



Ведение пациентов с ВИЧ-инфекцией и высоким сердечно-сосудистым риском

Спикер: Светлана Николаевна Антоняк,

научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и ВИЧ/СПИДа Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины

Вебинар проводится в рамках реализации проекта «Центр Знаний».

Реализует проект Украинский институт социальных исследований имени Александра Яременко в сотрудничестве с МБФ «СПИД Фонд Восток - Запад» (AIDS Foundation East-West – AFEW-Украина), в партнерстве с Украинским национальным тренинговым центром ВБО «Час життя плюс», при технической поддержке Представительства Детского Фонда ООН (ЮНИСЕФ)

Эволюция кардио-васкулярных заболеваний у пациентов с ВИЧ

- В течение последних 20 лет ВИЧ-инфекция стала хроническим заболеванием, требующим непрерывного лечения. Вне доступа к АРТ, сердечно-сосудистые заболевания, как и ранее связаны с оппортунистическими инфекциями и поздними проявлениями СПИД и включают ВИЧ-ассоциированные *кардиомиопатии, перикардиты и легочную гипертензию*.
- При эффективном же контроле ВИЧ-инфекции увеличение возраста пациентов, хроническое воспаление и ряд других факторов повышают *кардио-васкулярный риск* у пациентов с ВИЧ

**ВИЧ-инфекция при эффективной АРТ
ассоциирована с:**

Воспаление:

- Повышенные провоспалительные цитокины в плазме
- Повышенная коагуляция
- Активированные лимфоциты и моноциты

**Измененные
метаболические профили**

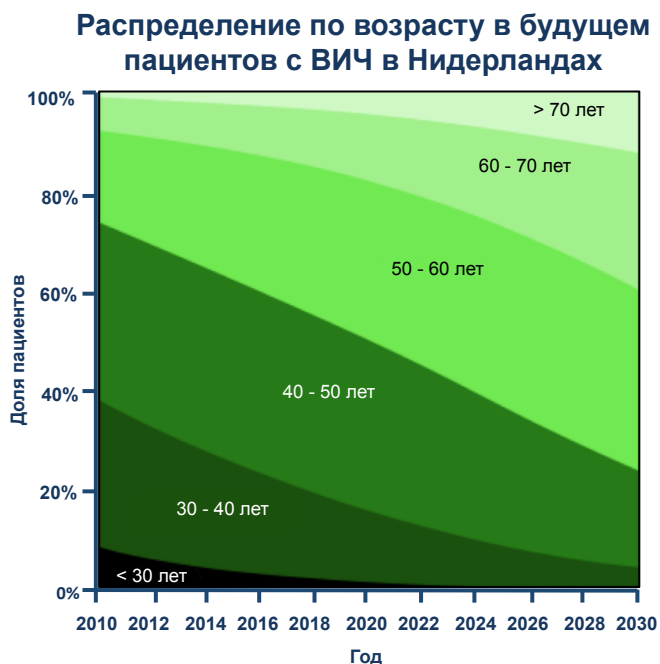
- Повышенные общий холестерин, ЛПНП, триглицериды
- Дисфункция жировой ткани

**Повышенный риск ССЗ, ХБП, диабета, не-СПИД
злокачественных новообразований и переломов
костей**

Клиническое значение старения ВИЧ+ людей: когорта ATHENA

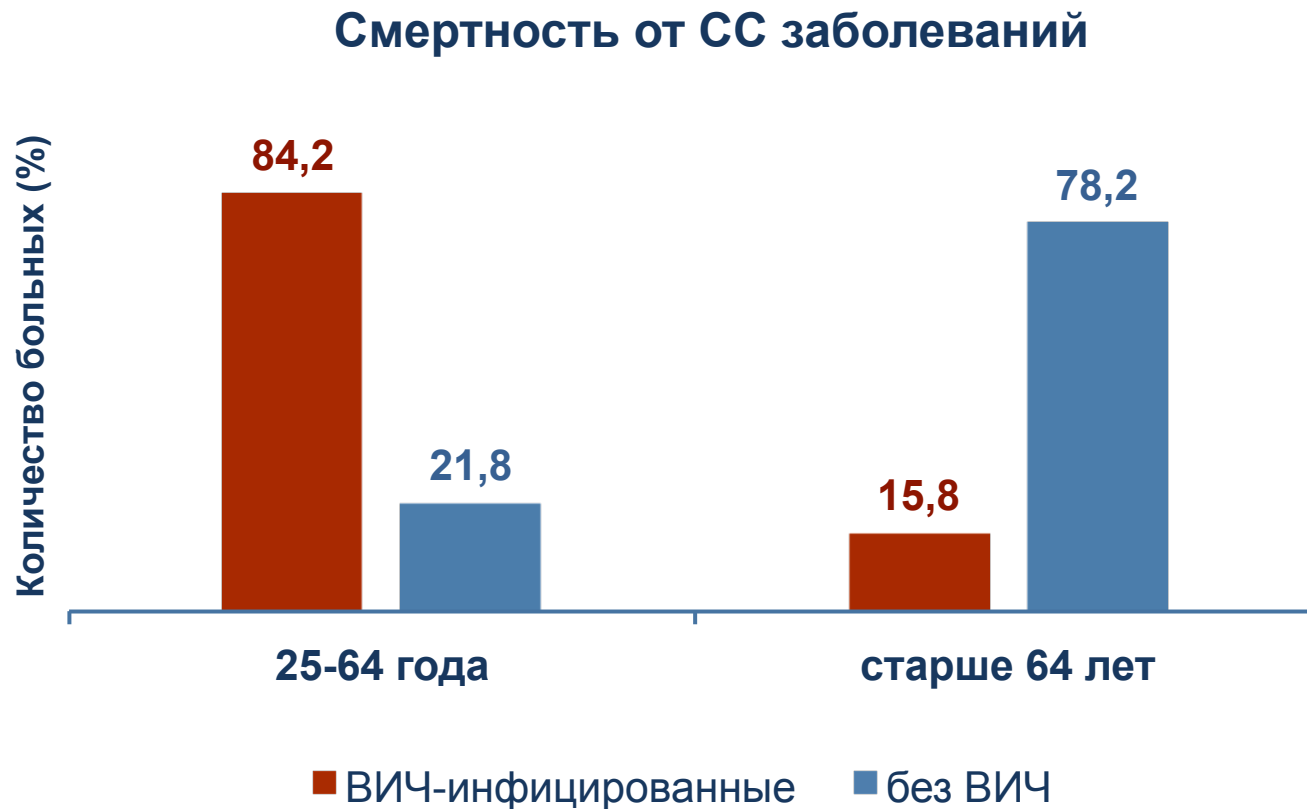
Повышение нагрузки неинфекционных заболеваний (AANCCs – age-associated non communicable comorbidities) и прием многих препаратов

Модель старения ВИЧ-популяции отслеживает пациентов на лечении по мере их старения, развития AANCCs и начала приема препаратов



- В когорте ATHENA пропорция пациентов на АРТ в возрасте ≥ 50 вырастет с 28% до 73% в период между 2010 и 2030
- Нагрузка AANCCs вызвана главным образом ростом ИБ с ростом других сопутствующих заболеваний
- Прием многих препаратов обусловлен ростом количества приема сердечно-сосудистых препаратов

Пациенты с ВИЧ чаще умирают от СС заболеваний в молодом возрасте



1. Matthew J. Patterns of Cardiovascular Mortality for HIV-Infected Adults in the United States: 1999 to 2013 Am J Cardiol 2016; 117:214-220

Ключевые факторы повышения СС риска у пациентов с ВИЧ

1

- Системное воспаление

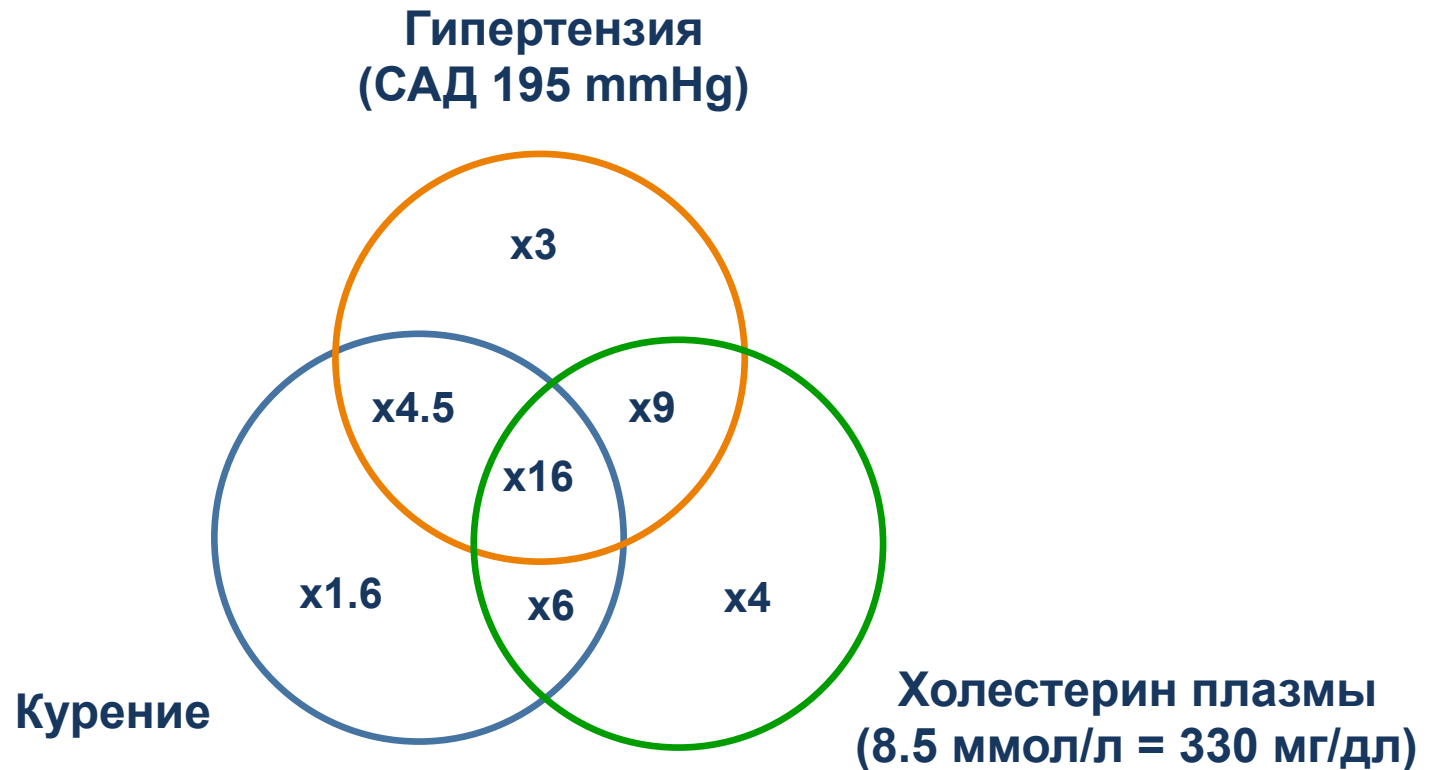
2

- Традиционные факторы риска СС заболеваний

3

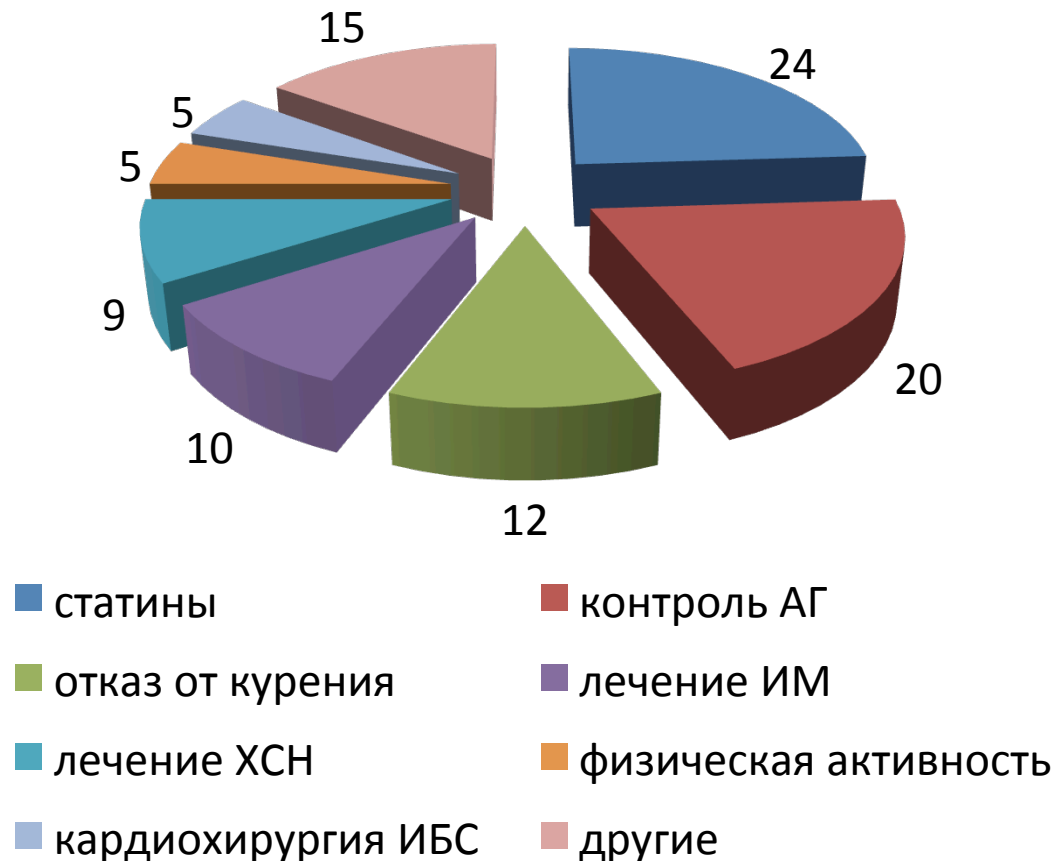
- Метаболические эффекты АРТ

Величина СС риска связанного с курением, гипертензией и гиперхолестеринемией



Вклад различных факторов в снижение СС смертности (1980-2000)

вклад различных факторов %



Увеличение выявляемости факторов СС риска у пациентов с ВИЧ

- Существенные различия в наличии традиционных факторов кардио-васкулярного риска впервые были показаны при изучении данных в двух госпиталях: среди людей с ВИЧ было больше курящих (38 vs. 18%), лиц с артериальной гипертензией (21 vs. 16%), диабетом (12 vs. 7%), и дислипидемией (23 vs. 18%)

Больные с СД умирают от СС катастроф

- В структуре смертности больных с СД в 75%–80% причиной является СС катастрофа
- Риск умереть от СС катастрофы **в 3 раза** выше
- Укорочение жизни **на 12-14 лет**

Риск развития СД 2 типа у пациентов с ВИЧ

- Проанализированы данные пациентов, которым была начата АРТ с 2011 по 2013 годы. Анализ включал 2 632 пациента и 2452 пациента были обследованы повторно после 12 месяцев приёма АРТ.
- Результаты: исходно распространённость СД была 2,3% (95% ДИ, 1,8%-2,9%); возраст являлся фактором риска, но не ИМТ, как в общей популяции. После 12 месяцев АРТ, дополнительно развился СД у 5,3%. Вновь развившийся диабет не ассоциировался с возрастом, но выявилась связь с ИМТ.
- Выводы: диабет – нередкое заболевание у пациентов с ВИЧ. В группе повышенного риска развития диабета находятся пациенты, которые первый год принимают АРТ.

СС риск у пациентов с ВИЧ и СД

- Пациенты с ВИЧ-инфекцией имеют более высокий риск СС заболеваний в сравнении с не инфицированными ВИЧ.
- Пациенты с СД и ВИЧ имеют СС риск особенно высокий.
- Таким образом у пациентов с СД необходимо оценивать СС риск и применять комплексный подход к снижению СС риска

Диагностические критерии диабета и пред-диабета

Пред-диабет

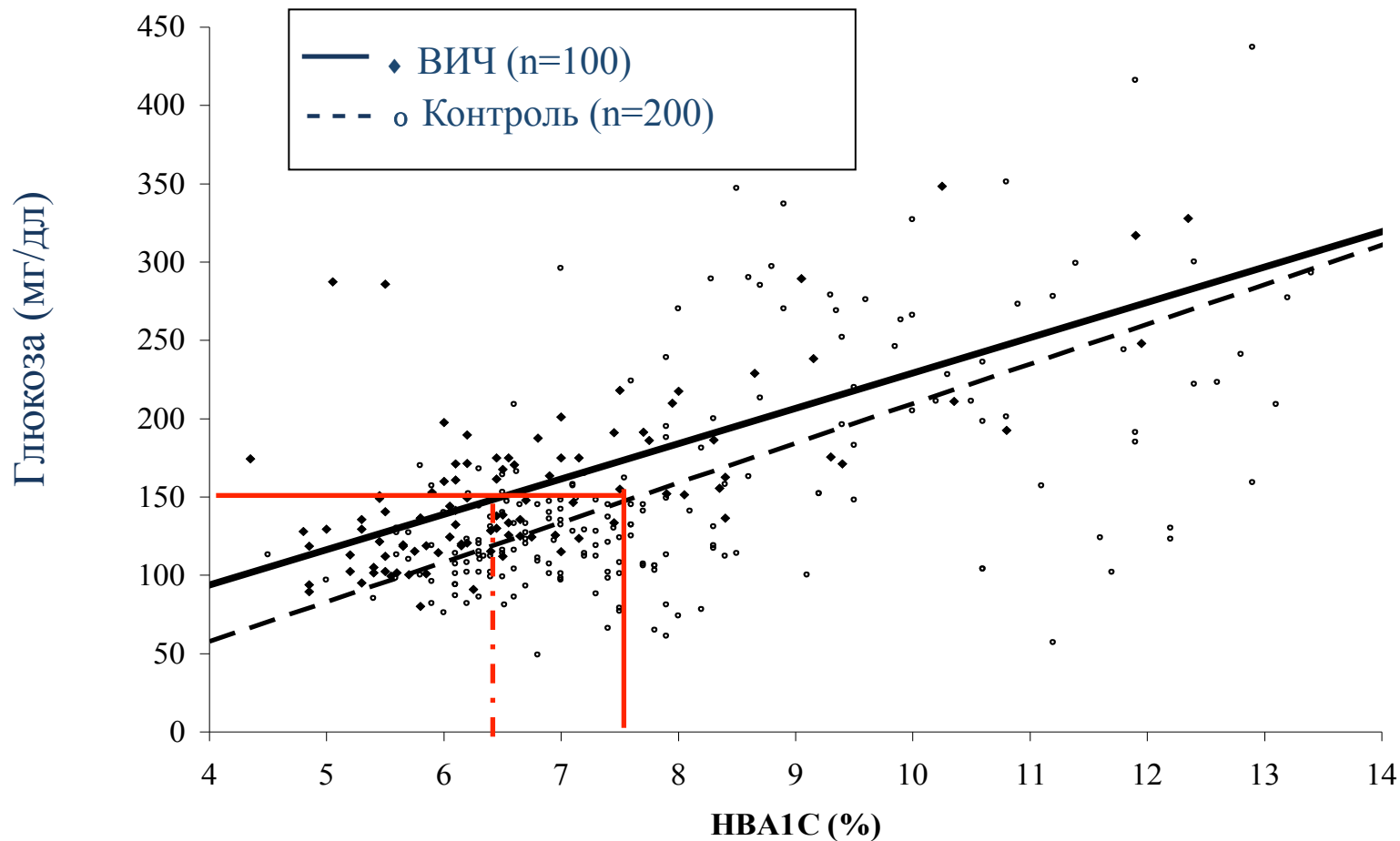
- **глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л**
- *нагрузка* 7,8 – 11,0 ммоль/л*
- *HbA1c 5,6 - 6,4%*

Сахарный диабет

- **глюкоза плазмы натощак > 7,0 ммоль/л,**
- *нагрузка > 11,0 ммоль/л,*
- *HbA1_c > 6,5%*
- *при наличии симптомов любой случайный анализ глюкозы плазмы > 11,0 ммоль/л*

* - в соответствии с протоколом ВОЗ – 75 г глюкозы, растворенной в воде

НbA1с недооценивает гликемию у ВИЧ-инфицированных лиц



После того, как СД был диагностирован, какими должны быть следующие шаги?

- Изменение образа жизни
 - диета, физические упражнения и обучение – основа любой программы лечения СД 2 типа
- Препарат первого ряда в лечении СД 2 типа
 - **метформин остается оптимальным препаратом первого ряда**
- Комбинированная терапия
 - после метформина данные ограничены
 - комбинированная терапия с 1-2 другими пероральными/инъекционным агентами является разумной
- **Снижение риска СС заболеваний – главный фокус терапии**



Poster Sessions – Abstract P052

The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects

Zong Jian ¹, Borland Julie ², Jerva Fred ², Wynne Brian ³, Choukour Mike ⁴, Song Ivy ¹

¹ Clinical Pharmacology Modeling & Simulation, ClaxoSmithKline, RPT, USA. ² CPSSO, ClaxoSmithKline, RPT, USA. ³ Infectious Disease MDD, ClaxoSmithKline, RPT, USA. ⁴ Biostatistics, Parexel, Sarasota, FL, USA.

Conclusions: Co-administration of DTG and metformin was well tolerated, yet significantly increased metformin plasma exposure; effects were DTG dose dependent. Though metformin has a wide therapeutic index and alone is not associated with hypoglycemia, close monitoring is recommended when co-administering metformin and DTG. Dose adjustments of metformin may be considered.

Table 1. Statistical comparison of metformin PK parameters with and without dolutegravir

Plasma Metformin PK Parameter	GLS mean		GLS mean ratio (90% CI)
	Metformin Alone (Period 1)	Metformin+DTG (Period 2)	Metformin+DTG vs. Metformin Alone
Cohort 1 (DTG 50 mg QD)	n = 15	n = 14	
C _{max} (µg/mL)	0.932	1.55	1.66 (1.53, 1.81)
AUC(0-τ) (hr*µg/mL)	6.83	12.2	1.79 (1.65, 1.93)
Cohort 2 (DTG 50 mg BID)	n = 15	n = 14	
C _{max} (µg/mL)	0.845	1.878	2.11 (1.91, 2.33)
AUC(0-τ) (hr*µg/mL)	6.49	15.9	2.45 (2.25, 2.66)

Оценка общего СС риска

- Все современные Рекомендации по предотвращению СС заболеваний в клинической практике рекомендуют оценивать общий СС риск, поскольку атеросклероз является результатом взаимодействия нескольких факторов риска.
- Предотвращение СС заболеваний на индивидуальном уровне должно быть адаптировано к его или её общему риску: чем выше риск, тем интенсивнее вмешательство должно быть.

Как выявить пациентов с высоким СС риском?

- Пациенты с ССЗ в анамнезе
- Пациенты с СД
- СКФ 30–59 мл/мин
- АГ (+СД или АД $\geq 180/110$ мм. рт. ст.)
- ОХ >8 ммоль/л
- Расчёт по шкалам, если пациент автоматически не попадает в категорию высокого или очень высокого риска (см. выше)

(модифицированная фрамингемская шкала +D:A:D)

<http://www.chip.dk/Tools>

Как измеряется СС риск?

- У практически здоровых людей СС риск в целом результат нескольких взаимодействующих факторов риска. Это основа подхода к предотвращению СС заболеваний.
- SCORE, которая оценивает 10 летний риск фатальных СС событий рекомендуется для оценки риска и может помочь в логистике принятия решений и избежать как недостаточной так и избыточной терапии. Валидные местные системы могут быть альтернативой SCORE.
- Лица с высоким и очень высоким риском вследствие имеющихся заболеваний *не нуждаются* о оценке риска с помощью шкал, а требуют немедленного вмешательства.
- У молодых людей с низким абсолютным риском может быть очень высокий относительный риск и риск в течение жизни.
- Поскольку у женщин риск ниже, чем у мужчин, их десятилетний риск отличается, но он не отсутствует.
- Подход основанный на общем риске обеспечивает гибкость: если не удастся устранить один фактор, можно повлиять на другие.

10-летний СС риск

- Многие системы по оценке СС риска могут применяться у практически здоровых людей, включая Фремингемскую шкалу, SCORE, ASSIGN, Q-Risk, PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study), CUORE, the Pooled Cohort equations, Arriba и Globorisk.
- На практике, большинство систем одинаковы, если применяются в сравнимых популяциях.
- С 2003 года в Европе рекомендована система SCORE, поскольку она базируется на большой, репрезентативной Европейской базе данных.

Общее количество фатальных и не фатальных событий

- Естественно, общий риск фатальных и не фатальных событий выше и клиницисты часто спрашивают как их оценить.
- Данные SCORE показывают, что общий риск фатальных и не фатальных событий в 3 раза выше для мужчин, чем риск фатальных, это означает, что если риск фатальных СС событий по SCORE 5% то это соответствует суммарному риску фатальных и не фатальных событий в 15%; для женщин риск увеличивается в 4 раза

Оценка кардиоваскулярного риска



[Home](#) [Studies](#) [Publications & Presentations](#) [Teaching and Outreach](#) [MATCH](#) [Tools & Standards](#) [WHO CC](#) [Collaborations](#) [PERSIMUNE](#)

[Tools & Standards](#) > [Clinical risk scores](#)

Search...



Risk Assessment Tool System (RATS)

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



☐ D:A:D MI number needed to harm



Kidney

☐ Estimated glomerular filtration rate



☐ D:A:D Short chronic kidney disease risk score



☐ D:A:D Full chronic kidney disease risk score



Build form

Rigshospitalet, University of Copenhagen
CHIP, Department of Infectious Diseases, Section 2100
Follow us on:  

Finsencentret
Blegdamsvej 9
DK-2100 Copenhagen, Denmark

P: +45 35 45 5757
F: +45 35 45 5758
www.regionh.dk www.chip.dk



Login

<http://www.chip.dk/Tools>

Каким пациентам с ВИЧ следует проводить оценку СС риска?

- Пациентам старше 40 лет
 - ✓ Всем наивным пациентам, которым впервые назначается АРТ
 - ✓ Всем пациентам, которые получают АРТ

Сопутствующая патология у пациентов с ВИЧ в различных возрастных группах

	18-29 (n=138)	30-39 (n=343)	40-49 (n=623)	50-59 (n=301)
Гиперхолестеринемия	8%	27,1%	42,4%	47,5%
Диабет	4.3%	3,2%	9,0%	12,6%
Заболевания почек	2,2%	5,0%	8,3%	9,3%
Артериальная гипертензия	7,2%	20,1%	35,5%	49,2%

Референтные значения уровня АД для диагностики АГ при различных методиках измерения

Методика измерения АД	САТ (мм рт. ст.)	ДАТ (мм рт. ст.)
«офисное» измерение (в клинике)	140	90
«домашнее» само-измерение	132	83
24-часовое амбулаторное мониторирование (среднее суточное)	125	79
ночное	120	70

По данным исследования PAMELLA

2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension.//Journal of Hypertension 2013, 31:1281–1357

Выявляемость гипертензии «белого халата»

13%

- В популяционных исследованиях

32%

- В когортных исследованиях*

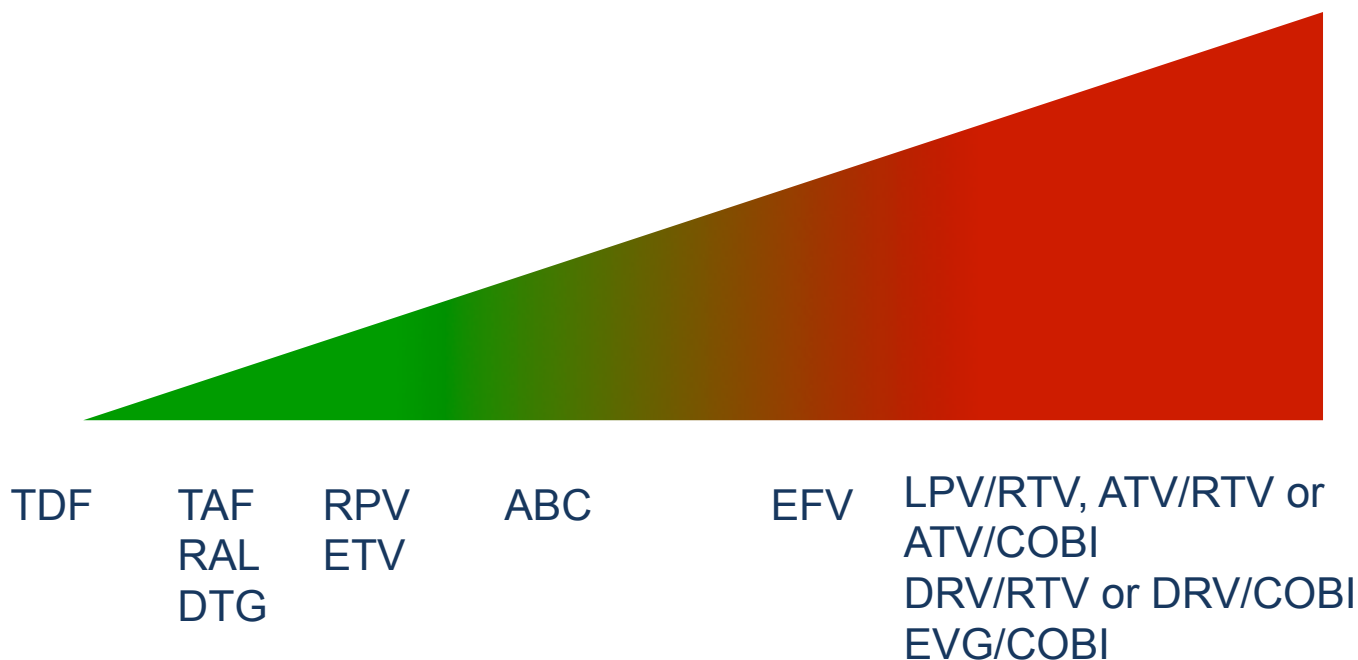
* Выше у пожилых, женщин, не курящих, беременных, больных с СД, ХБП

Комбинации препаратов, доказавшие свою эффективность в исследованиях и рекомендованные для стартовой терапии АГ

Рекомендации

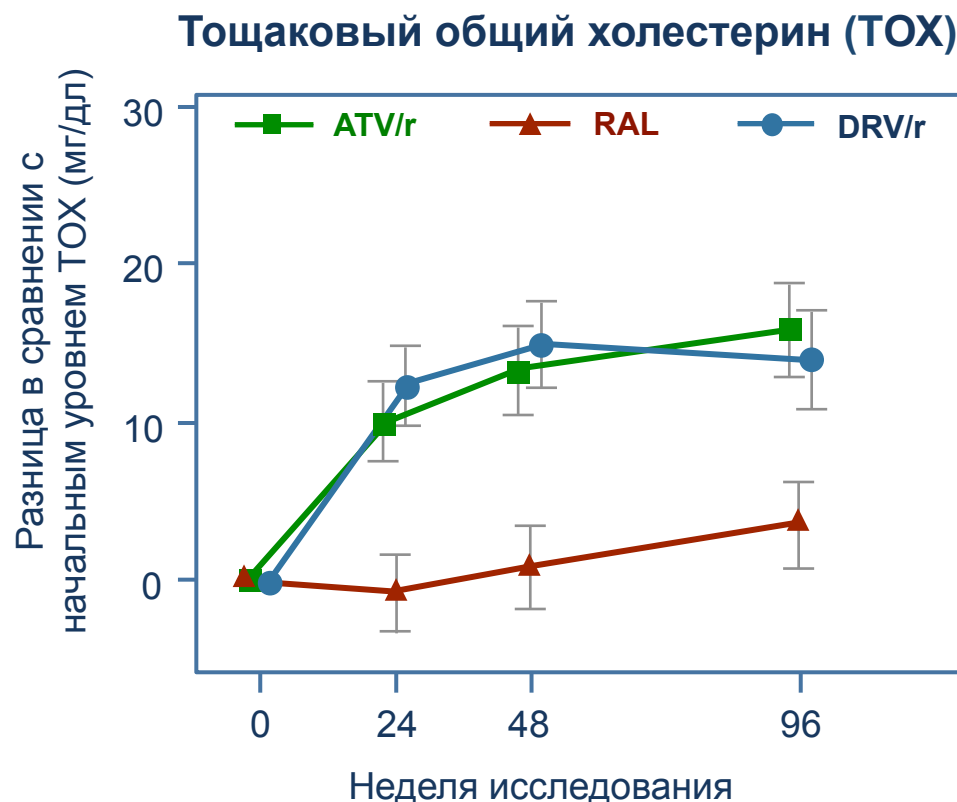
1.	Сартан + диуретик
2.	ИАПФ + диуретик
3.	Сартан + антагонист кальция
4.	ИАПФ + антагонист кальция
5.	Антагонист кальция + диуретик (у пожилых больных с ИСГ)
6.	β-блокатор + диуретик*

Влияние АРТ на липидный обмен



TDF – тенофовир, TAF – тенофовир алафенамид, RAL- ралтегравир, DTG – долутегравир, RPV - рилпивирин (ННИОТ), ETV – этравирин (ННИОТ), ABC – абакавир, EFV – эфавиренц, LPV/RTV, ATV/RTV, DRV/RTV– бустированный ритонавиром лопинавир, атазанавир, дарунавир соответственно, EVG/COBI – элвитегравир, бустированный кобицистатом

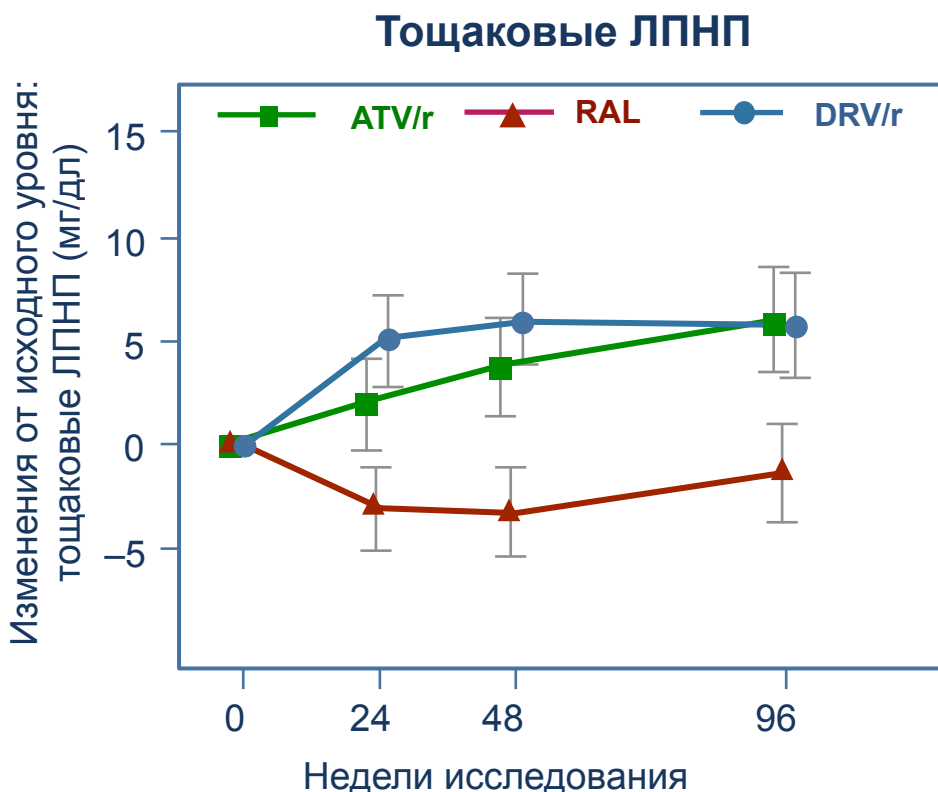
Изменения тощакового уровня холестерина на режимах АРТ, содержащих DRV/r или ATV/r или RAL



Количество участников, включенных в анализ

	недели			
	0	24	48	96
ATV/RTV	602	541	521	490
RAL	600	527	542	505
DRV/RTV	595	529	507	490

Изменения тощакового уровня ЛПНП на режимах АРТ, содержащих DRV/r или ATV/r или RAL



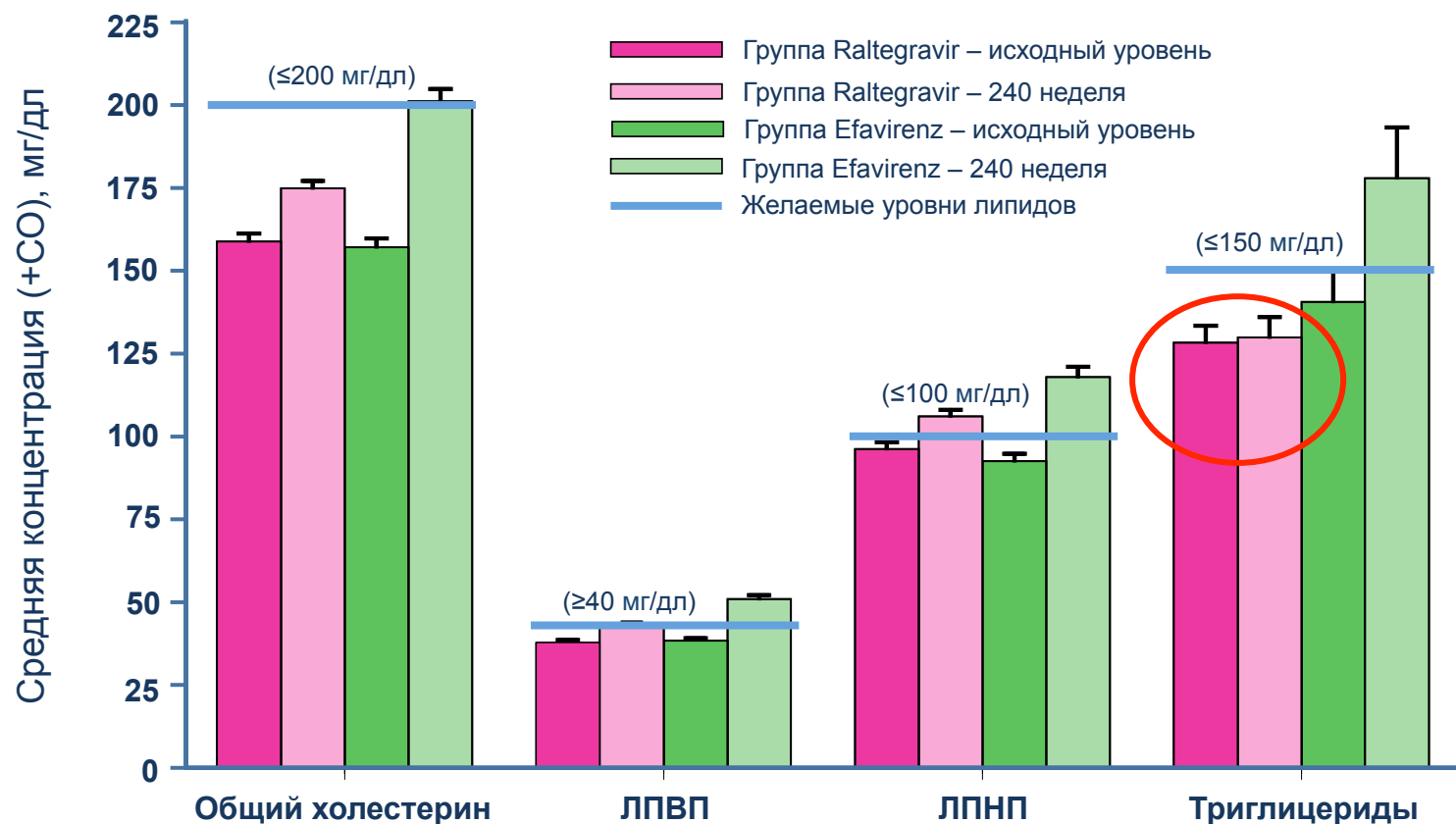
Количество участников,
включенных в анализ

	недели			
	0	24	48	96
ATV/RTV	596	529	512	480
RAL	593	518	531	493
DRV/RTV	581	508	486	468

Выводы исследования по изменению липидного профиля

- АРТ, содержащая ингибиторы протеазы, повышала тощаковые показатели триглицеридов и ЛПНП в сравнении с ралтегравиром, который уменьшал или сохранял стабильными данные показатели
- Тощаковый общий холестерин возрастал во всех группах, но значительно меньше в группе RAL, чем в группах ATV/r или DRV/r
- ЛПВП возрастали во всех группах лечения без разницы между группами

STARTMRK: зфавиренз повышал тощаковые уровни липидов в начале и к 240 неделе в сравнении с целевыми значениями в отличие от Ралтегравира

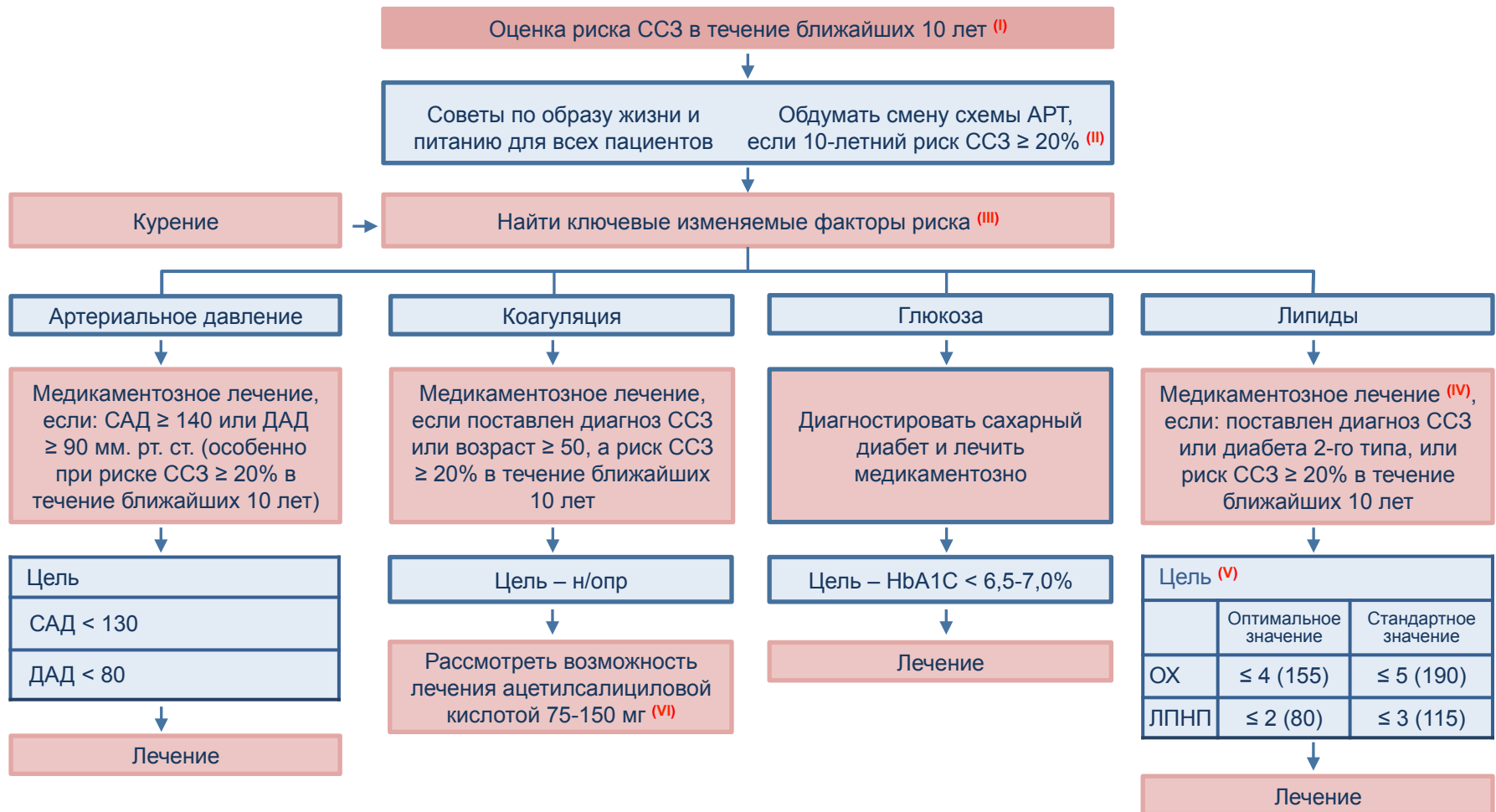


СО = стандартная ошибка

Из DHHS 2016г. АРТ – ассоциированные побочные эффекты, которые могут быть скорректированы сменой режима АРТ

Событие	АРТ агент(ы) или класс препаратов		Комментарии
	Переключить с	Переключить на	
Инсулино-резистентность	LPV/r, FPV/r	ИНИ ННИОТ: рилпивирин	Исследования у ВИЧ-негативных людей говорят о прямом влиянии LPV/r (и IDV) на инсулинорезистентность. <i>Но традиционные факторы риска могут быть более сильными.</i>

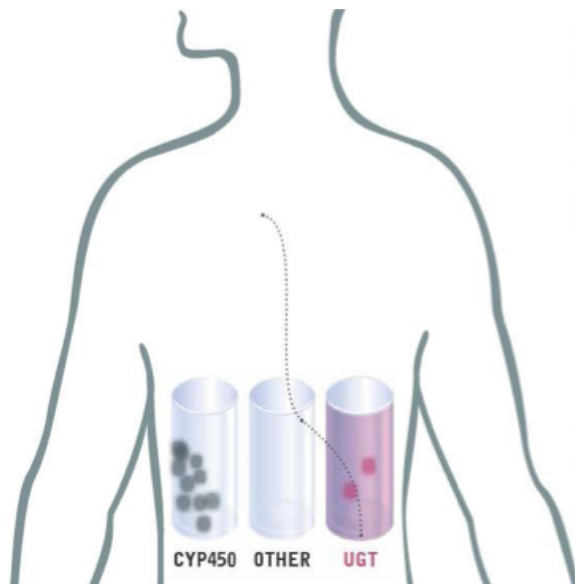
EACS 2017: Профилактика ССЗ



- **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.

Рассмотрите потенциальные межлекарственные взаимодействия у пациентов с высоким СС риском!

ИНИ характеризуются минимальным количеством межлекарственных взаимодействий из-за особенностей пути метаболизма



Только 2% ЛС

метаболизируются с помощью
УФК-1А1 глюкоронизации,
включая **ИНИ**

73% ЛС

преимущественно
метаболизируются с помощью
системы цитохрома **CYP450**

Межлекарственные взаимодействия: АРТ и статины

АРТ	Противопоказано	Модификация дозы	Не требуется изменения дозы
EFV		Atorvastatin Pravastatin Rosuvastatin	Pitavastatin
RPV			Atorvastatin Pitavastatin
LPV/RTV	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin Rosuvastatin	Pitavastatin Pravastatin
ATV/RTV ATV/COBI	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin Rosuvastatin Pravastatin	Pitavastatin
DRV/RTV DRV/COBI	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin Pravastatin Rosuvastatin	Pitavastatin
EVG/COBI/TDF/FTC	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin Rosuvastatin	
RAL			Все
DTG			Все

Ключевые положения

- Оценивайте и снижайте СС риск у пациентов с ВИЧ!
- Выявите ключевые факторы риска и влияйте на них: консультируйте пациента и рекомендуйте отказ от курения, проводите контроль АД и коррекцию АГ, диагностируйте и лечите СД
- Не забывайте, что при СД главный фокус – на снижении СС риска
- При высоком СС риске: статины (учитывайте межлекарственные взаимодействия)
- Не забывайте о важности избегать нежелательных межлекарственных взаимодействий при лечении сопутствующих заболеваний
- При высоком СС риске рассмотрите замену ИП/усилен. на ИНИ (например, долутегравир)
- Сейчас – эра ИНИ, с которыми связано меньше метаболических нарушений и также ИНИ характеризуются малым числом нежелательных межлекарственных взаимодействий

**БЛАГОДАРИМ
ЗА ВНИМАНИЕ!**

Видеозапись вебинара
можно посмотреть на нашем сайте:



Центр Знаний
knowledge.org.ua