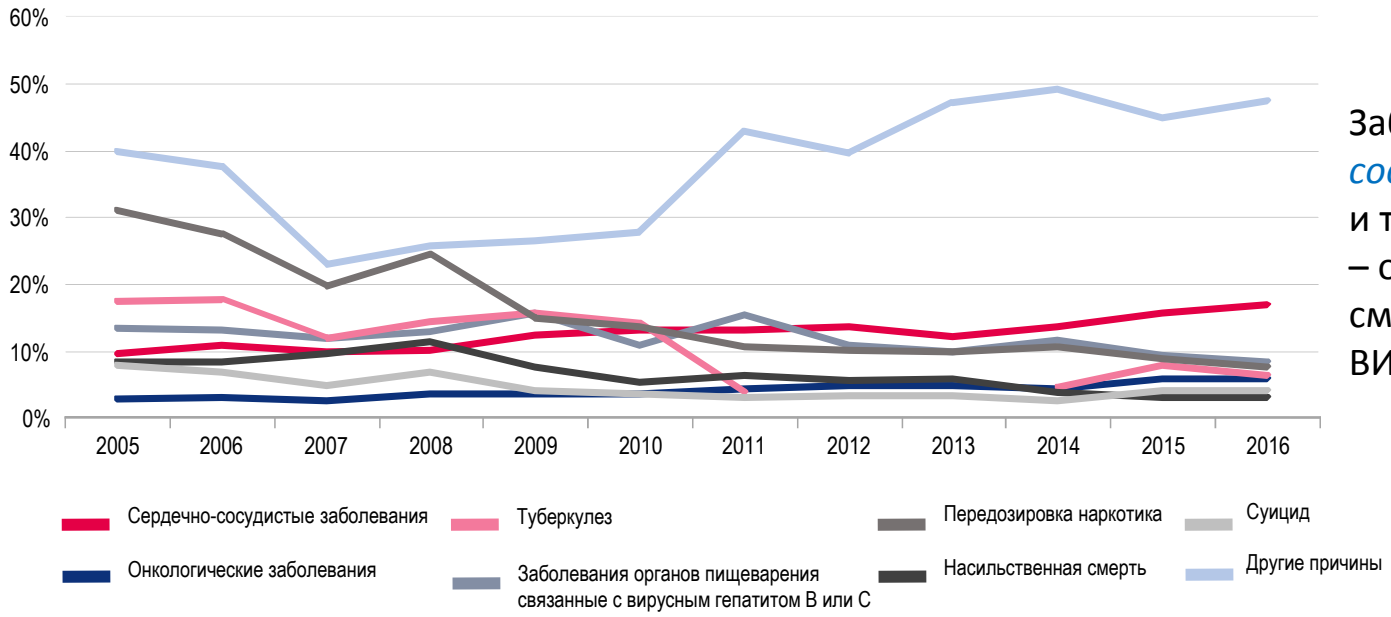
	2010	2030
≥1 СЗ	29%	84%
≥3 СЗ	0.3%	28%
С сопутствующими препаратами	13%	54%
С ≥3 сопутствующих препаратов	5%	20%

78% ССЗ, 17% СД, 17% ЗНО

- Увеличивается количество СЗ на пациента в зависимости от возраста
  - Заметное увеличение случаев диагностики: АГ, стенокардии, ОИМ, заболеваний печени, почечной недостаточности и ЗНО. Когортное исследование ВИЧ и СЗ в Нидерландах (N=452 ВИЧ- и 489 ВИЧ+ участников)
- Заболевания сосудов и сердца у ЛЖВ:
  - Наиболее часто выявляются, и также часто пропускаются
  - У ЛЖВ старшего возраста больше СЗ (в первую очередь ИБС, ИМ, АГ, СД 2, ХОБЛ), чем у аналогичных групп контроля без ВИЧ
  - Распространенность выше, чем у контрольных групп того же возраста или стиля жизни
  - Множественные СЗ чаще встречаются у более молодых участников по сравнению с контрольной группой
  - Наиболее частые сопутствующие заболевания, которые остаются без внимания (DC Cohort): АГ – 38%, СД 2 типа – 40%, Дислипидемия (искл. дислипидемия ЛПВП) – 56%
- Распространена полипрагмазия с увеличенным риском побочных эффектов
- Значительные показатели заболеваемости и смертности
- Заметное влияние на качество жизни
- Соблюдение рекомендаций по профилактике и лечению неудовлетворительное

1. Clin Infect Dis. 2014 Dec 15;59(12):1787-97, 2. Smit M et al. Lancet Infect Dis 2015;15:e810-18.; 3. Levy 7th international Workshop on HIV and Aging 26-27 Sept 2016;

Распределение умерших ЛЖВ от причин, не связанных с ВИЧ-инфекцией, в России, 2005-2016 гг.



Заболевания *сердечно-сосудистой системы*, ЗНО и тяжелые болезни печени – основные причины смерти ЛЖВ, не связанных с ВИЧ-инфекцией

1. Н.Н.Ладная, Федеральный научно-методологический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУНЦНИИ Эпидемологии Роспотребнадзора.
2. Farahani et al. Int J STD AIDS. 2017 Jun;28(7):636-650.

Взгляд эксперта:

Различия в простоте и точности методов скрининга коморбидности

Тип коморбидности	Метод скрининга	Возможность прогнозирования клинической проблемы
Почки	Б/х анализ крови и мочи	Очень точно
Кости	DEXA ± шкала FRAX	Не очень точно
Сердце и сосуды	**Фрамингемская шкала**	**Не точно**
ЗНО	Ограничено (рак анального канала, молочной железы, шейки матки, толстой кишки)	В лучшем случае, ранняя диагностика
НКР	Нет (психометрические тесты?)	Требует дополнительной диагностики

Примечания: DEXA (Dual-energy X-ray absorptiometry), двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – денситометрия; шкала FRAX (fracture risk assessment tool), шкала, определяющая 10-летний риск переломов вследствие остеопороза; ЗНО, злокачественные новообразования; НКР, нейрокогнитивные расстройства,

Рекомендации EACS по скринингу СЗ

Screening	Diagnosis	Pre-ART	Follow-up
Hematology			
▪ Full blood count	+	+	3-12 mos
▪ Hemoglobinopathies	+		
▪ G6PD	+		
▪ Serum glucose	+	+	Annual
BMI	+	+	Annual
Cardiovascular disease			
▪ Risk assessment	+	+	2 yrs
▪ Electrocardiogram	+	+/-	As indicated
▪ Blood pressure	+	+	Annual
▪ TC, HDL-C, LDL-C, TG	+	+	Annual
Pulmonary disease			
▪ Symptoms/risk factors	+	+	Annual
▪ Spirometry			As indicated
Renal disease			
▪ Risk assessment	+	+	Annual
▪ eGFR (CKD-EPI)	+	+	3-12 mos
▪ Urine dipstick analysis	+	+	Annual

Screening	Diagnosis	Pre-ART	Follow-up
Liver disease			
▪ Risk assessment	+	+	Annual
▪ ALT/AST, ALP, bilirubin	+	+	3-12 mos 12 mos
▪ Fibrosis staging*			6 mos
▪ Hepatic ultrasound†			
Bone disease			
▪ Risk assessment	+	+	2 yrs
▪ Calcium, PO_4, ALP	+	+	6-12 mos
▪ Vitamin D	+		As indicated
Cognitive impairment	+	+	As indicated
Depression	+	+	As indicated
Cancer			
▪ Mammography‡			1-3 yrs
▪ Cervical PAP, cytology§			1-3 yrs 1-3 yrs
▪ Rectal exam, anoscopy			

Slide credit: clinicaloptions.com

Взгляд эксперта: Сопутствующие заболевания влияют на выбор АРВТ первой линии

- Рекомендации могут отличаться в зависимости от клиренса креатинина, eGFR, МПК, риска ССЗ, уровня липидов, статуса по HBsAg, наличия заболеваний печени

DHHS[1]	IAS-USA[2]	EACS[3]	WHO[4]
BIC/FTC/TAF	BIC/FTC/TAF	BIC/FTC/TAF	DTG + (3TC or FTC) + TDF
DTG/ABC/3TC*	DTG/ABC/3TC*	DTG/ABC/3TC*	
DTG + FTC/(TAF or TDF)	DTG + FTC/TAF	DTG + FTC/(TAF or TDF)	
RAL + FTC/(TAF or TDF)		RAL + FTC/(TAF or TDF)	
		DRV/(COBI or RTV) + FTC/(TAF or TDF)	
		RPV/FTC/(TAF or TDF)	

*Если HLA-B*5701 отрицат.

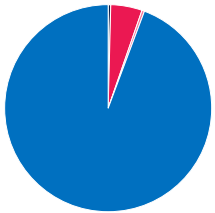
1. DHHS Guidelines. October 2018. 2. Saag. JAMA. 2018;320:379. 3. EACS Guidelines. October 2019. 4. WHO Policy Brief. July 2019.

Slide credit: clinicaloptions.com

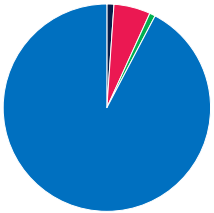
Профиль лекарственных взаимодействий АРВП

Бустированные ИП

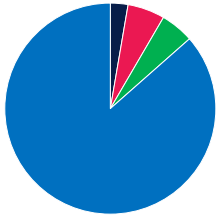
Ингибиторы интегразы



Ралтегравир



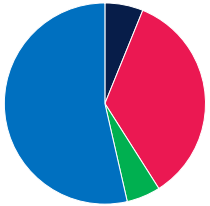
Долутегравир



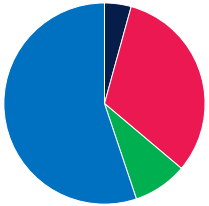
Биктегравир

≈ 750 препаратов для лечения сопутствующих заболеваний

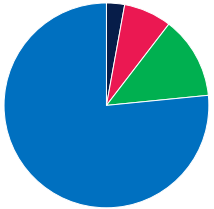
НННОТы



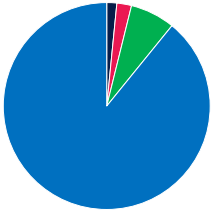
Эфавиренз



Этравирин



Рилпивирин



Доравирин

- Клинически значимое взаимодействие
- Клинически незначимое взаимодействие
- Нет взаимодействия
- Совместное применение запрещено

www.hiv-druginteractions.org

Saye Khoo. An update on drug-drug interaction: New ART and new co-medications https://az659834.vo.msecnd.net/eventsairaueprod/production-ashm-public/88351b62420f403cba99f1d40e4bb32e

Взгляд эксперта:

Профиль токсичности некоторых АРВ-препаратов может негативно влиять на сопутствующие заболевания

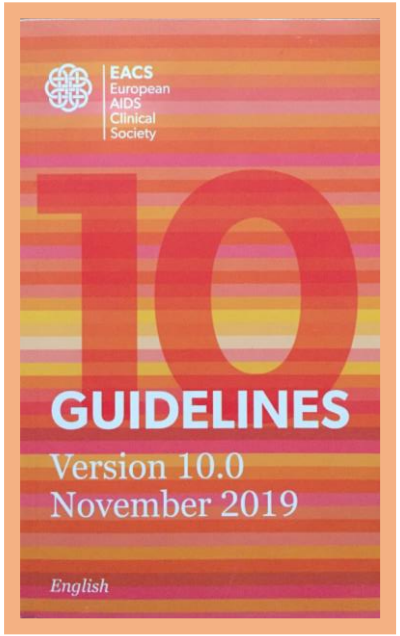
Класс	Препарат	Селективные нежелательные явления
НИОТ	ABC	Ишемическая болезнь сердца
	TDF	↓ МПК, остеомаляция, ↑ риск переломов, ↓ eGFR, синдром Фанкони
ННИОТ	EFV	Депрессия, расстройства сна, головные боли, суицидальные мысли
ИП	ATV	↓ eGFR, нефролитиаз
	DRV	Ишемическая болезнь сердца, нефролитиаз
	LPV	Ишемическая болезнь сердца, ↓ eGFR

EACS Guidelines. October 2019.

Slide credit: clinicaloptions.com

EACS. GUIDELINES, Version 10.0. November, 2019

Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных людей (Часть IV)



Самый большой раздел ~ 90 страниц

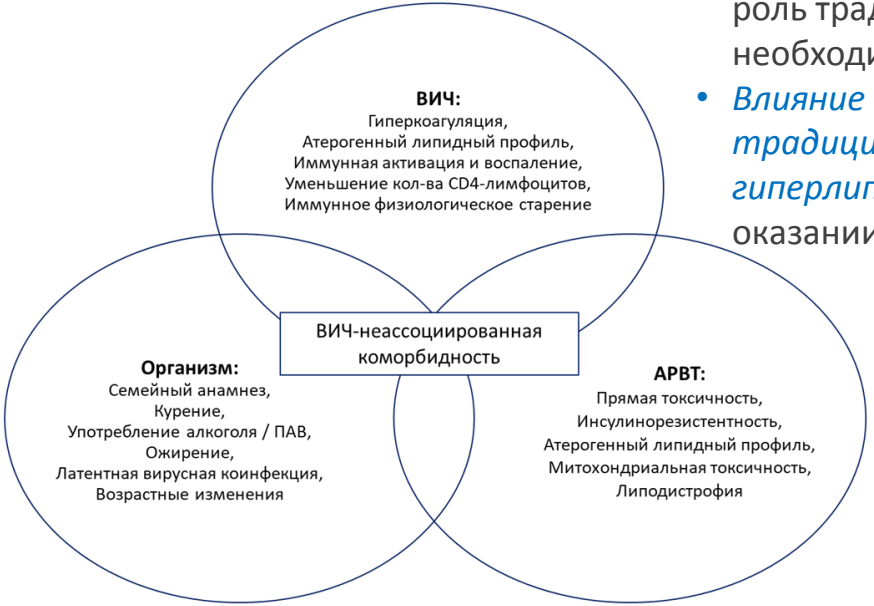
Много новых разделов, редакция прежних

(скрининг, ***заболевания ССС***, почек, костей, легких, онкологические заболевания).

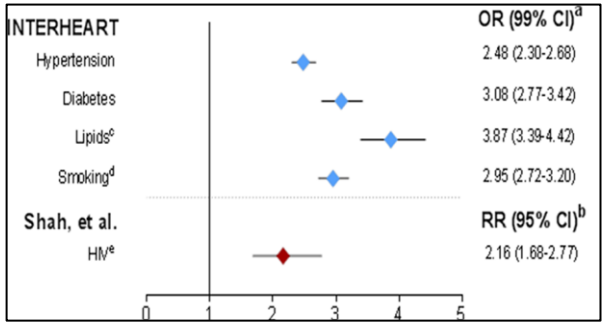
Сексуальные расстройства, лекарственные взаимодействия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ), фармакотерапия пожилых, трансплантация органов и др.

EACS Guidelines. October 2019.

Риск развития ССЗ при ВИЧ-инфекции повышен в 1,5-2 раза



- Повышенный риск ССЗ связан с множеством факторов. Высока роль традиционных факторов риска в развитии ССЗ при ВИЧ; необходимо учитывать влияние нетрадиционных факторов
- *Влияние ВИЧ на риск развития ССЗ сопоставимо с традиционными факторами риска, включая АГ, СД и гиперлипидемию* (роль воспаления и других факторов ВИЧ в ССЗ, оказании помощи ЛЖВ)

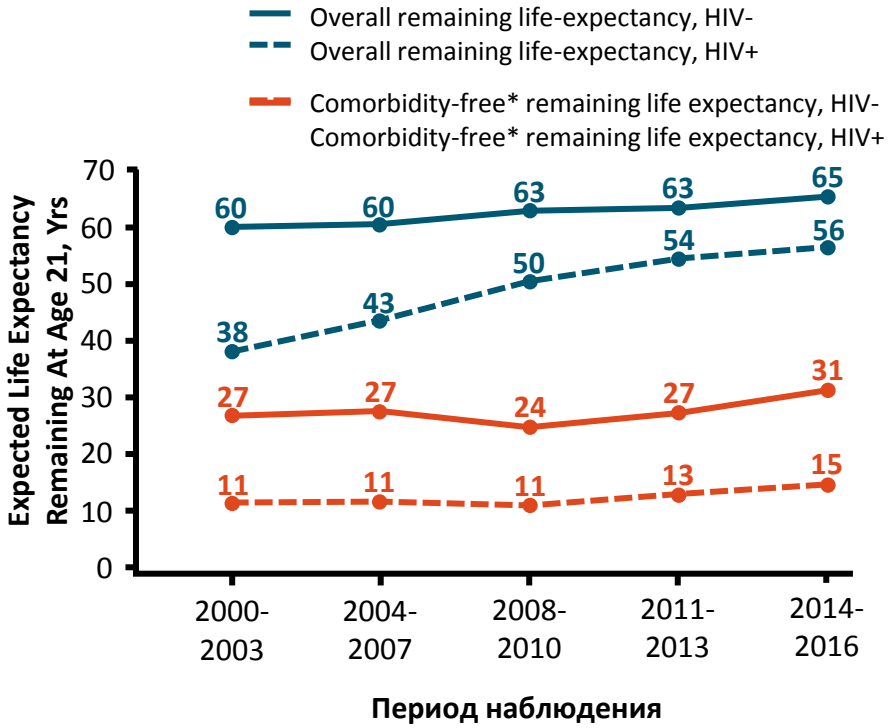


- Повышен риск: Инфаркт миокарда, Ишемический инсульт, Сердечная недостаточность, Легочная гипертония, Венозный тромбоз

Взаимодействие между факторами: Традиционными; Специфичными для ВИЧ (Иммунная активация / Воспаление); АРВТ-вызванная токсичность; Поведенческие (вкл. курение); Характер / полнота / доступность помощи

Адаптировано: Önen and Overton. Current Aging Science 2011. 4: 33-41.; Hsue and Waters. Circulation. 2018;38: 1113-1115.

Ожидаемая продолжительность жизни без коморбидности у ЛЖВ



- ЛЖВ, которые начинают АРТ с числом CD4-лимфоцитов ≥ 500 клеток/мкл, имеют такую же продолжительность жизни, как и люди без ВИЧ
  - Увеличивается средняя продолжительность жизни без сопутствующих заболеваний при ЗНО и ССЗ, но не при СД, заболеваниях почек или легких

*Comorbidities included: chronic liver disease, chronic kidney disease, chronic lung disease, diabetes mellitus, cancer, and CVD.

Marcus. CROI 2020. Abstr 151.

Классификация сердечно-сосудистых заболеваний. Основные положения

1. Заболевания сосудов и сердца:

А. Связь с инфекционным агентом

- Неинфекционные
- Инфекционные

Б. Связь с системным атеросклерозом:

- Атеросклеротические
- Другие (постинфекционные, иммуновоспалительные,аутоиммунные, дегенеративные, опухолевые, посттравматические и др.)

В. Связь с основным процессом

- Первичные
- Вторичные

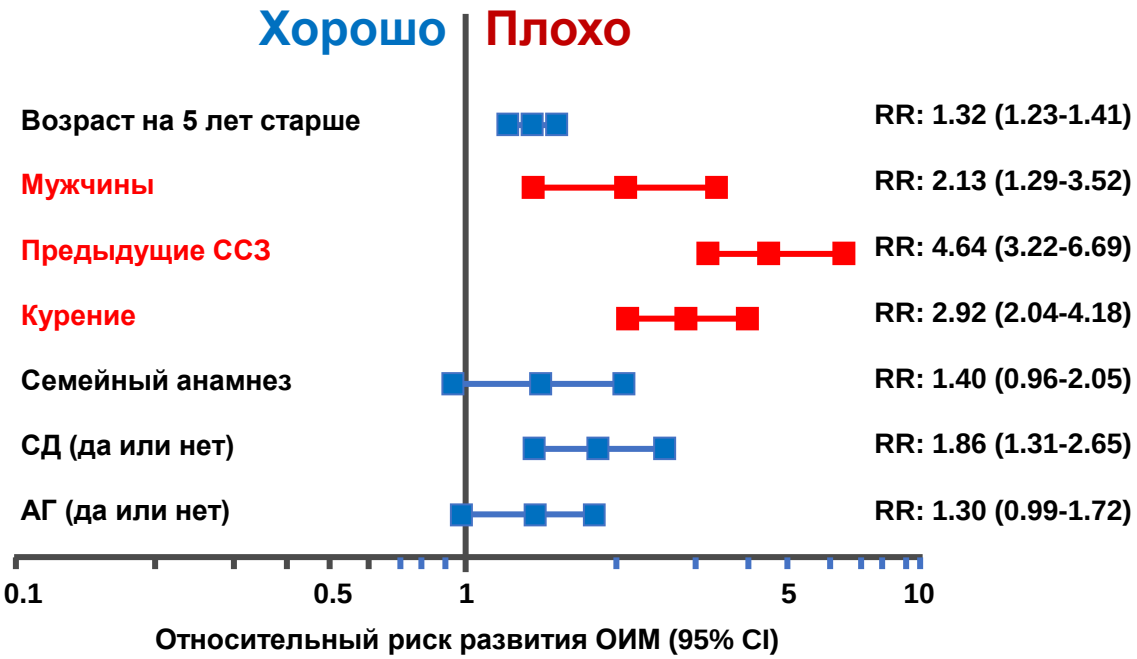
2. Основные виды ССЗ

2.1 Артериальная гипертония
2.2 Ишемическая болезнь сердца
2.3 Цереброваскулярные заболевания
2.4 Нарушения ритма и проводимости сердца
2.5 Кардиомиопатии
2.6 Пороки сердца
  2.6.1 Врожденные пороки сердца
  2.6.2 Приобретенные пороки сердца
2.7 Сердечная недостаточность
2.8 Инфекционный эндокардит
2.9 Миокардиты
2.10 Перикардиты
2.11 Опухоли сердца
2.12 Травма сердца
2.13 Болезни аорты
2.14 Болезни периферических сосудов
2.15 Легочная гипертензия
2.16 Венозные тромбоэмболические осложнения

Варианты заболеваний сердца и сосудов при ВИЧ-инфекции

1. **Воспалительные заболевания сердца** (*миокардит* - Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzi; *перикардит* - mycobacteria, Kaposi sarcoma; Marantic endocarditis – *асептический тромботический, кахектический эндокардит*)
2. **Клапанные пороки**
3. **Артериальная гипертензия** (*эссенциальная, симптоматическая*)
4. **Ишемическая болезнь сердца** *(системный атеросклероз, ИБС, ОИМ, ИИ)*
5. **Кардиомиопатии** *(дилатационная, левожелудочковая дисфункция)*
6. **Нарушение ритма и проводимости** *(**Исследование D:A:D:** у 57% пациентов с ВИЧ-инфекцией без симптомов ССЗ имеются изменения на ЭКГ: суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, неспецифические изменения сегмента ST –)*

Традиционные факторы риска для развития ОИМ



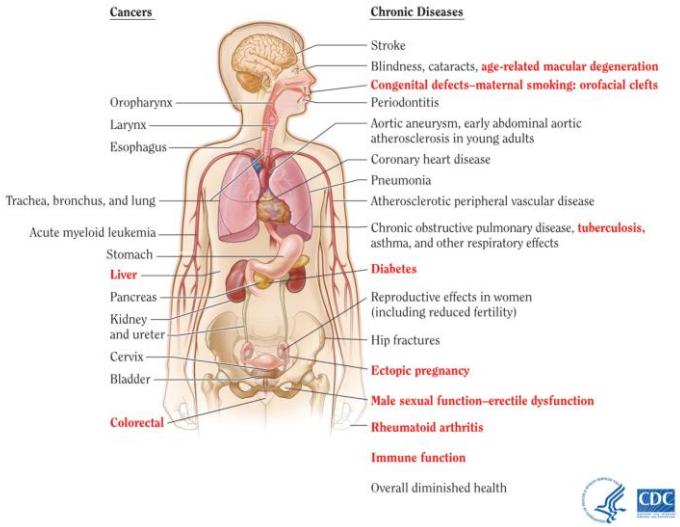
В большой базе данных по состоянию здоровья ЛЖВ имеются многочисленные сведения о повышенном риске развития ССЗ, особенно ОИМ, сердечной недостаточности и инсульта.
По мере старения населения, живущего с ВИЧ, необходимо разрабатывать конкретные меры по укреплению сердечно-сосудистой системы и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Мультивариантная модель Пуассона с учетом возраста, пола, ИМТ, ВИЧ, расы, календарных лет, семейного анамнеза по ССЗ, курения, предыдущих случаев ССЗ, ТГ, ОХ, ЛПНП, АГ, СД

Alvaro Alonso; A. Elise Barnes; Jodie L. Guest; Amit Shah; Iris Yuefan Shao; Vincent Marconi. HIV Infection and Incidence of Cardiovascular Diseases: An Analysis of a Large Healthcare Database. J Am Heart Assoc. 2019;8:e012241. DOI: 10.1161/JAHA.119.012241.

Мнение эксперта: Повышенная распространенность курения среди ЛЖВ. Последствия курения табака для здоровья выходят за рамки ССЗ

Распространенность курения среди ЛЖВ в 2-3 раза выше, чем в общей популяции [1-4]



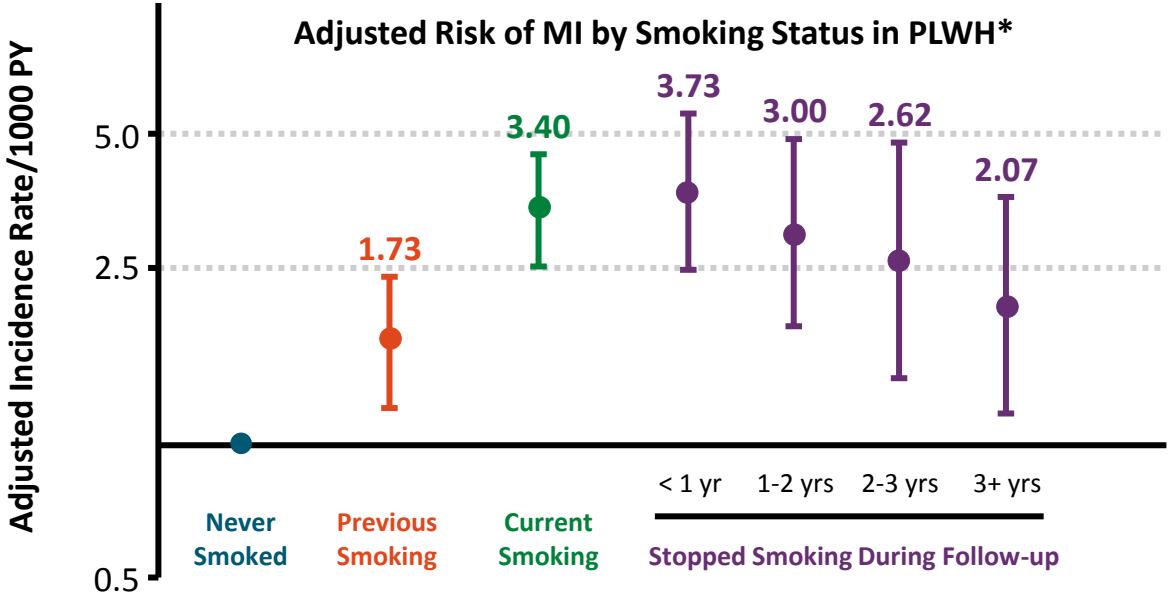
Причины для этого[2-4]:

- ↑ тревога и другие психические заболевания
- ↑ употребление алкоголя и наркотиков
- ↑ социальные и демографические факторы
- ↑ рискованное поведение и импульсивность
- Ложное восприятие рисков, связанных с курением
- ***Отказ от курения остается низким приоритетом в системе оказания медико-социальной помощи ЛЖВ***

1. Giles. AIDS Res Ther. 2018;15:26. 2. Fuster. HIV Med. 2009;10:614.

Исследование D:A:D: Прекращение курения снижает риск развития ИМ

- Данные из когорты D:A:D показывают, что отказ от курения снижает риск ИМ.
- По мере удлинения периода отказа от курения с менее чем 1 года до более чем 3 лет риск развития ИМ продолжает снижаться.



*Adjusted for age, sex, cohort, yr, family history of CVD, diabetes, time updated lipid measurements, and systolic blood pressure.

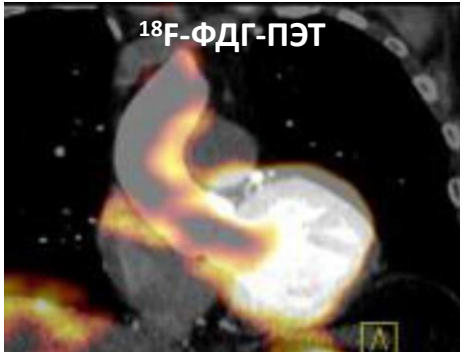
Petoumenos. HIV Med. 2011;12:412.

ЛЖВ имеют дополнительные факторы риска ССЗ, не учитываемые традиционными шкалами

Остаточная репликация ВИЧ **Микробная транслокация** **Иммунодефицит**

Активация Т-клеток

Активация моноцитов

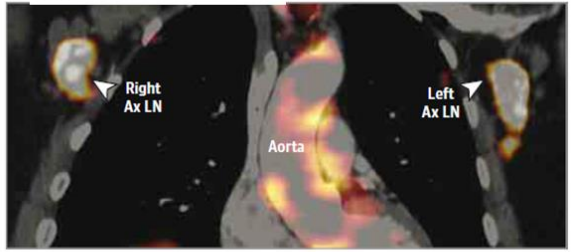


↑ высокий риск (некальцифированной) бляжки **↑ воспаления стенки артерии**

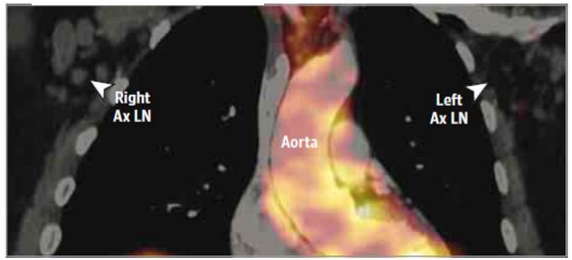
1. Zanni et. Al., JAMA Cardiol, 2016
2. Subramanian et. al., JAMA, 2012

Воспаление в стенках артерий без непосредственного влияния ВИЧ (ПЭТ/КТ)[1]

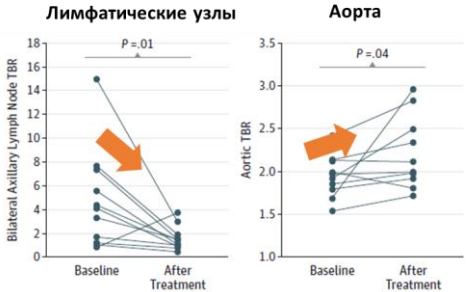
A До начала АРВТ



B Во время АРВТ

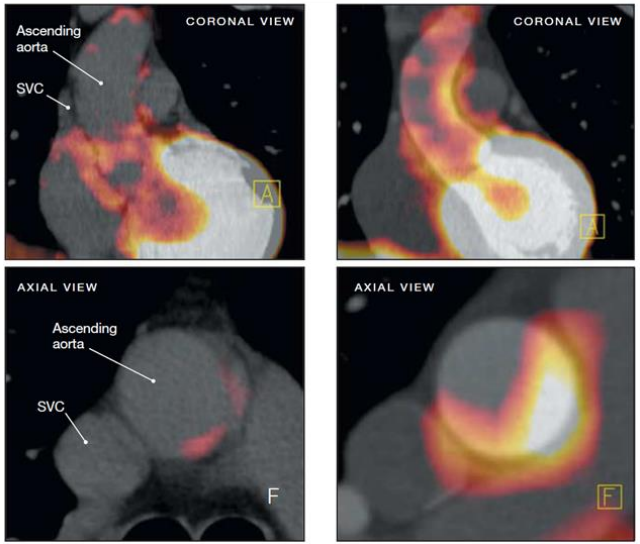


Воспаление



Нарастание воспаления в стенках артерий при ВИЧ-инфекции[2]

ВИЧ- **ВИЧ+**



Воспаление аорты, связанное с повышением уровня **↑sCD163** (активация моноцитов)

1. Zanni et. Al., JAMA Cardiol, 2016
2. Subramanian et. al., JAMA, 2012

ВИЧ, заболевания коронарных и мозговых сосудов

- Заболеваемость относительно низка, но выше, чем у людей без ВИЧ, соответствующих по возрасту и полу
- Результаты исследований показывают нарастание частоты встречаемости субклинических форм атеросклероза (например, увеличение толщины КИМ сонных артерий) и клинических острых состояний (в том числе, острый инфаркт миокарда, ишемический и геморрагический инсульт)
- ВИЧ-инфекция связана с повышением концентрации растворимых и клеточных маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункцией и измененной коагуляцией, которые способствуют ССЗ

ВИЧ и заболевания коронарных сосудов

- Роль ВИЧ, АРВТ и традиционных факторов риска в увеличении риска развития ССЗ в этой популяции, до сих пор изучаются. Тем не менее:
- ➢Применение препаратов из группы ИП связано с более высоким риском ИБС; данные об использовании абакавира противоречивы
- ➢Прерывистая АРВТ ассоциирована с высоким риском развития ИБС
- ➢Влияет высокая распространенность традиционных факторов риска (курение, алкоголь, плохое питание и др.)

Инфаркты миокарда и ВИЧ

Универсальное определение ИМ:

Первичные ИМ (Тип 1 'традиционный' ИМ вследствие атеросклероза)

Разрыв атеросклеротической бляшки с тромбозом

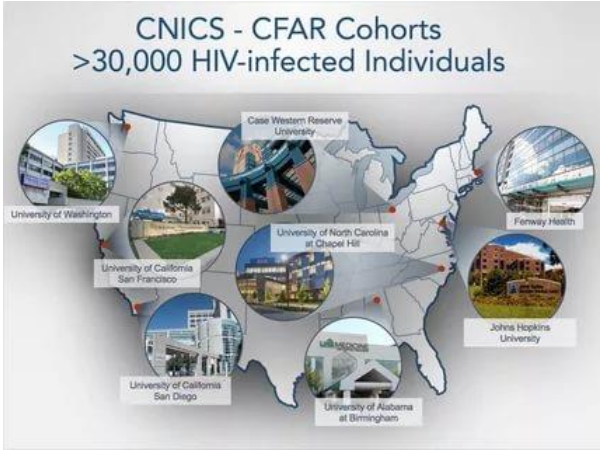
Вторичные ИМ (Тип 2 – несоответствие доставки запросу)

Вазоспазм

Вторичные ИМ чаще развиваются у пациентов с ВИЧ в возрасте до 50 лет

*Crane et al. *Am J Epidemiol* Apr 15 2014

CNICS
CFAR Network Of
Integrated Clinical Systems



На основе существующих традиционных протоколов для ИМ для облегчения сравнения с неинфицированными ВИЧ группами населения разработан 2-х шаговый протокол для диагностики ИМ при ВИЧ-инфекции (CNICS)

1 этап – Сбор информации:

- Клинические ситуации**,** потенциальные ИМ, идентифицируемые централизованно, включая постановку диагноза, определение маркеров повреждения миокарда (тропонин, КФК, ЛДГ), лечебные и диагностические инвазивные процедуры (КГ, АКШ).
- Централизованный анализ собранной деперсонализированной информации: выписки из мед. карт, ЭКГ, процедуры, данные лабораторного обследования
- Анализ проводимой АРВТ

2 этап – Принятие решения (централизованное):

- 2 рецензента на клинический случай, 3-й – если есть расхождения
- Ввод стандартизированных данных, необходимых для определения ИМ, в разработанное *веб*-приложение, позволяющее применять несколько операционных подходов для определения ИМ
- Исключение клинических случаев, которые, скорее всего, были ложно положительными, а не истинными ИМ: чаще всего изолированные повышения тропонина (ложно положительные значения тропонина при почечной недостаточности, перикардите).
- Окончательное определение типа ИМ (вероятного или определенного исхода): 1 и 2 тип, и определение основных причин для каждого ИМ 2 типа

Причины ИМ 2 типа - *Инфаркта коморбидных состояний*

Crane et al., JAMA Cardiology, 2017

CNICS
CFAR Network Of Integrated Clinical Systems

Клинические и демографические особенности ЛЖВ с ИМ 1 и 2 типа

Характеристика		ИМ 1 типа		ИМ 2 типа		P value
		N=362	56%	N=288	44%	
Пол	Male	293	81%	207	72%	0.006
	Female	69	19%	81	28%	
Возраст	<40	32	9%	47	16%	0.01
	40-49	152	42%	106	37%	
	50-59	125	35%	99	34%	
	60-69	43	12%	22	8%	
	≥70	10	3%	14	5%	
Раса	White	171	47%	65	23%	<0.001
	African-American	156	43%	202	70%	
	Hispanic	19	5%	14	5%	
	Other/unknown	16	4%	7	2%	
Фактор риска инфицирования ВИЧ	Heterosexual	101	28%	93	32%	<0.001
	MSM	166	46%	75	26%	
	IDU	78	22%	107	37%	
	Other/unknown	17	5%	13	5%	
CD4 (ближайший результат), кл/мкл	0-200	96	27%	130	45%	<0.001
	201-350	71	20%	56	19%	
	>350	194	54%	102	35%	
CD4 (при диагностике ВИЧ), кл/мкл	0-200	215	60%	201	70%	0.03
	201-350	77	21%	47	16%	
	>350	69	19%	40	14%	
РНК ВИЧ (ближайший результат), копий/мл	<400	217	60%	127	44%	<0.001
	400-10,000	47	13%	49	17%	
	10,000-100,000	63	17%	59	20%	
	>100,000	34	9%	53	18%	

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний среди ЛЖВ с ИМ 1 и 2 типа

Характеристика		ИМ 1 типа		ИМ 2 типа		P
		N=362	**56%**	**N=288**	**44%**	
Уровень липидов	HDL (mg/dL)	40	15	42	19	0.2
	LDL (mg/dL)	108	43	87	40	<0.001
	Non-HDL (mg/dL)	149	52	125	60	<0.001
	Total Cholesterol (mg/dL)	190	54	167	63	<0.001
	Triglycerides (mg/dL)	227	182	208	272	0.4
Применение статинов	No	244	67%	232	81%	<0.001
	Yes	118	33%	56	19%	
Курение	No	125	35%	136	47%	0.005
	Former	56	15%	36	13%	
	Current	181	50%	116	40%	
Индекс массы тела	BMI	26	5	24	6	0.001
Значение риска по шкале	Framingham CHD	10	8	8	7	<0.001

Crane et al., JAMA Cardiology, 2017

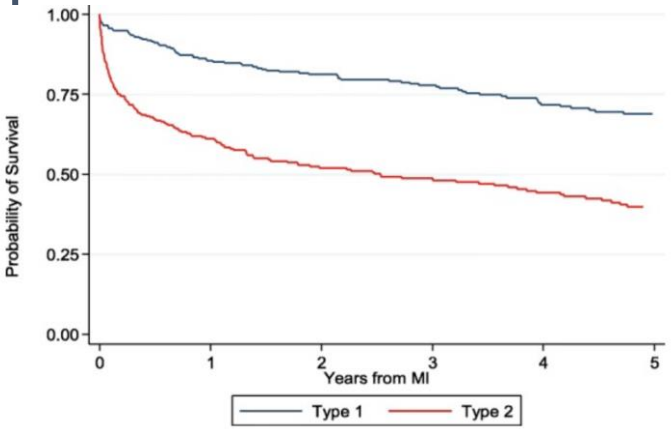
Показатели ИМ 1 и 2 типа (на 1000 человек-годы наблюдения)

	Type I MI	Type 2 MI	Type 2 vs Type 1 MI	
Age category	Rate (CI)	Rate (CI)	Rate ratio (CI)	P-value
<30	0.14 (0.04-0.56)	1.41 (0.91-2.18)	10.0 (2.43-88.24)	<0.001
30-39	0.75 (0.52-1.07)	1.15 (0.86-1.53)	1.53 (0.95-2.52)	0.07
40-49	2.37 (2.01-2.78)	2.11 (1.78-2.50)	0.89 (0.70-1.14)	0.3
50-59	4.16 (3.60-4.82)	3.31 (2.81-3.90)	0.80 (0.63-1.00)	0.04
60-69	5.65 (4.42-7.22)	3.71 (2.74-5.02)	0.66 (0.43-0.98)	0.03
≥70	10.54 (6.72-16.52)	9.98 (6.29-15.85)	0.95 (0.47-1.91)	0.9

CI: confidence interval; MI: myocardial infarction

CROI, 2019

Смертность от ИМ у ЛЖВ в зависимости от типа

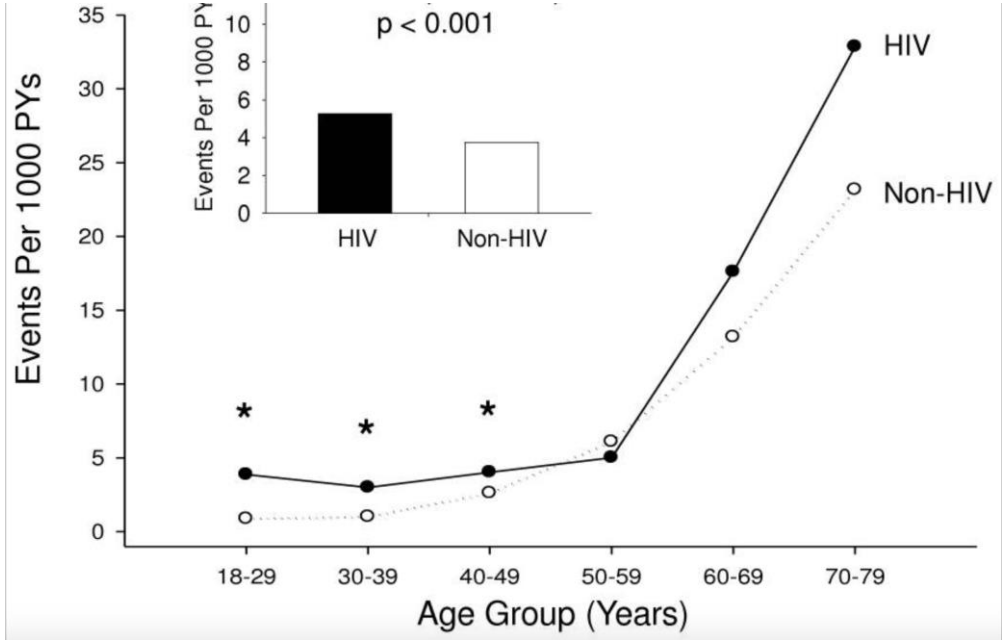


Feinstein, 2019, BMC

CNICS
CFAR Network Of Integrated Clinical Systems

Инсульты встречаются среди ЛЖВ *чаще*

- *Большая часть исследований и литературы при ВИЧ была сосредоточена на инфаркте миокарда*
- *Очевидно, что это не единственный неблагоприятный исход сердечно-сосудистых заболеваний при ВИЧ-инфекции*



- Существует меньше сведений об инсультах при ВИЧ-инфекции, но все источники говорят о том, что они у ЛЖВ встречается чаще.
- На рисунке показана частота инсультов у ЛЖВ по сравнению с ВИЧ (-) в одной системе здравоохранения. Линии показывают частоту диагностики инсультов у ЛЖВ (черная линия) и у ВИЧ (-) (пунктирная линия с белыми кружками).
- Почти в каждой возрастной группе частота инсультов была выше у ЛЖВ.
- Этот больший риск инсульта при ВИЧ оставался статистически значимым после поправки на демографические данные и факторы риска инсульта.

Chow FC, et al. *JAIDS,* 2012

ВИЧ и риск развития инсульта

ALLRT (N=6933)[1]

- *Тенденция к более высокой скорректированной по возрасту частоте инсульта у:*
  - Женщин в сравнении с мужчинами
  - Лиц негроидной расы в сравнении с лицами европеоидной расы
- *Более высокий риск инсульта начиная с РНК ВИЧ >200 копий/мл:* Эквивалентно эффекту старения на 15 лет

Ишемические инсульты ассоциированы с действием факторов риска: традиционных: возраст, СД, АГ
ВИЧ-специфических: количество CD4-лимфоцитов, HCV

При анализе ишемических инсультов, у которых не была доказана связь с инфекцией или употреблением наркотиков:

- Связь HCV с инсультом не была значительной
- Влияние количества CD4-лимфоцитов было меньше
- Связи СД и АГ с риском ишемического инсульта были больше

Когорта Partners (N=1,212 женщин):

- Примерно в 2 раза более высокий риск ишемического инсульта при ВИЧ-инфекции в сравнении с ее отсутствием (риск скорректирован по демографическим факторам)[2]
  - Каждый дополнительный год АРВТ ассоциировался со снижением скорректированного риска на 13%

Когорта DAD (N=43,564):

- Отсутствие значимого различия в факторах риска для ишемического инсульта в сравнении с геморрагическим у ВИЧ-инфицированных лиц[3]

Spanish MBDS:

- Риск инсульта у пациентов, получавших АРВТ, снизился в период 1997–2011 гг., но *повысился* для коинфекции ВИЧ/ВГС[4]

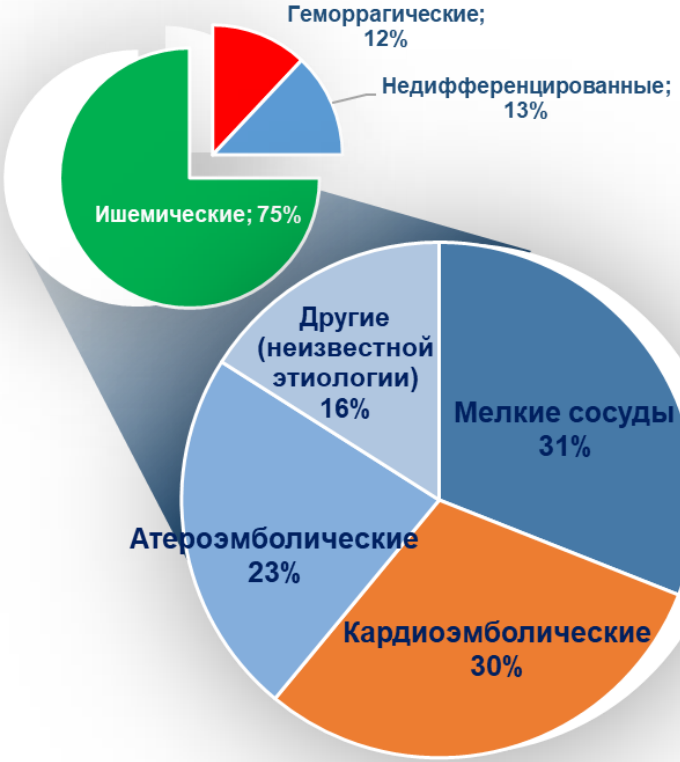
CNICS
CFAR Network Of Integrated Clinical Systems

1. Chow FC, et al. CROI 2016; Abs 43; 2. Chow FC, et al. CROI 2016; Abs 638; 3. Hatleberg CI, et al. CROI 2016; Abs 637; 4. Berenguer J, et al. CROI 2016; Abs 639

Инсульты при ВИЧ-инфекции

- 75% Ишемические
  - Мелкие сосуды 31%
  - Кардиоэмболические 30%
  - Атероэмболические 23%
  - Другие (неизвестной этиологии) 16%

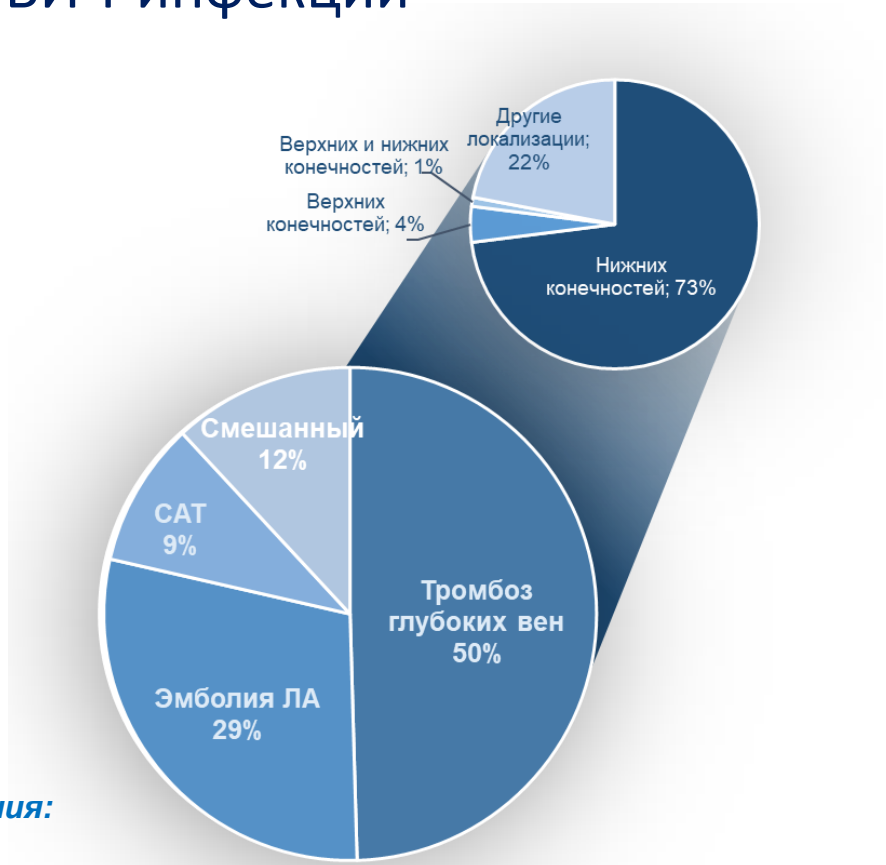
- 12% Геморрагические
- 9% Частота летальности
- 19% Текущее УИН
- 20% Инфекции



CNICS
CFAR Network Of Integrated Clinical Systems

Венозные тромбоэмболии при ВИЧ-инфекции

- Наиболее часто – тромбоз глубоких вен
- Средний возраст – 49 лет
- Фоновые состояния:
  - Инфекции – 27%
  - Госпитализации – 21%
  - ЗНО – 17%
  - УИН – 13%
  - Иммобилизация – 12%

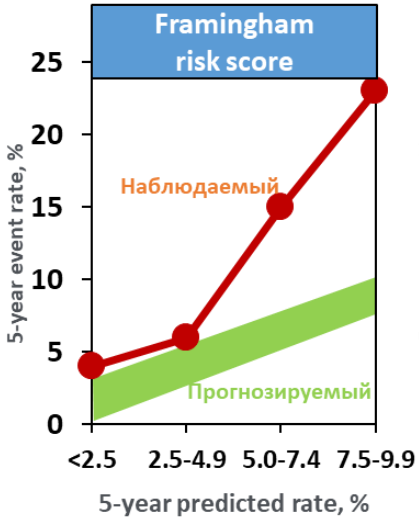


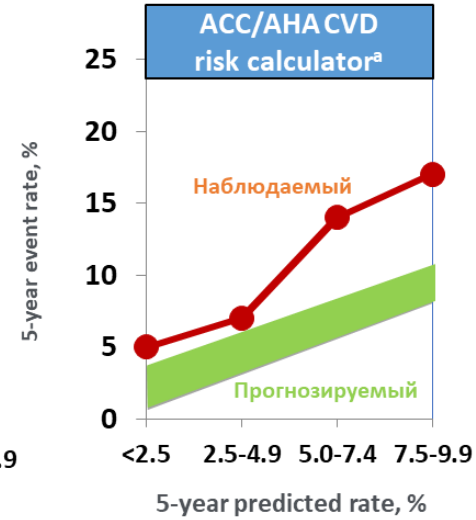
***NB!* Высока роль скрининга, углубленного обследования: факторы риска, фоновые варикозные изменения, флебиты/тромбофлебиты, изменения клапанов сердца, коагулопатии, нарушения микроциркуляции, и др.**

CNICS
CFAR Network Of Integrated Clinical Systems

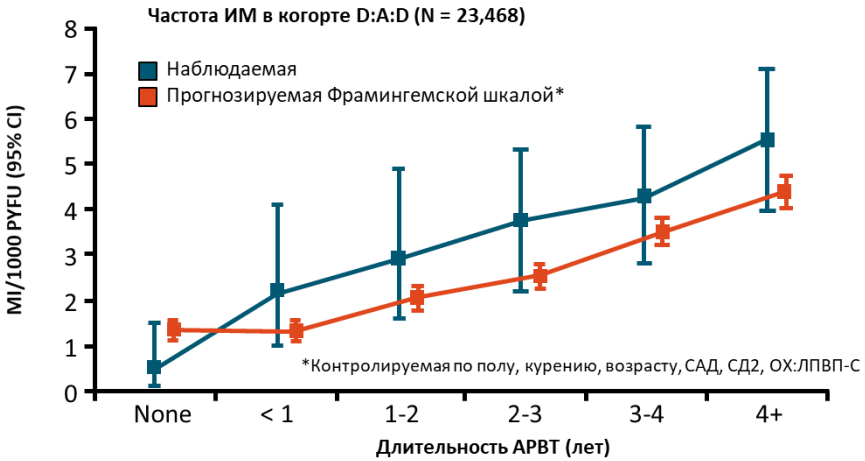
Прогнозирование риска развития ССЗ, разработанное для населения в целом, недооценивает риски у пациентов с ВИЧ

- Наблюдаемые и прогнозируемые 5-летние исходы ССЗ в системе здравоохранения
- Не все шкалы одинаково оценивают риски в группах ЛЖВ (пол)





Фрамингемская шкала недооценивает риск развития инфаркта миокарда у ЛЖВ



1. Regan S et al. CROI 2015. Seattle, WA. #751; 2. Thompson-Paul A et al. CROI 2015. Seattle, WA. #747

Law. HIV Med. 2006;7:218.

Мнение эксперта: Люди, Живущие с ВИЧ:

- ***Больше*** подвержены развитию различных заболеваний сердца и сосудов
- Имеют ***повышенный риск*** множественных неблагоприятных исходов ССЗ по сравнению с общей популяцией (например, ИМ, АГ, заболевания периферических артерий)
  - ❖ Мероприятия по снижению риска ССЗ при ЛЖВ часто используются ***недостаточно***
  - ❖ ***Неадекватное назначение АРВТ в связи с рисками по ССЗ***
- Курение, которое чаще встречается среди лиц с ВИЧ и без него , повышает риск ССЗ
  - ❖ ***Отказ от курения*** потенциально является одним из наиболее эффективных вмешательств, снижающих риск развития ССЗ и рака

Текущие проблемы, связанные с сердечно-сосудистой системой у молодых женщин с сочетанным течением ВИЧ/ВГС

- Комплексное обследование проведено 99 женщин в возрасте от 20 до 45 лет
- Всего 11 человек ССЗ (11,1%). У 10 – АГ, 1 – ПИКС. Средний возраст 34 года (от 29 до 39 лет).
- Выявление ВИЧ в период 2002-2009 гг., ВГС – 1998-2008 гг.
- Факторы риска:

1. В 91% путь инфицирования – парентеральный.
2. У всех женщин выявлен EtG в моче, положительный тест на определения этанола в выдыхаемом воздухе на этапе скрининга.
3. Эпизоды прерывания АРВТ – у 3 женщин. Получают АРТ все пациенты; более 10 лет – 3(27%).
4. Схемы лечения: ZDV/3TC + ИП – у 5, TDF+3TC+ИП – у 3, TDF+3TC+EFV – у 2, ABC в схеме – у 1.
5. Среднее количество CD4-лимфоцитов - 450,1 клеток/мкл, РНК ВИЧ (определяемое) – в 1 случае (нарушение приверженности).
6. РНК ВГС обнаружена во всех случаях. Выявлены 1а и 3 генотипы (50/50). ПВТ ХГС не получали.
7. Анемия не выявлена. Среднее количество тромбоцитов – 178х109/л
8. Б/х (средние показатели): АЛТ - 85,1, АСТ - 67,5, ГГТП - 149,7, билирубин - 14,5, о.белок - 73,3, альбумин - 44,8, холестерин - 5,9 +/- 0,4 (мин. 5,4 макс 6,4)

Исследование «Снижение алкопотребления у женщин с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, получающих медицинскую помощь, основанного на компьютерных технологиях», РФФИ-NIH, 2019. Рассохин В.В. и соавт., 2020 г.

Сопутствующие заболевания, распространенные в старших возрастных группах ЛЖВ, %

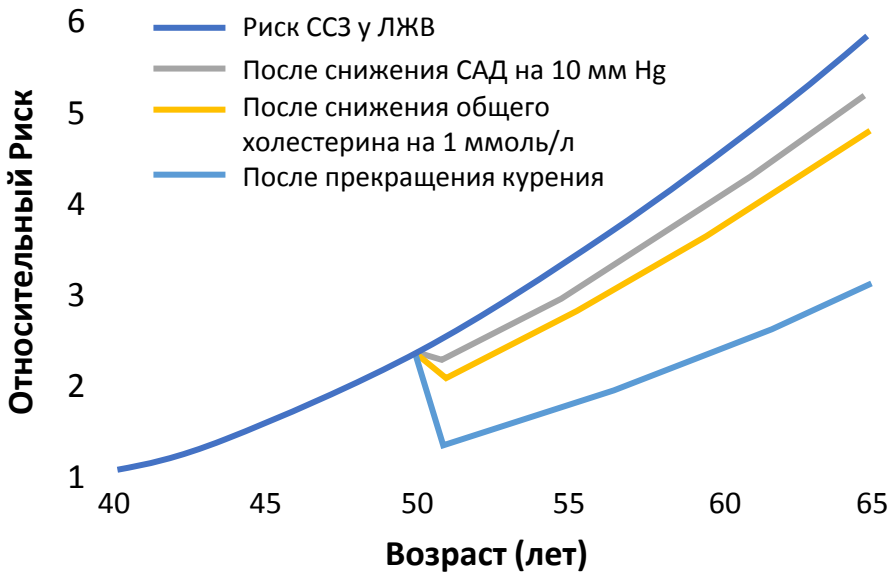
Страна	ЛЖВ, N (возраст*, лет)	СД	Дислипидемия / АГ	Болезни почек	ССЗ	Костные нарушения	Болезни легких	ЗНО
Бразилия	451 (58)	14.9	26.7/NR	NR	NR	6.7	NR	3.1
США	2359 (71)	25.9	35.7/47.9	NR	20.9	20.3	31.3	NR
Португалия	401 (59)	13.5	60.8/39.7	8.0	NR	5.7	9.0	8.0
Франция	16,436 (56)	9.1	58.3/21.0	4.5	10.8	6.4	NR	12.3
Европа	3797 (50-60)	8.0	79.5/79.0	7.0	7.0	NR	NR	NR
	1837 (≥ 60)	17.0	84.0/84.0	23.0	15.5	NR	NR	NR
Италия	965 (65-74)	27.5	70.0/60.8	17.1	16.9	NR	6.6	NR
	293 (≥ 75)	31.2	74.6/71.8	26.0	29.2	NR	9.8	NR
Швейцария	2233 (50-64)	7.0	NR/69.8	NR	NR	NR	NR	NR

*Возраст указан как среднее значение для исследований из Бразилии, США, Португалии и Франции и как критерий включения для остальных исследований

Back. J Int AIDS Soc. 2020;23:e25449.

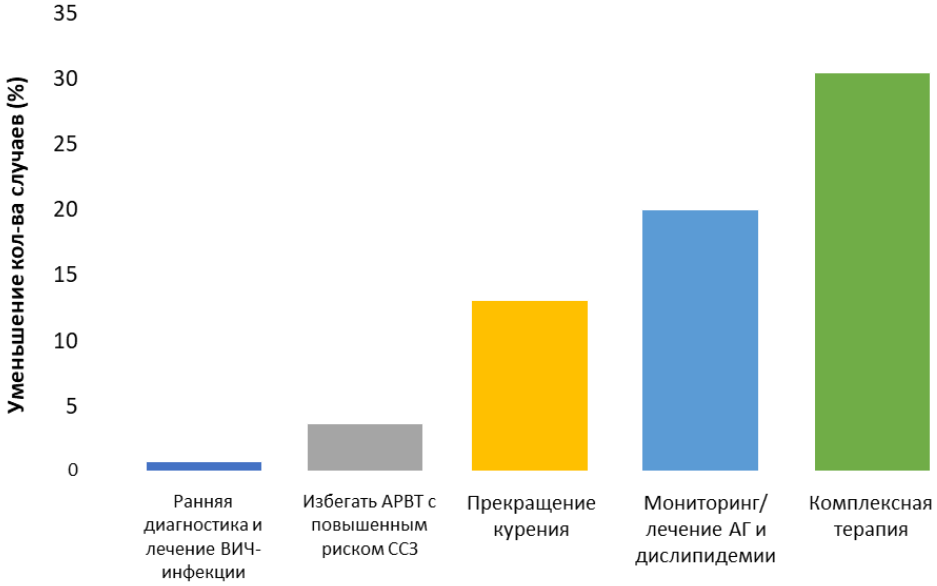
Расчет относительного снижения риска развития ССЗ при различных вмешательствах на основе **моделирования:**

влияния модифицирующих факторов риска на риск развития ССЗ у ЛЖВ



Petoumenos. HIV Med. 2014;15:595.

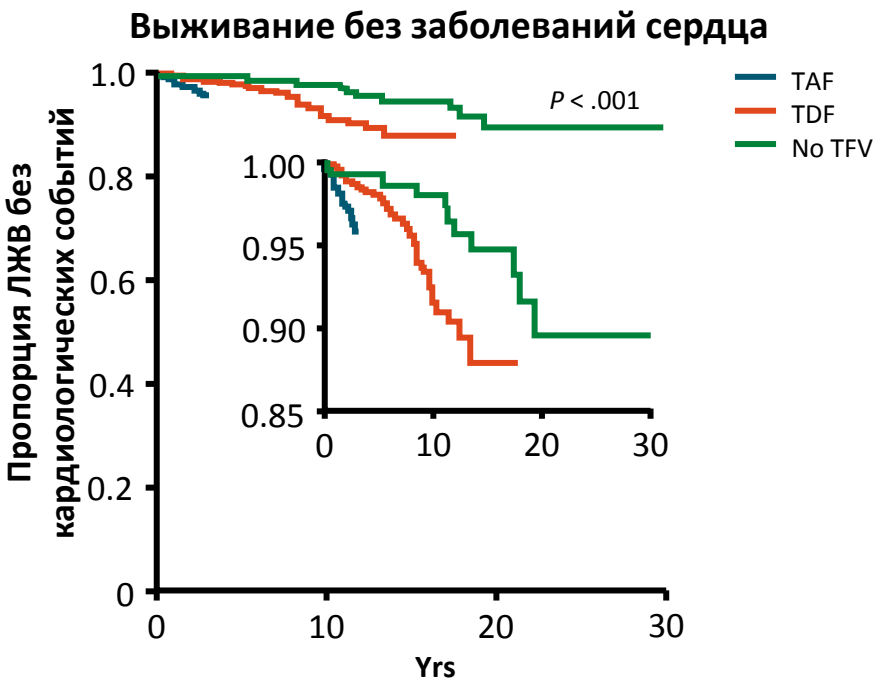
среднегодового снижения заболеваемости ССЗ



Smit. Clin Infect Dis. 2018;66:743.

Кардиологические эффекты применения TAF

- Ретроспективное когортное исследование 2016-2018 гг. (N = 2985)



Adjusted Cause Specific HRs*	HR (95% CI)	*P* Value
Кардиологический анамнез	7.04 (4.39-11.28)	< .001
ИМТ	1.04 (1.00-1.08)	.035
Женщины	1.02 (0.49-2.14)	.957
Курильщики	1.61 (1.01-2.56)	.045
Возраст на начало терапии		
▪ 37-45 лет	2.86 (1.22-6.68)	.015
▪ 46-53 лет	4.24 (1.82-9.90)	.001
▪ 54-86 лет	7.75 (3.33)	< .001
Состав АРВТ		
▪ TAF (vs non-TFV)	3.86 (1.51-9.82)	.005
▪ TAF (vs TDF)†	1.94 (1.05-3.57)	.034

Скорректировано с учетом предыдущего кардиологического анамнеза, ИМТ, пола, статуса курения и возраста

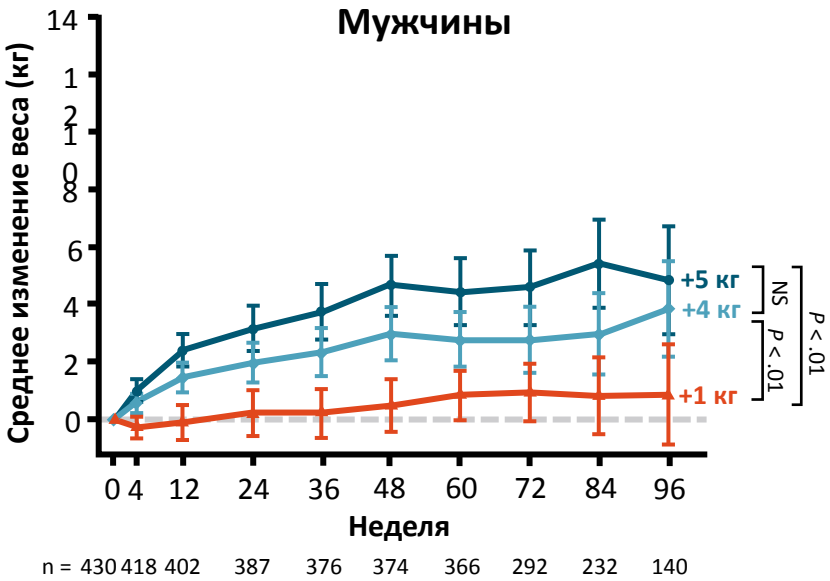
† Больше случаев аритмии, но не стенокардии, кардиомиопатии или ИМ

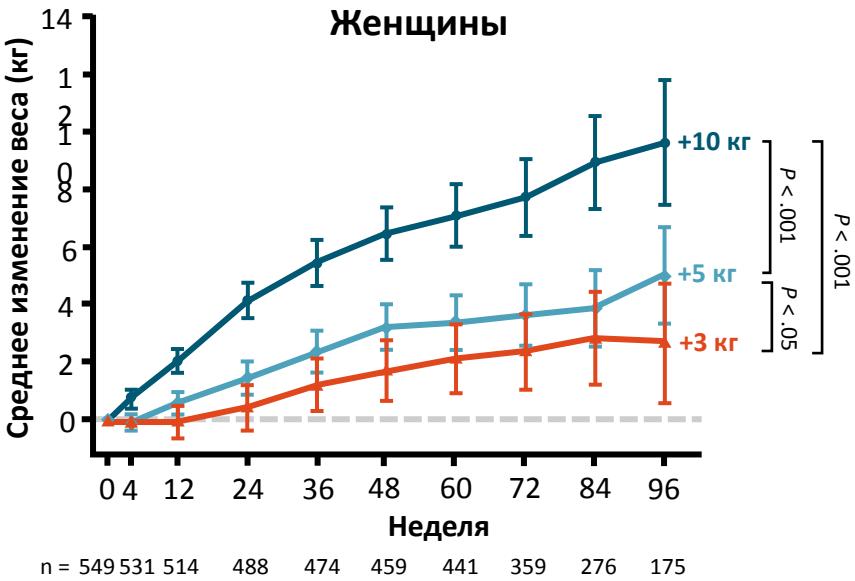
Appelman. CROI 2020. Abstr 655.

ADVANCE: Среднее изменение массы тела в зависимости от пола

- Значительно большее увеличение массы тела с DTG по сравнению с EFV, с TAF по сравнению с TDF на 96 неделе; плато в увеличении после 48 недели наблюдается у мужчин, но не у женщин

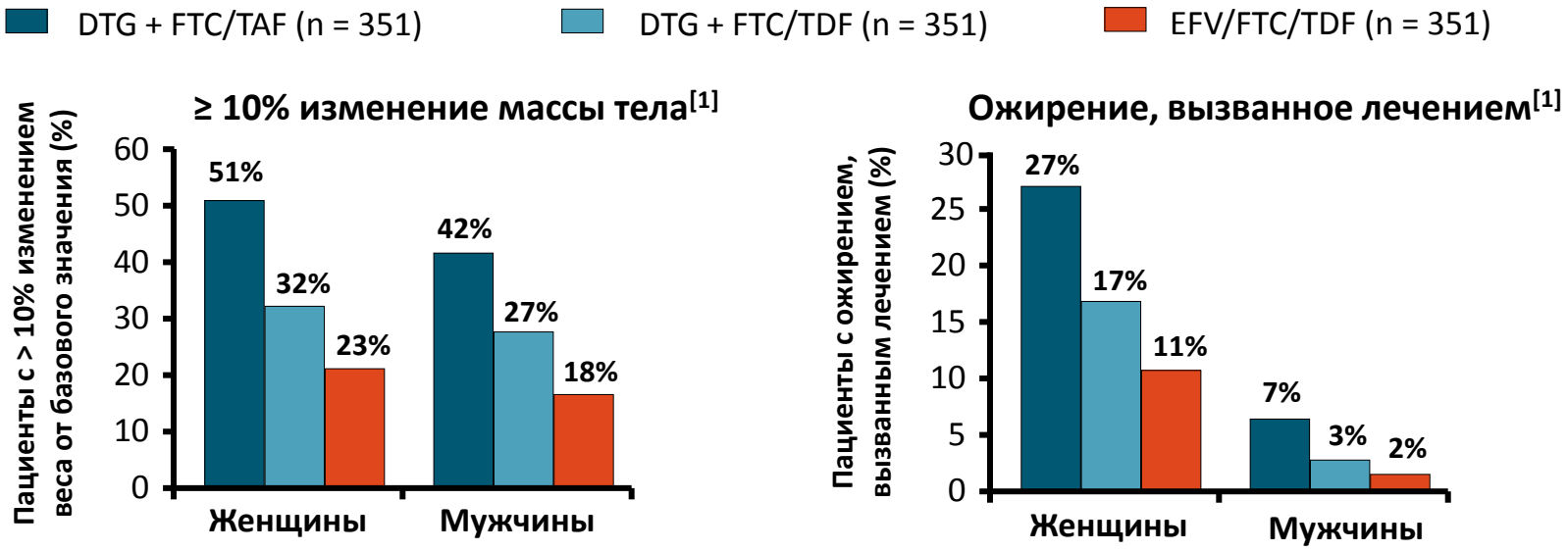
DTG + FTC/TAF (n = 351) DTG + FTC/TDF (n = 351) EFV + FTC/TDF (n = 351)





Hill. IAS 2019. Abstr MOAX0102LB.

ADVANCE: Клинически значимое увеличение массы тела и ожирение на 96 неделе АРВТ

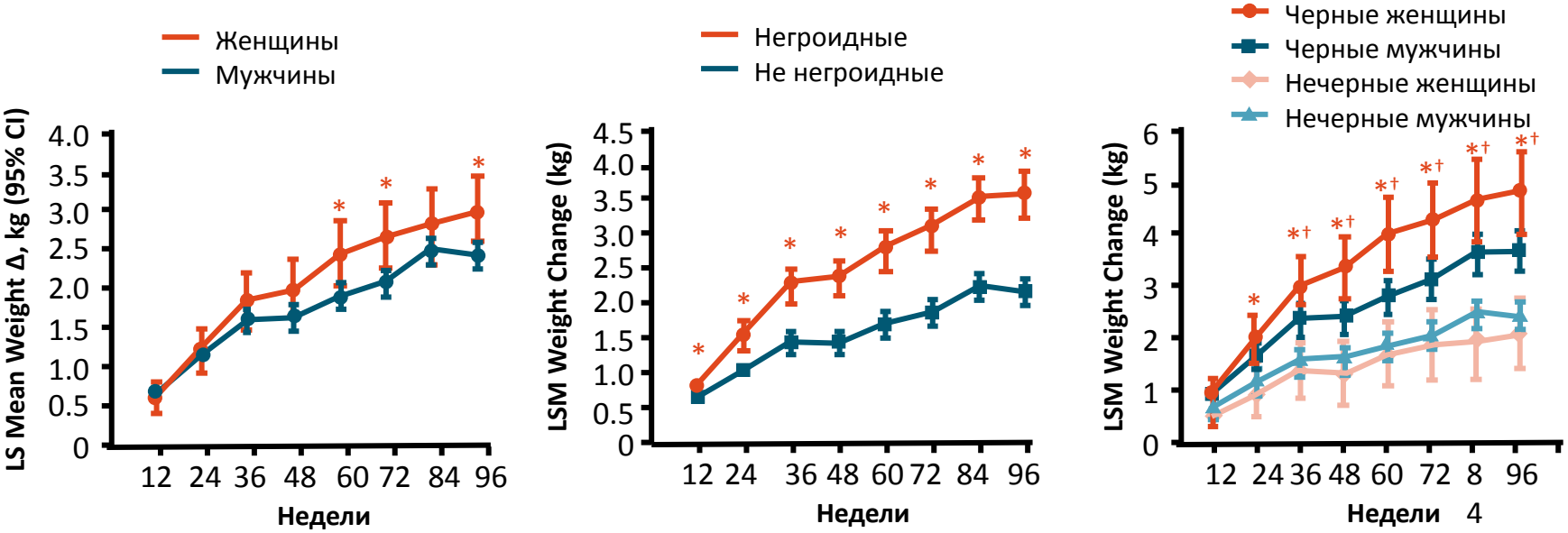


- Подисследование ADVANCE предполагает, что вариации метаболизма и концентрации EFV у пациентов с однонуклеотидным полиморфизмом CYP2B6 могут влиять на прибавку массы тела у пациентов, принимающих EFV[2]

1. McCann. EACS 2019. Abstr PS3/3. 2. Griesel. CROI 2020. Abstr 82.

Увеличение массы тела после начала АРВТ: в зависимости от расы и пола

Объединенный анализ увеличения массы тела по 8 рандомизированным клиническим испытаниям III фазы по началу АРВТ первой линии, проведенным в 2003-2015 гг. (n=5680)



- $P \leq .05$ женщины vs мужчины (1 рис.), не негроидные (2 рис.), черные женщины vs нечерные женщины (3 рис.).
- †P < .05 черные женщины vs черные мужчины.

Sax. Clin Infect Dis. 2019;[Epub].

ADVANCE: Метаболический синдром и 10-летний риск развития ССЗ и СД

- Нет значительных различий в риске инфаркта миокарда или коронарной смерти при расчете Фрамингемской шкалой

Outcome	DTG + FTC/TAF	DTG + FTC/TDF	EFV/FTC/TDF
Metabolic syndrome, n/N (%)*			
▪ Baseline	16/351 (5)	21/351 (6)	14/351 (4)
▪ Wk 96	20/259 (8)†	15/258 (6)	8/242 (3)
Estimated 10-yr risk of heart attack or stroke by QRisk equation			
▪ Baseline	0.60	0.60	0.50
▪ Median Δ to Wk 48	+0.10	+0.10	0.00
▪ Median Δ to Wk 96	+0.20‡	+0.20‡	+0.10
Estimated 10-yr risk of diabetes by QDIABETES equation			
▪ Baseline	0.30	0.40	0.30
▪ Median Δ to Wk 48	+0.70§	+0.40	+0.60‖
▪ Median Δ to Wk 96	+0.90§	+0.50	+0.70‖

* Метаболический синдром, определяемый как клиническое ожирение (ИМТ> 30) и любые два из следующих показателей: повышение уровня триглицеридов, снижение уровня холестерина ЛПВП, повышение АД, повышение уровня глюкозы натощак.

† Значительная разница между DTG + FTC/TAF vs EFV/FTC/TDF к 96 неделе (P = .031).

‡ Значительно большее увеличение риска между DTG + FTC/TAF vs EFV/FTC/TDF к 96 неделе (P = .027).

§ Значительно большее увеличение риска с DTG + FTC/TAF vs DTG + FTC/TDF к 48 неделе (P = .008) и к 96 неделе (P = .004).

‖ Значительно большее увеличение риска с EFV/FTC/TAF vs DTG + FTC/TDF к 48 неделе (P = .047) и к 96 неделе (P = .005).

Hill. CROI 2020. Abstr 81.

Дополнительные сведения о кардиометаболических последствиях увеличения массы тела при АРВТ (когортные исследования)

Study	Population	Reported Weight Gain
NA-ACCORD[1]	ART-naive patients (≥ 18 yrs) initiating INSTI-, PI-, or NNRTI-based ART from 2007-2016	Greater risk of **diabetes** with INSTI- (HR: 1.22) and PI-based (HR: 1.30) ART vs NNRTIs; risk only partially due to weight gain in mediation analysis
D:A:D[2]	All participants on ART with at least 2 BMI measurements and 1 yr of follow-up between 1999-2009	Increased BMI associated with increased risk of **diabetes** but not increased risk of **CVD**

1. Rebeiro. CROI 2020. Abstr 680. 2. Petoumenos. CROI 2020. Abstr 83.

Улучшение липидного профиля и снижение риска развития ССЗ после замены ИП на Эвиплеру[1]

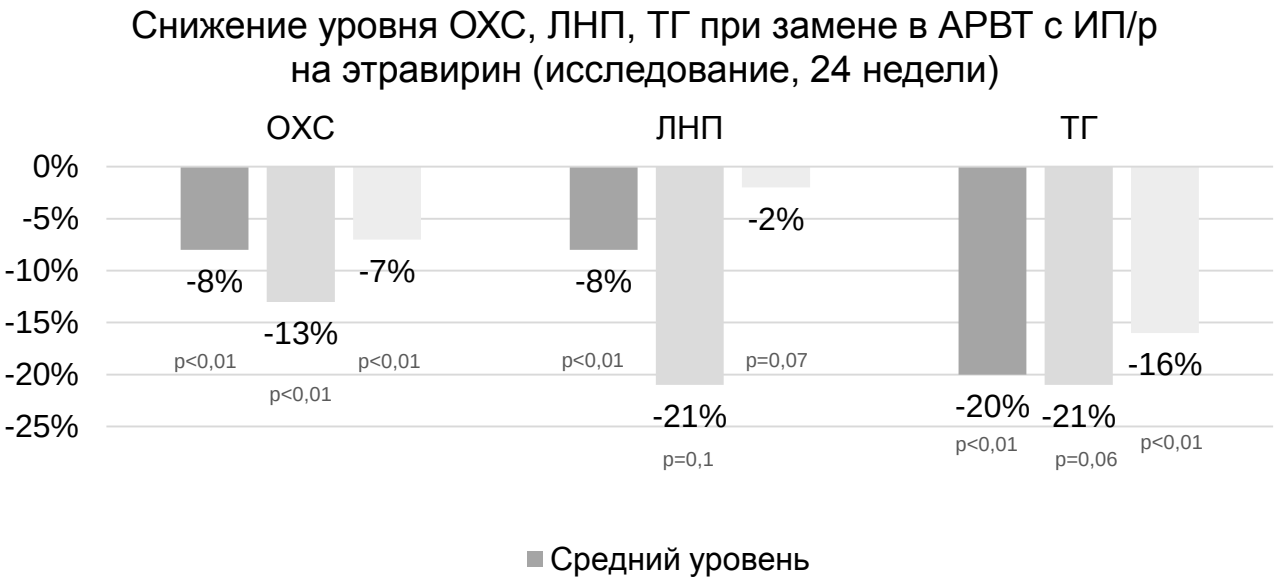
Замена ИП/р на RPV/FTC/TDF: изменение сердечно-сосудистого риска[2]

FTC – тенофовир, RPV – рилпивирин, TDF- тенофовир, ИИ – ингибиторы интегразы, ИП/р – ингибиторы протеазы, бустированные ритонавиром

1. Isabel A Pérez-Hernández et al. J Int AIDS Soc. 2014; 17 (4Suppl 3): 19795. Published online 2014 Nov 2. doi: 10.7448/IAS.17.4.19795. Через 24 недели после перевода на Эвиплеру с режимов «2НИОТ+ННИОТ» и «2НИОТ+ИП/r» ОХ в среднем снизился со 193 до 169 мг/дл (p=0.0001), ЛВП с 49 до 45 мг/дл (p=0.0001), ЛНП со 114 до 103 мг/дл (p=0.001), ТГ со 158 до 115 мг/дл (p=0.0001), соотношение ОХ/ЛВП с 4,2 до 4,1 (p=0.3), при этом у 96,8% пациентов сохранялась вирусная супрессия. СС риск снизился с 8,7 до 7,5% (p=0.0001)

2. Cazanave C. et al. Open Forum Infect Dis, 2015, 12, 2(1)

Улучшение содержания состава липидов, измененного на предыдущей схеме АРВТ, при смене на этравирин



АРВТ – антиретровирусная терапия, ИП/р ингибиторы протеазы, бустированные ритонавиром, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды

Casado et al. HIV Clin Trials. 2013 Jan-Feb; 14 (1): 1-9.

Артериальная гипертензия (АГ)

- АГ: первичная (эссенциальная), вторичная (симптоматическая)
- Аналогичный подход к таковым у пациентов без ВИЧ-инфекции
- Недавно пересмотрены целевые показатели:
  - Стадия 1 – САД 130-139 мм Hg, ДАД 80-89 мм Hg
  - Стадия 2 – САД ≥140 mmHg, ДАД ≥90 мм Hg
- В отсутствие данных анамнеза или физикального осмотра, указывающего на вторичную гипертензию, базовая оценка должна включать исследование функции почек, уровня калия, анализ мочи и ЭКГ
- Нефармакологическое лечение: умеренное ограничение соли, повышение физической активности и снижение веса
- Первоначальная лекарственная терапия у большинства пациентов должна состоять из тиазидного диуретика, ингибитора АПФ или блокатора рецепторов, блокатора кальциевых каналов
  - Для тех, у кого АД превышает целевые показатели на 20/10 мм Hg
- Не отмечено никаких серьезных МЛВ между АРВТ и общепринятыми препаратами

Топ-10 рекомендаций для снижения риска развития ССЗ. Регуляция уровня холестерина. Беседа врача и пациента[1]

1. На протяжении всей жизни поддерживать здоровый для сердца образ жизни (ЗОЖ), предназначенный для снижения риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в любом возрасте. У молодых людей ЗОЖ может уменьшить развитие факторов риска и является основой снижения риска ССЗ. У молодых людей в возрасте 20-39 лет оценка перспективного риска облегчает обсуждение вопроса между врачом и пациентом (см. № 6) и подчеркивает интенсивные усилия по ведению образа жизни. Во всех возрастных группах ЗОЖ является основным путем профилактики и коррекции при метаболическом синдроме

2. У пациентов с клиническими ССЗ уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП-С) снижают с помощью высокоинтенсивной терапии статинами / максимально переносимой терапией статинами. Чем больше ХС ЛПНП снижается на фоне терапии статинами, тем выше будет последующее снижение риска. Использовать максимально переносимый статин для снижения уровня ЛПНП-С на ≥50%.

3. При очень высоком риске ССЗ следует выдерживать порог ХС ЛПНП-С 70 мг/дл (1,8 ммоль/л), рассмотреть возможность добавления препаратов к терапии статинами. Очень высокий риск включает в себя анамнез нескольких крупных событий ССЗ или 1 крупное событие ССЗ и несколько факторов высокого риска. У пациентов с очень высоким риском ССЗ целесообразно добавлять эзетимиб к максимально переносимой терапии статинами, когда уровень ХС ЛПНП остается ≥70 мг/дл (≥1,8 ммоль/л). У пациентов с очень высоким риском, у которых уровень ХС ЛПНП-С остается ≥70 мг/дл (≥1,8 ммоль/л) на максимально переносимой терапии статинами и эзетимибом, добавление ингибитора PCSK9 является разумным, хотя долгосрочная безопасность (>3 лет) неопределенная, а экономическая эффективность низкая (по прейскуранту цен середины 2018 года).

4. У пациентов с тяжелой первичной гиперхолестеринемией (уровень ЛПНП-С=190 мг/дл [=4,9 ммоль/л]) без расчета 10-летнего риска ССЗ следует начинать высокоинтенсивную терапию статинами. Если уровень ЛПНП-С остается ≥100 мг/дл, то целесообразно добавлять эзетимиб. Если уровень ХС ЛПНП-С на статине плюс эзетимибе остается ≥100 мг/дл и у пациента имеется множество факторов, повышающих последующий риск развития ССЗ, можно рассмотреть возможность применения ингибитора PCSK9, хотя долгосрочная безопасность (>3 лет) является неопределенной, а экономическая ценность неопределенная (по прейскуранту цен середины 2018 года).

5. У пациентов в возрасте от 40 до 75 лет с СД и уровнем ХС ЛПНП-С ≥70 мг/дл (≥1,8 ммоль/л) начинают принимать статины умеренной интенсивности без расчета 10-летнего риска ССЗ. У пациентов с СД более высокого риска, особенно с множественными факторами риска или в возрасте от 50 до 75 лет, целесообразно использовать высокоинтенсивные статины для снижения уровня ХС ЛПНП на ≥50%.

2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Scott M. Grundy, Neil J. Stone, et al. Journal of the American College of Cardiology. Volume 73, Issue 24, June 2019. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003.

Топ-10 рекомендаций для снижения риска развития ССЗ. Регуляция уровня холестерина. Беседа врача и пациента[1]

6. У пациентов в возрасте от 40 до 75 лет, оцениваемых для первичной профилактики ССЗ, перед началом терапии статинами необходимо провести обсуждение риска между врачом и пациентом: обзор основных факторов риска (табакокурение, повышенное АД, ЛПНП-С, HbA1C [если определен], рассчитанный 10-летний риск развития ССЗ); наличие факторов, повышающих риск (см. № 8); потенциальные преимущества ЗОЖ и терапии статинами; потенциальные НЯ и ЛВ; рассмотрение затрат на терапию статинами; предпочтения и ценности пациентов при совместном принятии решений

7. У пациентов в возрасте от 40 до 75 лет без СД и с уровнем ХС ЛПНП ≥70 мг/дл (≥1,8 ммоль/л), при 10-летнем риске ССЗ ≥7,5%, следует начинать прием статинов умеренной интенсивности, если обсуждение вариантов лечения благоприятствует терапии статинами. Наличие факторов риска способствуют началу терапии статинами (см. № 8). Если состояние риска неопределенно, рассмотрите возможность использования методики определения кальция в коронарных артериях (CAC) для повышения специфичности рекомендаций (см. № 9). Если показаны статины, снижать уровень ХС ЛПНП-С на ≥30%, а если 10-летний риск составляет ≥20%, снижать уровень ХС ЛПНП-С на ≥50%

8. У пациентов в возрасте от 40 до 75 лет без сахарного диабета и 10-летним риском ССЗ от 7,5% до 19,9% (промежуточный риск) наличие факторов риска благоприятствуют началу терапии статинами (см. № 7): семейный анамнез преждевременных ССЗ; устойчиво повышенный уровень ЛПНП-С ≥160 мг/дл (≥4,1 ммоль/л); метаболический синдром; ХБП; преэклампсия или преждевременная менопауза в анамнезе (возраст <40 лет); ***хронические воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, псориаз, ВИЧ/СПИД);*** этнические группы высокого риска (например, южноазиатские); стойкое повышение уровня триглицеридов ≥175 мг/дл (≥1,97 ммоль/л); и, если измерено у отдельных лиц, Аполипопротеин B ≥130 мг/дл, высокочувствительный С-реактивный белок ≥2,0 мг/л, лодыжечно-плечевой индекс <0,9 и Липопротеин (а) ≥50 мг/дл или 125 нмоль/л, особенно при более высоких значениях Липопротеина (а). Наличие факторов риска могут способствовать назначению терапии статинами у пациентов с 10-летним риском 5-7,5% (пограничный риск)

9. У пациентов в возрасте от 40 до 75 лет без СД и с уровнем ХС ЛПНП ≥70-189 мг/дл (≥1,8-4,9 ммоль/л), при 10-летнем риске ССЗ от ≥7,5% до 19,9%, если решение о терапии статинами является неопределенным, рассмотреть возможность измерения CAC. Если CAC равен нулю, лечение статинами может быть приостановлено или отложено, за исключением курильщиков сигарет, лиц с СД и лиц с семейным анамнезом преждевременных ССЗ. Если CAC от 1 до 99 – терапия статинами, особенно в возрасте ≥55 лет. Для любого пациента, если оценка CAC составляет ≥100 единиц Агатстона или ≥75-го процентиля, терапия статинами показана, если только может быть отложена в результате обсуждения между клиницистом и пациентом имеющихся рисков

10. Оценка приверженности и процентного ответа на препараты, снижающие уровень ЛПНП-С, а также изменения образа жизни с помощью повторного измерения липидов через 4-12 недель после начала приема статинов или коррекции дозы, повторяемой каждые 3-12 месяцев по мере необходимости. Определить ответ на изменение образа жизни и терапию статинами по процентному снижению уровня ЛПНП-С по сравнению с исходным уровнем. У пациентов с АССЗ очень высокого риска причина для добавления других лекарственных препаратов определяется пороговыми уровнями ХС ЛПНП ≥70 мг/дл (≥1,8 ммоль/л) при максимальной терапии статинами (см. № 3)

2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Scott M. Grundy, Neil J. Stone, et al. Journal of the American College of Cardiology. Volume 73, Issue 24, June 2019. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003.

Рекомендации по лечению дислипидемии

Группа высокого риска, строгого динамического наблюдения: ЛЖВ![1]

Препарат	Дозировка	Побочные эффекты	Как применять статины вместе с АРВТ	
			Прием с ИП/р	Прием с ННИОТ
Аторвастатин	10 - 80 мг 1 р/д	Симптомы со стороны ЖКТ, головная боль, бессонница, рабдомиолиз (редко) и токсический гепатит	Начать с малой дозы (макс: 40 мг)	Возможна более высокая дза
Флувастатин	20 - 80 мг 1 р/д		Возможна более высокая доза	Возможна более высокая доза
Правастатин	20 - 80 мг 1 р/д		Возможна более высокая доза	Возможна более высокая доза
Розувастатин	05 - 40 мг 1 р/д		Начать с малой дозы (макс: 20 мг)	Начать с малой дозы
Симвастатин	10 - 80 мг 1 р/д		Противопоказано	Возможна более высокая доза
Эзетимид	10 мг 1 р/д	Желудочно-кишечные симптомы	Информации о лекарственных взаимодействиях с АРВТ нет	

1. Дислипидемия распространена среди пациентов с ВИЧ и АРВТ: изолированная
   в сочетании с другими проявлениями нарушений и синдрома липодистрофии
2. Диагностика, мониторинг и лечение дислипидемии аналогично серонегативным лицам. У всех вновь выявленных пациентов необходимо натощак определять липидный профиль.
3. При планировании начала АРВТ – оценка сердечно-сосудистых рисков; избегать ИП (кроме, возможно, атазанавира) и абакавира (отношение не однозначное), если есть другие риски
4. ИП (**ритонавир**) увеличивают концентрацию большинства статинов (препараты первых поколений: ловастатин, симвастатин – *противопоказаны*. Аторвастатин, розувастатин и питавастатин являются предпочтительными препаратами при ВИЧ-инфекции)
5. При повышении уровня атерогенных фракций назначение статинов является терапией первой линии. Разумно начать с низкой дозы статинов и контролировать уровень функциональных проб печени и КФК на фоне лечения
6. Должны быть рассмотрены лекарственные взаимодействия

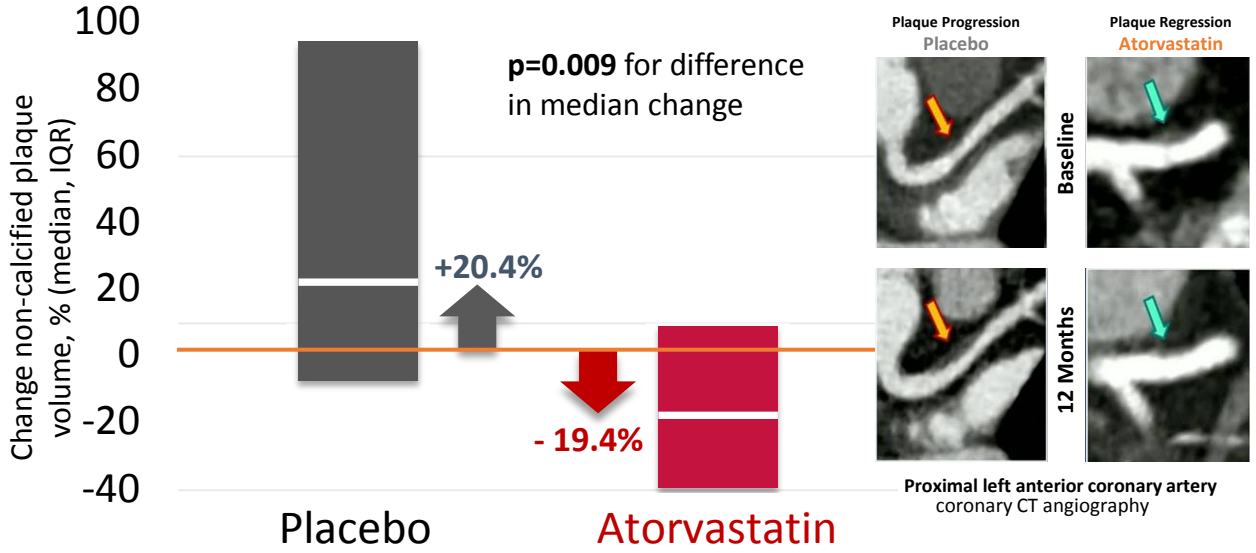
Не забывать!: Правило “ABCDEs” при ведении пациента с ССЗ

A: **A**spirin
B: **B**lood pressure
C: **C**holesterol
D: **D**iabetes
E: **E**xercise
S: **S**moking

1.Journal of Clinical Lipidology (2015) 9, S1–S122

Статины могут оказывать благоприятное влияние на бляшку в коронарных артериях у пациентов с ВИЧ

- 40 пациентов, средний возраст 50 лет, с субклиническим коронарным атеросклерозом и признаками воспаления аорты (результаты ПЭТ) с LDL-C < 130 mg/dL рандомизированы на 2 группы: 1 группа - аторвастатин 20 mg → 40 mg, 2 группа – placebo (12 месяцев)

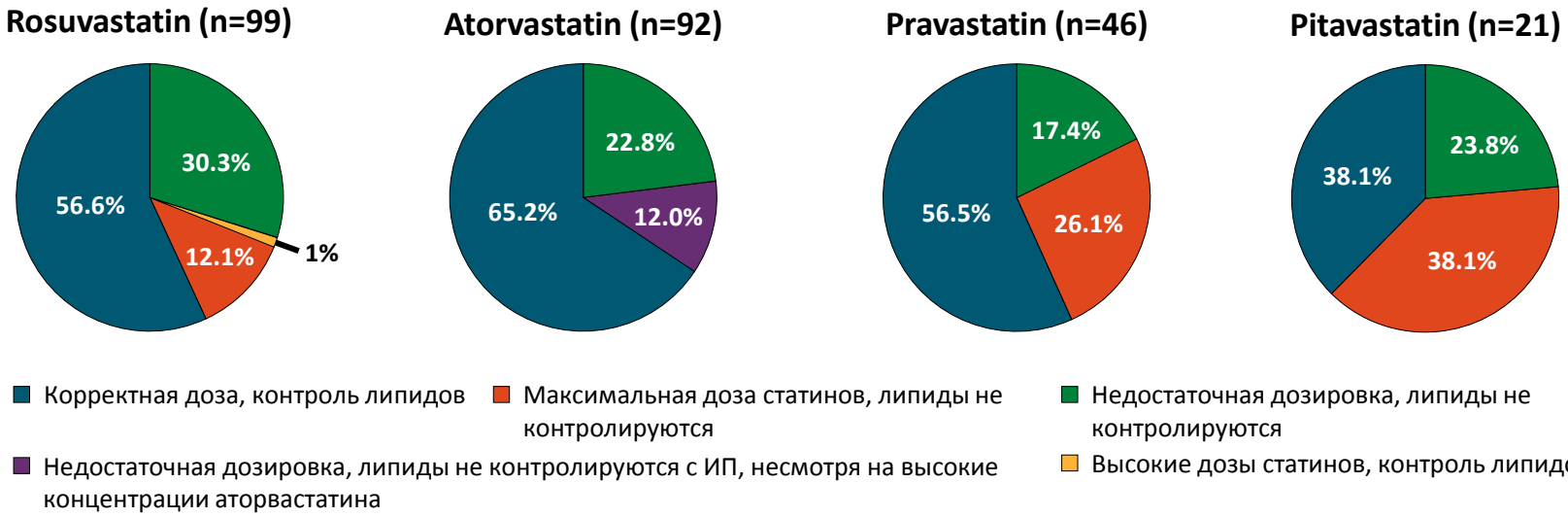


- Отсутствие значительного эффекта аторвастатина при артериальном воспалении (непригодные данные по 19)
- **Аторвастатин уменьшал объем не кальцифицированных бляшек, в особенности бляшек с высоким риском**

Lo J et al. Lancet HIV. 2015, 2:e52-e63; Longenecker C et al. CROI 2015;

Субоптимальное использование статинов у ЛЖВ

- ЛЖВ в швейцарском когортном исследовании ВИЧ, получающие назначенные статины и сопутствующие АРВ-препараты
- Недостаточная дозировка статинов или использование статинов низкой интенсивности приводило к субоптимальному ответу при 41% назначений статинов



Courlet. CROI 2020. Abstr 447.

Препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему[1]

	DTG	RAL	BIC/FTC/TAF	EVG/c/FTC/TAF	EFV	DOR	ETV	RPV	DRV/r	ATV/r	LPV	RTV
Препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему												
амлодипин	◆	◆	◆	■	■	◆	■	◆	■	■	■	■
аторвастатин	◆	◆	◆	■	▲	◆	▲	◆	■	■	■	■
бисопролол	◆	◆	◆	▲	▲	◆	▲	◆	▲	■	■	▲
валсартан	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■	■	■
варфарин	◆	◆	◆	■	■	◆	■	◆	■	■	■	■
верапамил	◆	◆	■	■	■	▲	■	■	■	■	■	■
дабигатран	◆	◆	◆	●	◆	◆	■	▲	■	■	■	■
дилтиазем	◆	◆	▲	■	■	▲	■	■	■	■	■	■
лозартан	◆	◆	◆	▲	▲	◆	▲	◆	▲	▲	▲	▲
метопролол	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆	◆	▲	■	■	▲
периндоприл	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
розувастатин	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■	■	■	■
симвастатин	◆	◆	◆	●	■	◆	■	◆	●	●	●	●
спиронолактон	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
флувастатин	◆	◆	◆	■	▲	◆	▲	◆	▲	▲	◆	◆

Дополнительная информация (*in vivo*, *in vitro*, данные инструкций) на сайте www.hiv-druginteractions.org

● Комбинация этих препаратов не рекомендуется

■ Потенциальное взаимодействие – комбинация этих препаратов возможна, однако рекомендуется постоянный мониторинг, коррекция доз или времени приема

▲ Потенциальное взаимодействие слабой интенсивности – комбинация этих препаратов возможна, постоянный мониторинг, коррекция доз или времени приема, вероятно, не потребуется

◆ Не ожидается клинически значимых взаимодействий

1. University of Liverpool. Drug interactions chart. https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/prescribing_resources/pdfs/000/000/078/original/NNRTIs_2020_Jul.pdf (дата обращения: 03.09.2020)

Рекомендации о замене АРВТ у пациентов с подавленной вирусной нагрузкой ВИЧ

- ✓ Принцип переключения: «Поддерживать вирусную супрессию, не ставя под угрозу будущие варианты лечения”[1]
- ✓ “В целом, если старая схема АРВТ хорошо переносится без признаков токсичности, то нет особых причин переходить на новую схему”[2]

DHHS[1]	IAS-USA[2]	EACS[3]	WHO[4]
Задуматься о замене: ▪ Упрощение режима ▪ Повышение переносимости и / или снижение токсичности ▪ Предотвращение / смягчение МЛВ ▪ Исключение требований к приему пищи или жидкости ▪ Сокращать затраты	***Упреждающая замена:*** ▪ С TDF на TAF в АРВТ, если есть высокий риск почечной / костной токсичности *Задуматься о замене:* ▪ При наличии признаков / потенциальной хронической токсичности, МЛВ или возникающих НЯ ▪ С 3 на 2 АРВП, если не было предыдущей вирусологической неудачи	***Показания к замене:*** ▪ Подтвержденная токсичность ▪ Профилактика долгосрочной токсичности ▪ МЛВ (вкл. ППД для лечения HCV) ▪ Планируемая беременность ▪ **Возраст и/или СЗ** ▪ Упрощение	▪ Рассмотреть возможность замены в соответствии с национальными рекомендациями в контексте лекарственного обеспечения и выбора пациента

1. DHHS Guidelines. October 2018. 2. Saag. JAMA. 2018;320:379. 3. EACS Guidelines. October 2018. 4. WHO Policy Brief. July 2019.

ВИЧ-инфекция как модель для персонализации терапии (COVID-19?!!)

Течение ВИЧ-инфекции

ВИЧ-инфекция

АРВТ (уменьшение активности репликации ВИЧ)

Иммунная дисфункция / Воспаление (лимфоидный фиброз, ЦМВ, микробная транслокация, ВИЧ, коинфекции)

Токсичность лечения (метаболический синдром, почечная дисфункция, повреждение печени, нейропатия и др.)

Заболевания, не ассоциированные со СПИДом: сосудов и сердца, остеопороз, ЗНО)

Гериатрические синдромы / возраст (саркопения, астения, немощность и др.)

Перегрузка системы оказания медицинской помощи

Вид помощи

Диспансеризация, ранняя диагностика, начало лечения

Снижение токсичности АРВП

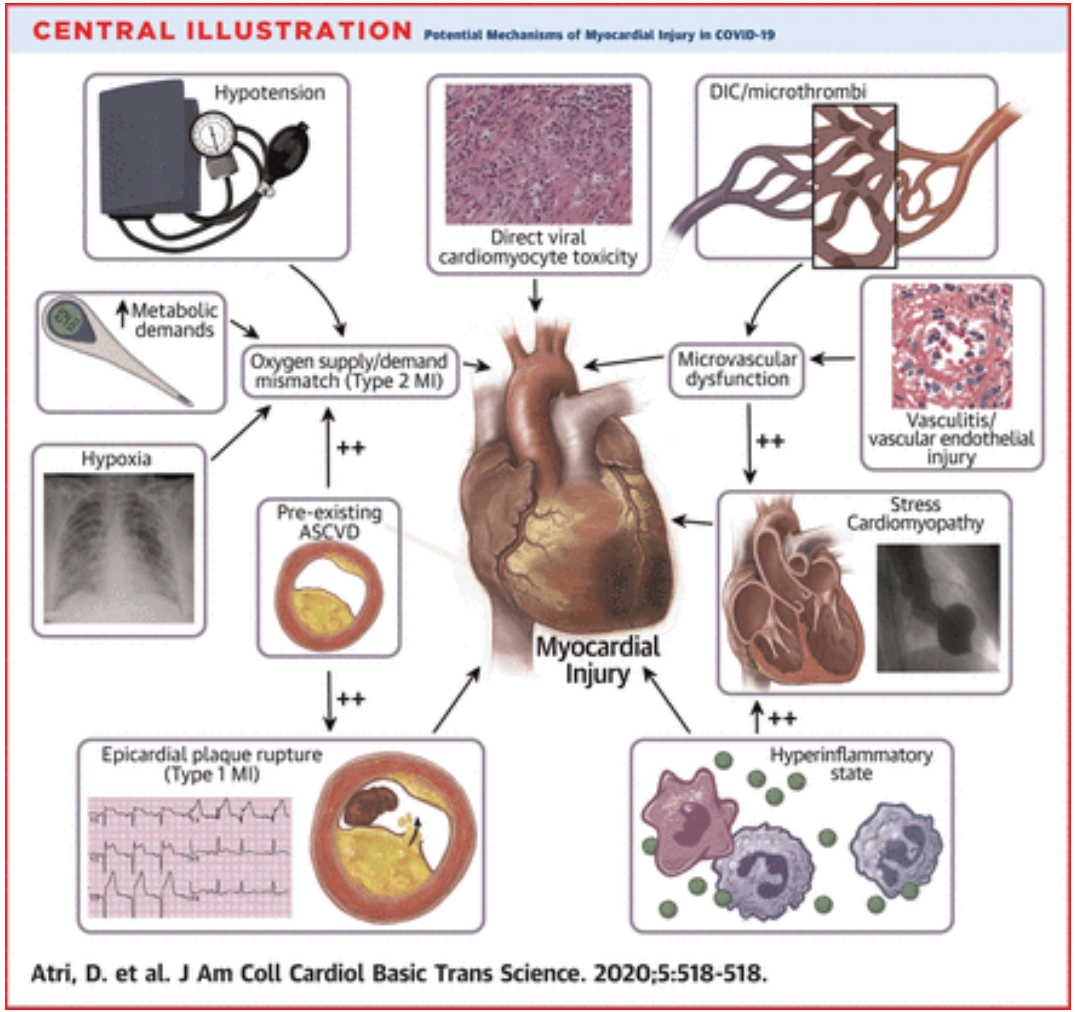
Противовоспалительная и иммунотропная терапия

Агрессивная профилактическая терапия (скрининг на ССЗ, ХБП, ЗНО и др., снижение уровня липидов, АД)

Сохранение здоровья пациентов старшего возраста

Разработка новых моделей оказания помощи для пациентов с ВИЧ и др. болезнями

Адаптировано: Deeks et al. *Lancet* 2013



Кардиологические проявления COVID-19. Потенциальные механизмы поражения

- Непосредственное повреждение миокарда вирусом SARS-CoV-2
- Аритмии
- Сердечная недостаточность, кардиогенный шок и миокардиты
- Тромбоз
- Микрососудистые поражения
- Стресс-кардиомиопатия
- Острый коронарный синдром
- Повреждение миокарда – ОИМ 2 типа (вторичное по отношению к несоответствию спроса и предложения кислорода)
- Системный гипервоспалительный ответ с повреждением миокарда

Deepak Atri, Hasan K. Siddiqi, Joshua P. Lang, Victor Nauffal, David A. Morrow and Erin A. Bohula. **COVID-19 for the Cardiologist**
Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. **JACC: Basic to Translational Science**
Volume 5, Issue 5, May 2020 DOI: 10.1016/j.jacbts.2020.04.002
https://basictranslational.onlinejacc.org/content/5/5/518?_ga=2.79233492.1767921115.1591548487-297725183.1589460025

Ключевые вопросы о ССЗ при COVID-19

- Пациенты с ССЗ и профилактика COVID-19
- Факторы риска тромбоза, профилактика и лечение при COVID-19
- ОИМ, профилактика и лечение во время COVID-19
- Кардиомиопатия и сердечная недостаточность при COVID-19
- Связь между артериальной гипертензией и COVID-19
- Ведение пожилых людей с ССЗ при COVID-19
- Роль измерения уровня тропонина и натрийуретических пептидов при COVID-19
- Значение ингибиторов РААС при COVID-19
- Значение терапии статинами при COVID-19
- Выполнение ЭхоКГ при COVID-19
- Мониторинг QT при использовании гидроксихлорохина и азитромицина при COVID-19
- Профилактика, диагностика и лечение ФП во время COVID-19
- Кардиореабилитация. Как она может быть использована во время COVID-19
- Какие существуют телемедицинские стратегии для борьбы с факторами риска ССЗ (стресс, тревога, гиподинамия, плохое питание, табакокурение) у пациентов с ССЗ
- Значение дистанционного наблюдения за пациентами с ССЗ во время пандемии COVID-19

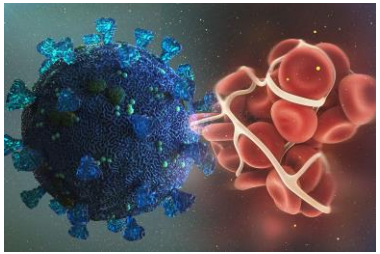
Диагностика и лечение острого инфаркта миокарда (ОИМ) должны осуществляться согласно разработанным рекомендациям и стандартам. Могут потребоваться дополнительные меры (оценка статуса по COVID-19, этиология ОИМ, фоновые ССЗ) для выбора индивидуальной тактики ведения пациента

- ***Сердечно-сосудистые проявления при COVID-19:*** ОИМ, миокардит, имитирующий STEMI (ST-elevation myocardial infarction), стрессовая кардиомиопатия, неишемическая кардиомиопатия, коронарный спазм или повреждение миокарда без документированного ОИМ I или II типа, что требует дифференциальной диагностики эффективной терапии, минимизации риска, НЯ, воздействия на медицинский персонал. Большинство случаев ОИМ (США) остаются COVID-19-ассоциированными, требуют реваскуляризации в соответствии со стандартными протоколами ЧКВ. Реперфузия на основе фибринолиза может быть проведена в МУ, где не проводится реваскуляризация, пациент нетранспортабелен, есть противопоказания.
- ***Стандарт оказания медицинской помощи пациенту с ОИМ и COVID-19:*** все усилия должны быть направлены на сохранение всего объема помощи, времени от поступления до установки стента / баллона, с учетом дополнительного времени для тщательной диагностики по COVID-19, ОИМ (этиология), чтобы минимизировать возможные риски последствий и обеспечить соответствующее терапевтическое вмешательство.
- Необходимо разработать ***протоколы ведения ОИМ в условиях пандемии COVID-19***, они должны включать все современные опции диагностики и лечения. Необходимо обеспечить достаточный запас оборудования, расходного имущества, СИЗ.
- ***Помощь при ОИМ:***
  - ***с подъемом ST (STEMI):*** первичное ЧКВ с реваскуляризацией в течение 90 минут остается стандартом лечения в МУ с возможностью ЧКВ, независимо от статуса по COVID-19. *Обязательны дополнительные меры предосторожности:* для вероятных и подтвержденных пациентов с COVID-19, во всех случаях, учитывая бессимптомное течение и потенциальную возможность ложноотрицательных результатов теста на COVID-19.
  - ***возможный STEMI:*** пациентам, у которых неясный или двусмысленный диагноз обусловлен атипичными симптомами, диффузным подъемом сегмента ST или атипичными результатами ЭКГ, а также отсроченным появлением симптомов, рекомендуется дополнительная неинвазивная оценка степени изменений.

Диагностика и лечение острого инфаркта миокарда (ОИМ) должны осуществляться согласно разработанным рекомендациям и стандартам. Могут потребоваться дополнительные меры (оценка статуса по COVID-19, этиология ОИМ, фоновые ССЗ) для выбора индивидуальной тактики ведения пациента

- ***В центре внимания*** – дальнейшая стратификация риска для статуса COVID-19, дальнейшая оценка риска острых коронарных тромботических окклюзий по сравнению с другими патологиями.
- ***Тщательный прогноз:*** не всем пациентам COVID-19 с подъемом ST с/без острой коронарной окклюзии выполнять реперфузию или другие методы инвазивного лечения. У подтвержденных пациентов с COVID-19 и тяжелой легочной декомпенсацией (ОРДС) или пневмонией, которые интубированы в ОИТ – ***чрезмерно высокий риск смерти,*** целесообразна консервативная терапия.
- ***МУ без оказания помощи при STEMI:*** первичное ЧКВ остается стандартом оказания помощи пациентам, быстро переведенным из центров без ЧКВ (в течение 120 минут после первого медицинского контакта в МУ).
- Для пациентов, у которых быстрая реперфузия при первичном ЧКВ невозможна, рекомендуется фармакоинвазивный подход с начальным фибринолизом с последующим рассмотрением вопроса о переводе в центр ЧКВ.
- ***Статус пациента по COVID-19***, а также ограничения пандемии COVID-19 как в направляющем, так и в принимающем МУ могут потребовать ***внесения изменений в стандарт оказания помощи.***
- ***Пациенты с реанимированной внебольничная остановка сердца и/или кардиогенным шоком:***
  - являются подгруппой самого высокого риска среди пациентов с ОИМ.
  - имеют самый высокий риск капельного распространения COVID-19.
  - индивидуальный подход к выбору тактики ведения в зависимости от стойкого подъема ST на ЭКГ, аномалий при ЭхоКГ.
- ***ОИМ без подъема ST:***
  - стандарт лечения как для положительных, так и отрицательных пациентами по COVID-19.
  - COVID-19 положительных или вероятных пациентов без STEMI следует лечить медикаментозно и принимать только для срочной коронарной ангиографии и возможного ЧКВ при наличии клинических признаков высокого риска (Глобальный Регистр Острых Коронарных Событий [GRACE] score >140) или гемодинамической нестабильности.

Повышенный риск тромбозов у пациентов с COVID-19 определяет необходимость фармакологической профилактики венозных тромбоэмболий (ВТЭ) у госпитализированных пациентов. D-димер при соответствующей клинической картине может быть применен в клинической практике для мониторинга, оценки прогноза, принятия этапных решений. Необходимо продолжать профилактику ВТЭ после выписки с помощью антикоагулянтов прямого действия (АПД).

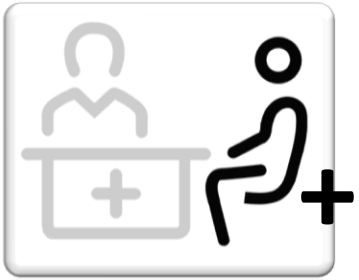


- Повышенный риск тромбообразования – основание для проведения фармакологической профилактики ВТЭ у всех госпитализированных пациентов с COVID-19 если нет противопоказаний и есть клиническая целесообразность. Вариант выбора – низкомолекулярный гепарин один раз в день, что сводит к минимуму риск воздействия на персонал, экономит СИЗ.
- Коагулопатия при тяжелой форме COVID-19, по-видимому, связана с нормальным или повышенным уровнем фибриногена, в отличие от диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии (ДВС), и поэтому не представляет явного повышенного риска кровотечения.
- Высокие уровни Д-димера – признак плохого прогноза у тяжелобольных пациентов COVID-19. Терапевтическая гипокоагуляция не является обязательной для всех пациентов, основанной только на повышенном тесте D-димера, и нет никаких доказательств, подтверждающих использование значений D-димера для определения интенсивности терапии. Значения D-димера могут использоваться для клинического мониторинга, характеристики коагулопатии и тщательного тестирования результатов лечения.
- Оценка ВТЭ должна включать в себя: оценку анамнеза, физикальный осмотр и контроль жизненно важных показателей, проводимое в настоящее время лечение и результаты лабораторных исследований.
- Решение о проведении визуализации ВТЭ не должно основываться только на повышенном D-димере. Целенаправленная визуализация для подтверждения подозрений на тромбоэмболии и выбор характера терапевтической гипокоагуляции м.б. предпочтительными, если они имеют приемлемые риски воздействия.
- Постгоспитальная профилактика ВТЭ (особенно с АПД, если риск кровотечения может быть сведен к минимуму) проводится при COVID-19 при длительной продолжительности заболевания и повышенной вероятности иммобилизации и суперинфекции.
- В процессе принятия решений использовать валидированные оценки риска (IMPROVE, IMPROVEDD – оценка D-димера).

Технологии дистанционного мониторинга могут обеспечить разумную альтернативу личным визитам во время пандемии COVID-19

- Необходимо пересмотреть технологии контроля за здоровьем пациентов на дому, улучшив доступ к решениям с помощью использования удаленного мониторинга
- Многие кардиологи, аритмологи используют дистанционный мониторинг для пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами (например, кардиостимуляторами), возможно использование аналогичных разработок для наблюдения, ранней диагностики, профилактики сердечно-сосудистых событий:
  — дистанционный контроль физиологических параметров, таких как масса тела, артериальное давление и т.д.
  — ежедневная запись или запрограммированная передача оповещений о состоянии пациента каждые 30 дней: сбор, передача и отчет / описание лечащему врачу.
  — дистанционный физиологический мониторинг с определенным выделенным временем для интерактивного общения с медицинского персонала / лечащего врача / специалиста с пациентом в течение месяца: интерпретация полученных данных и взаимодействие с пациентом для выработки плана лечения.
  — другие медицинские цели.
- * Важно отметить: требуется информированное согласие пациента для работы в таком формате

ЭТАПЫ ПУТИ



АРВТ

- Ранняя диагностика и лечение
- Одновременно АРВТ
- Подавление репликации ВИЧ
- Профилактика развития мутаций резистентности

АРВТ+

- Сопутствующие заболевания:
  - Скрининг
  - Лечение
  - Профилактика
- Длительное сохранение здоровья

АРВТ +

- Сопутствующие заболевания:
  - Прекращение курения
  - Уменьшение веса
  - Физическая активность
- Длительное сохранение здоровья и качества жизни

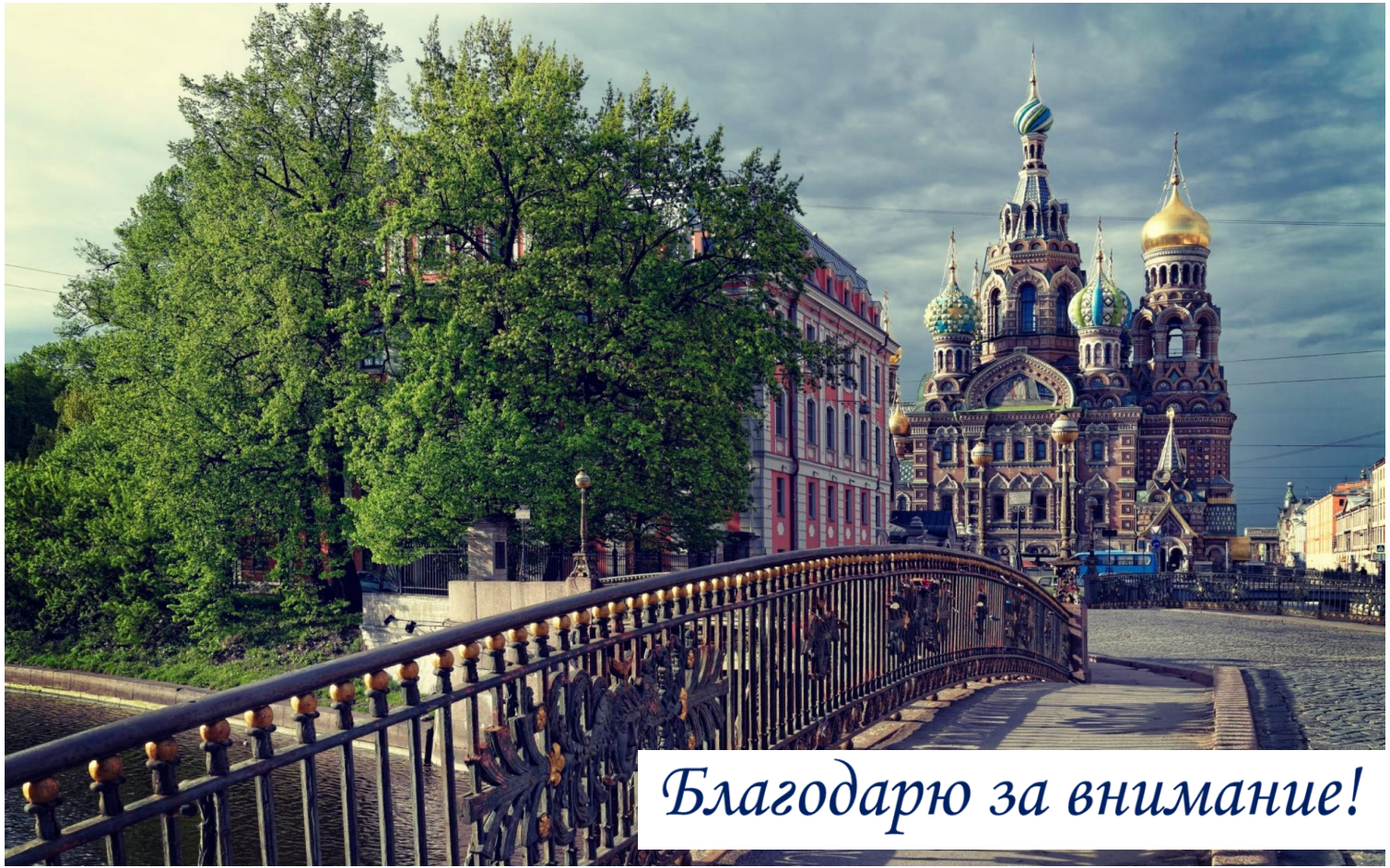
В начале → **В развитии** → **В настоящем**

EACS Guidelines. October 2019

Мнение эксперта:

Основные направления предстоящей работы

- ***Исследования – поиск лучших биомаркеров*** для прогнозирования развития ССЗ и других не связанных со СПИДом исходов при ВИЧ
  - *Сосредоточить исследования на маркерах воспаления как потенциальных мишенях для терапии раннего прогрессирующего атеросклероза, ССЗ*
- Использование в клинике современных ***гиполипидемических, противодиабетических препаратов,*** учет их плейотропных эффектов
- Оценка ***влияния АРВП*** нового поколения (например, ингибиторов интегразы) на вероятность ***развития СЗ, включая ССЗ***
- Разработка / адаптация подходов для ***оценки и прогнозирования риска развития ССЗ*** в современных условиях
- Изучение особенностей ***тяжелых исходов ССЗ при ВИЧ-инфекции*** (ОКС, ИМ, ИИ и др.)


Благодарю за внимание!