



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ HIV

υπό

ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ Γ. ΔΟΛΑΨΑΚΗ

Επιμελήτῃ Β' ΕΣΥ, Παθολόγου
Δ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αττικών

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, Μάιος 2020

Επιβλέπων

Αλέξανδρος Τσελέπης, καθηγητής Βιοχημείας - Κλινικής Χημείας,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή

Αλέξανδρος Τσελέπης, καθηγητής Βιοχημείας - Κλινικής Χημείας,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων (επιβλέπων)

Μιλτιάδης Ματσάγκας, καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Σταυρούλα Τσιάρα, αναπληρώτρια καθηγήτρια Παθολογίας, τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Αναπληρωματικό μέλος

Γεώργιος Κούβελος, επίκουρος καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά

Thrombosis and atherosclerosis in HIV patients

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους διδάσκοντες του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Θρόμβωση και αντιθρομβωτική αγωγή» και ιδιαίτερα τον διευθυντή του προγράμματος, καθηγητή κ.Μιλτιάδη Ματσάγκα.

Η γραμματέας του μεταπτυχιακού προγράμματος κ.Ξανθή Σακκά ήταν πάντα πρόθυμη να απαντήσει στις ερωτήσεις μου και να με διευκολύνει στη συγγραφή της παρούσας εργασίας.

Θερμές ευχαριστίες στον επιβλέποντα της παρούσας εργασίας καθηγητή κ.Αλέξανδρο Τσελέπη για τις παρατηρήσεις του και τη βοήθειά του στην ολοκλήρωσή της.

Η παρούσα εργασία αφιερώνεται στη μνήμη του πατέρα μου.

Χριστόδουλος Γ. Δολαψάκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η έγκαιρη έναρξη και η ευρεία πρόσβαση στη σύγχρονη αντιρετροϊκή θεραπεία (antiretroviral treatment-ART) έχει αλλάξει τη φυσική ιστορία της λοίμωξης από τον ιό της ανοσολογικής ανεπάρκειας (human immunodeficiency virus-HIV), η οποία στις οικονομικά αναπτυσσόμενες χώρες έχει μετατραπεί από μία προοδευτικά επιδεινούμενη θανατηφόρα ασθένεια σε μία χρόνια νόσο. Το προσδόκιμο ζωής των HIV ασθενών με πρόσβαση στη σύγχρονη ART πλησιάζει αυτό του γενικού πληθυσμού και πλέον καθορίζεται από μη σχετιζόμενες με τον HIV συννοσηρότητες, όπως η καρδιαγγειακή νόσος. Οι HIV ασθενείς έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης, καρδιαγγειακής νόσου και θρομβοεμβολικής νόσου λόγω των αλληλεπιδράσεων μεταξύ του ίδιου του ιού, της ART και των κλασικών παραγόντων κινδύνου. Η χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος που συνοδεύει την HIV λοίμωξη, ακόμα και στους ασθενείς υπό αποτελεσματική ART με καταστολή του πολλαπλασιασμού του ιού, αποτελεί το συνδετικό κρίκο μεταξύ HIV, αθηροσκλήρωσης και θρόμβωσης. Εντούτοις, σε κλινικό επίπεδο, η εκτίμηση του καρδιαγγειακού και θρομβοεμβολικού κινδύνου των HIV ασθενών, καθώς και οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τη μείωσή τους υπολείπονται αυτών του γενικού πληθυσμού. Η παρούσα εργασία επιχειρεί μία σύνοψη της παθογένεσης της αθηροσκλήρωσης και της θρόμβωσης στην HIV λοίμωξη, της συσχέτισής τους με τη θνητότητα και νοσηρότητα των HIV ασθενών και δίνει ιδιαίτερο βάρος σε μελέτες και δεδομένα που επηρεάζουν τον υπολογισμό και τις παρεμβάσεις μείωσης του καρδιαγγειακού και θρομβωτικού κινδύνου στην κλινική πράξη, μεταξύ των οποίων οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις των αντιθρομβωτικών φαρμάκων με την ART. Τέλος καθ'όλη την εργασία γίνεται προσπάθεια σύγκρισης των δεδομένων μεταξύ αναπτυσσόμενων και αναπτυσσόμενων χωρών, καθώς παρόλο που οι τελευταίες αφορούν την πλειοψηφία των HIV ασθενών, η πρόσβαση στην ART είναι ελλιπής και η ιατρική παρακολούθηση ανεπαρκής με αποτέλεσμα οι συνέπειες της αθηροσκλήρωσης και της θρόμβωσης στη θνητότητα να είναι σοβαρότερες.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

ιός ανοσολογικής ανεπάρκειας, HIV, αντιρετροϊκή θεραπεία, ART, αθηροσκλήρωση, θρόμβωση, καρδιαγγειακός κίνδυνος, φλεβική θρομβοεμβολική νόσος,

ABSTRACT

Early and effective contemporary antiretroviral therapy (ART) has changed the natural history of human immunodeficiency virus (HIV) infection. In developed world, HIV has transitioned from a progressive, fatal disease to a chronic disease. Life expectancy of HIV patients is now close to that of general population and is determined by non-HIV related chronic comorbidities, including cardiovascular disease. HIV patients are exposed to a higher risk of atherosclerosis, cardiovascular disease and thromboembolic disease due to complex interactions between traditional risk factors, HIV infection itself and ART. The ongoing inflammation and activation of immune system that characterize HIV infection, even in patients under effective ART with suppressed viral replication, is the key component between HIV, atherosclerosis and thrombosis. Nevertheless, from a clinical perspective, the assessment of the cardiovascular and thromboembolic risk of an individual HIV patient and the pharmacological interventions for their reduction are not adequate, compared to the general population. The present MSc thesis summarizes the pathogenesis of HIV-related atherosclerosis and thrombosis and their relationship with the mortality and morbidity of HIV patients and particularly refers to the current knowledge regarding assessment and interventions that aim to reduce cardiovascular and thromboembolic risk in clinical practice, including issues related to drug interactions between antithrombotic drugs and ART. Throughout the present thesis there is a constant effort to compare data between developed and developing countries, as in the latter although concerning the majority of HIV population, access to ART and follow-up of the HIV patients are inadequate resulting in a higher burden of atherosclerotic and thrombotic disease.

KEY WORDS

Human immunodeficiency virus, HIV, antiretroviral therapy, ART, atherosclerosis, thrombosis, cardiovascular risk, venous thromboembolic disease

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

σελίδα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Ο ιός της ανοσολογικής ανεπάρκειας του ανθρώπου

1.1 Γενικότητες	1
1.2 Επιδημιολογία, Θνητότητα, Νοσηρότητα από HIV	3
1.3 Η αντιρετροϊκή θεραπεία	4
1.4 Συμπεράσματα	6

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

HIV και αθηροσκλήρωση

2.1 Επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στους HIV ασθενείς	8
2.2 Η αθηροσκλήρωση ως φλεγμονώδης νόσος	10
2.3 Εμμένουσα φλεγμονή στην HIV λοίμωξη και καρδιαγγειακή θνητότητα. Οι μελέτες SMART και START	12
2.4 Μηχανισμοί συνεχιζόμενης φλεγμονής στους HIV ασθενείς με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HIV-RNA	17
2.5 Κλασικοί παράγοντες κινδύνου και ειδικές συννοσηρότητες	18
2.6 Αντιρετροϊκή αγωγή και αθηροσκλήρωση	19
(α) Σύνδρομο λιποδυστροφίας	19
(β) Επιδράσεις στο γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ	20
(γ) Κατηγορίες ART και καρδιαγγειακός κίνδυνος	20
2.7 Συμπεράσματα	21

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Προσδιορισμός καρδιαγγειακού κινδύνου στους HIV ασθενείς

3.1 Προσδιορισμός καρδιαγγειακού κινδύνου στο γενικό πληθυσμό	23
3.2 Απεικονιστικοί και κλινικοί παράγοντες ενίσχυσης του καρδιαγγειακού κινδύνου	24
3.3 Προσδιορισμός καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με HIV	25
3.4 Ανίχνευση υποκλινικής αθηροσκλήρωσης ως παράγοντας ενίσχυσης του καρδιαγγειακού κινδύνου στους HIV ασθενείς	26
3.5 Συμπεράσματα	28

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Παρεμβάσεις μείωσης καρδιαγγειακού κινδύνου στους HIV ασθενείς

4.1 Αντιρετροϊκή θεραπεία	29
4.2 Στατίνες	29
(α) Μηχανισμός δράσης και πλειοτροπικές δράσεις	29
(β) Χρήση των στατινών ως πρωτογενής πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου στο γενικό πληθυσμό	30
(γ) Χρήση των στατινών ως πρωτογενής πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου στους HIV ασθενείς	31

(δ) Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις στατινών και αντιρετροϊκής αγωγής	33
(ε) Οδηγίες για τη χρήση στατινών στους ασθενείς με HIV	34
4.3 Ασπιρίνη	35
4.4 Αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες	38
4.5 Αντιθρομβωτικοί παράγοντες	39
4.6 Συμπεράσματα	40

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Κολπική μαρμαρυγή και θρομβοεμβολικός κίνδυνος στους HIV ασθενείς

5.1 Επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής στους HIV ασθενείς	41
5.2 Η HIV λοίμωξη ως αίτιο κολπικής μυοκαρδιοπάθειας	42
5.3 Θρομβοεμβολικός κίνδυνος ασθενών HIV με κολπική μαρμαρυγή	42
5.4 Συμπεράσματα	44

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος στους HIV ασθενείς

6.1 Συσχέτιση HIV και φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου	45
6.2 Συσχέτιση σταδίου HIV λοίμωξης και ART με τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο	46
6.3 Πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου στους HIV ασθενείς	47
6.4 Ζητήματα διάγνωσης και θεραπείας της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου στους HIV ασθενείς	48
6.5 Συμπεράσματα	50

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις αντιρετροϊκής αγωγής και αντιθρομβωτικών παραγόντων

7.1 Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά αντιρετροϊκής αγωγής	51
7.2 Αλληλεπίδραση με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες	52
7.3 Αλληλεπίδραση με αντιπηκτικούς παράγοντες	53
(α) Αναστολείς της βιταμίνης Κ και ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους	53
(β) Άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά	53
7.4 Συμπεράσματα	56

ΑΝΤΙ ΕΠΙΛΟΓΟΥ

Η HIV λοίμωξη την εποχή του SARS-CoV-2	57
--	----

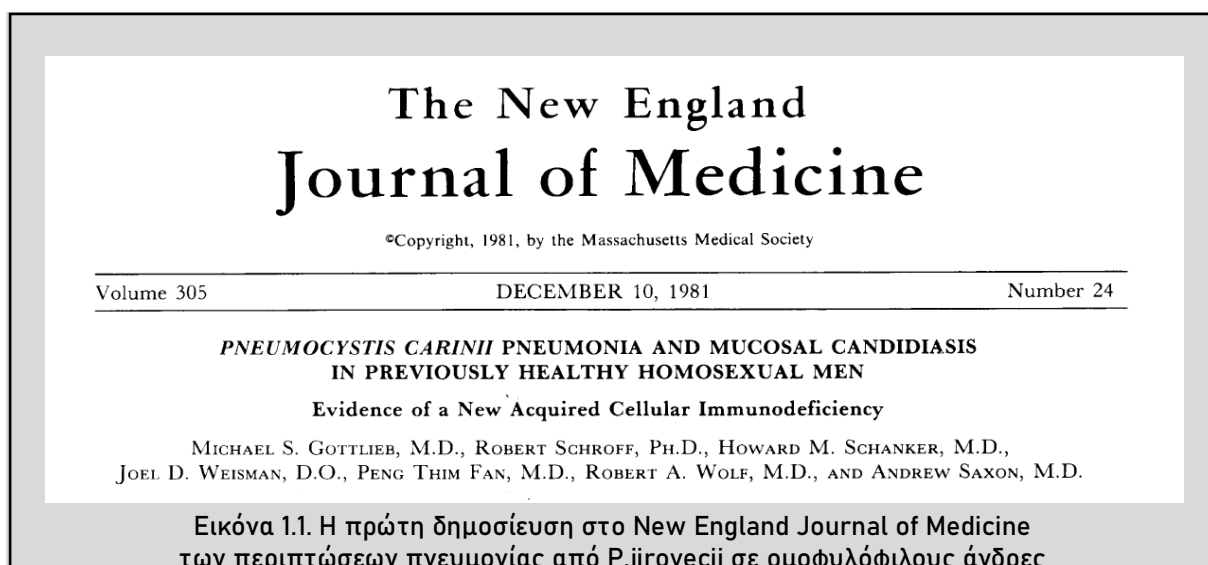
<u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	60
---------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Ο ΙΟΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ (HIV)

1.1 Γενικότητες

Το 1981 εμφανίστηκαν οι πρώτες δημοσιεύσεις εμφάνισης πνευμονίας από *Pneumocystis carinii* (σήμερα πλέον γνωστή ως *P.jirovecii*) σε προηγουμένως υγιείς ομοφυλόφιλους άνδρες (Εικόνα 1.1). Μέχρι τότε η πνευμονία από *P.carinii* ήταν νόσος που αφορούσε αποκλειστικά σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Σύντομα αναγνωρίστηκε ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν σεσημασμένη μείωση των CD4+ T λεμφοκυττάρων ενώ ακολούθως περιγράφηκαν και άλλες περιπτώσεις νόσησης από ασυνήθιστα παθογόνα. Σε αυτές τις νόσους δόθηκε αρχικά το όνομα *Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας* (Acquired Immune Deficiency Syndrome-AIDS). Το 1983 απομονώθηκε ο ιός που προκαλεί το AIDS που τελικώς, το 1986, ονομάζεται *ιός της ανοσολογικής ανεπάρκειας του ανθρώπου* (Human Immunodeficiency Virus-HIV).



Ο ιός HIV ανήκει στην οικογένεια των ρετροϊών οι οποίοι έχουν ως χαρακτηριστικό γνώρισμα την παρουσία του ενζύμου *ανάστροφη μεταγραφάση* (reverse transcriptase), που τους παρέχει τη δυνατότητα μεταγραφής του ιικού RNA σε DNA, χρησιμοποιώντας τα ένζυμα του κυττάρου-ξενιστή. Ο ιός προσβάλει οποιοδήποτε κύτταρο φέρει στην επιφάνειά του τον υποδοχέα CD4 και τους συνυποδοχείς χημειοκινών (CCR5, CXCR4, βλ. σελίδα 4) και κατ'εξοχήν τα CD4+ και CD8+ T λεμφοκύτταρα, τα CD4+ μονοκύτταρα (ιστικά μακροφάγα, κυψελιδικά μακροφάγα, μικρογλοία), τα NK κύτταρα, τα κυκλοφορούντα δενδριτικά κύτταρα, τα κύτταρα Langerhans της επιδερμίδας και τα προγονικά κύτταρα του θύμου.

Μετά την είσοδό του στον οργανισμό ο HIV παρουσιάζεται μέσω των μακροφάγων στα CD4+ T λεμφοκύτταρα στο περιφερικό αίμα και στους λεμφαδένες, όπου επάγεται έντονη ανοσολογική απάντηση και φλεγμονή. Ακολούθως (σε 6-25 ημέρες) ο ιός διασπείρεται στο αίμα, σε άλλα όργανα του λεμφικού συστήματος και σε άλλους ιστούς. Ειδικότερα, στον λεμφικό ιστό του εντέρου, συμβαίνει μαζική καταστροφή των μνημονικών T κυττάρων με αποτέλεσμα διαταραχή του επιθηλιακού φραγμού και αλλόθεση (translocation) μικροβιακών παραγόντων στην κυκλοφορία με αποτέλεσμα έντονη φλεγμονώδη απάντηση, που αποτελεί κομβικό γεγονός στην παθολογία της HIV-επαγόμενης διαρκούς ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού.

Η μοναδικότητα και η παραδοξότητα της HIV λοίμωξης έγκειται στο γεγονός ότι η ανοσοκαταστολή επάγεται από τη συνεχή και ανεξέλεγκτη ανοσολογική διέγερση. Η παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (IL-6, IL-1β, TNFα) ενεργοποιεί ακόμα περισσότερο τα CD4+ T λεμφοκύτταρα, τα οποία όμως με αυτόν τον τρόπο καθίστανται «εύκολη λεία» για τον HIV. Αυτός ο φαύλος κύκλος καταστροφής-ενεργοποίησης-καταστροφής των CD4+ επιφέρει τη σταδιακή πτώση του αριθμού τους. Η «εύθραυστη ισορροπία» μεταξύ ιού και ανοσοποιητικού συστήματος σταδιακά καταρρέει και στα τελικά στάδια της νόσου κάθε ίχνος αμυντικής δραστηριότητας του οργανισμού εξαλείφεται.

Το 1993 καθιερώθηκε το σύστημα ταξινόμησης της HIV λοίμωξης που συνδυάζει τον αριθμό των CD4+ κυττάρων με τα κλινικά συμπτώματα (Πίνακας 1.1).

Πίνακας 1.1 Σύστημα ταξινόμησης HIV λοίμωξης			
Αριθμός CD4+	(A) Ασυμπτωματική, οξεία λοίμωξη ή γενική λεμφαδενοπάθεια	(B) Συμπτωματική λοίμωξη εκτός A,C	(C) Νόσοι που ορίζουν AIDS
(1) > 500/mm ³	A1	B1	C1
(2) 200-499/mm ³	A2	B2	C2
(3) <200/mm ³	A3	B3	C3

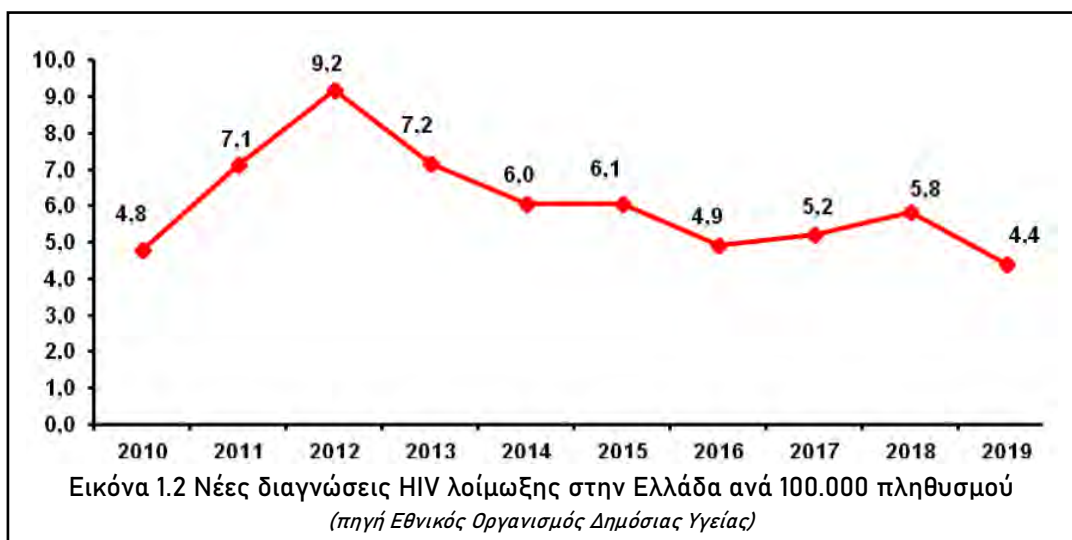
Οι νόσοι που ορίζουν το σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS) και άρα τις AIDS-συσχετιζόμενες νοσηρότητες έχουν οριστεί το 1993 (Πίνακας 1.2).

Πίνακας 1.2 Νόσοι που ορίζουν το AIDS - AIDS defining illnesses	
Καντιντίαση	Καρκίνος τραχήλου μήτρας διηθητικός
Κοκκιδιομύκωση διάσπαρτη ή εξωπνευμονική	Κρυπτοκόκκωση εξωπνευμονική
Χρόνια εντερική κρυπτοσποριδίωση	CMV νόσος εκτός ήπαρ, σπλήνας, λεμφαδένες
HSV νόσος: χρόνια έλκη, βρογχίτιδα, πνευμονίτιδα, οισοφαγίτιδα	Μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια οποιασδήποτε εντόπισης
Ισοσπορίαση	Φυματίωση οποιασδήποτε εντόπισης
Πνευμονία από P.jirovecii	Salmonella υποτροπιάζουσα βακτηραιμία
Τοξοπλάσμωση εγκεφάλου	Σάρκωμα Kaposi
Λέμφωμα Burkitt ή ανοσοβλαστικό ή πρωτοπαθές εγκεφάλου	Λεμφοειδής διάμεση πνευμονία ή πνευμονική διάμεση υπερπλασία
Προοδευτική πολυεστιακή εγκεφαλοπάθεια	Σύνδρομο απίσχνασης οφειλόμενο σε HIV

1.2 Επιδημιολογία, Θνητότητα, Νοσηρότητα από HIV

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ HIV/AIDS ΣΤΟΝ ΚΟΣΜΟ
37,9 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από HIV/AIDS παγκοσμίως εκ των οποίων 1,7 εκατομμύριο είναι παιδιά < 15 ετών
1,7 εκατομμύρια νέες λοιμώξεις από HIV καταγράφηκαν το 2018 (μείωση 40% σε σχέση με 1997) Στην υποσαχάρια Αφρική 4 στις 5 νέες λοιμώξεις στην ηλικία 15-19 ετών είναι γυναίκες
570.000-1,1 εκατομμύριο άνθρωποι πέθαναν από AIDS-σχετιζόμενη νόσο το 2018, μία 56% μείωση σε σχέση με το 2004
Το 2018, το 67-92% των ασθενών γνωρίζουν ότι πάσχουν από HIV/AIDS, το 47%-74% έχει πρόσβαση στην αντιρετροϊκή αγωγή και το 43%-63% έχει μη ανιχνεύσιμο HIV-RNA
Η φυματίωση αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου των ασθενών με HIV. Το 50% των ασθενών με HIV και φυματίωση δεν γνωρίζουν την ύπαρξη ενός εκ των δύο.

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με εκτιμήσεις μέσω μοντέλων που έχουν δημιουργηθεί από τον Οργανισμό Ηνωμένων Εθνών για το AIDS (UNAIDS), ο επιπολασμός του HIV στο σύνολο του ελληνικού πληθυσμού φτάνει το 0.15%, ενώ στους ομο/αμφιφυλόφιλους άνδρες φτάνει το 6.5%. Μέχρι τις 31/10/2019 έχουν καταγραφεί μέσω του συστήματος υποχρεωτικής δήλωσης του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ) 17.909 περιστατικά HIV λοίμωξης, εκ των οποίων το 82.5% είναι άνδρες. Από αυτούς 4.306 έχουν εμφανίσει AIDS και 10.523 βρίσκονται υπό αντιρετροϊκή αγωγή. Ο συνολικός αριθμός των θανάτων ανέρχεται στους 2.963. Οι νέες διαγνώσεις HIV ανά 100.000 πληθυσμού το 2019 βρίσκονται στα χαμηλότερα επίπεδα από το 2010 (Εικόνα 1.2) και από αυτές το 42% αφορά ομοφυλόφιλους άνδρες και το 8.25% χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών. Η πλειοψηφία των νέων διαγνώσεων HIV αφορά άτομα ελληνικής εθνικότητας, με τη διαφορά να μειώνεται τα τελευταία έτη¹.



Η αυξανόμενη χρησιμοποίηση της αντιρετροϊκής θεραπείας από το 1996 είχε ως αποτέλεσμα την σημαντική βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με HIV που μπορούν να έχουν πρόσβαση σε αυτήν, με συνεπακόλουθη μείωση της θνητότητας από τη νόσο και αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Μία μετα-ανάλυση 8

προοπτικών μελετών παρατήρησης (observational cohort studies) το 2016 υπολόγισε την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των HIV ασθενών σε επιπλέον 43,3 και 32,2 έτη για τις ηλικίες 20 και 35 ετών στις αναπτυγμένες χώρες και σε επιπλέον 22,9 έτη και 33 έτη στις αναπτυσσόμενες².

Ουσιαστικά αυτή η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με HIV στις αναπτυγμένες χώρες –όπου υπάρχει εύκολη πρόσβαση στην ART- έχει μετατρέψει την HIV λοίμωξη σε μία χρόνια νόσο. Η θνητότητα από AIDS-σχετιζόμενες αιτίες έχει μειωθεί και αντιστοίχως αυξάνεται η επίπτωση και η νοσηρότητα από νόσους «μη σχετιζόμενες» με τον ιό, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, η ηπατική νόσος, η νεφρική ανεπάρκεια και η μη AIDS-κακοήθειες. Η D:A:D μελέτη αναλύοντας τις μεταβολές στη θνητότητα και τις αιτίες της μεταξύ 1999-2011 σε έναν πληθυσμό περίπου 50.000 HIV ασθενών σε Ευρώπη, ΗΠΑ και Αυστραλία³ ανέδειξε καταρχήν τη μείωση της θνητότητας σε όσους λάμβαναν ART, ενώ όσον αφορά τις αιτίες θανάτου, η καρδιαγγειακή νόσος ήταν η 2^η αιτία θανάτου στις ΗΠΑ και η 3^η στην Ευρώπη.

1.3 Η αντιρετροϊκή θεραπεία

Ο κύκλος ζωής του HIV (Εικόνα 1.3) περιλαμβάνει έξι διαδοχικά στάδια, η αναγνώριση των οποίων αποτέλεσε τη βάση για την ανακάλυψη των αντιρετροϊκών φαρμάκων:

1. Είσοδος: Ο HIV δεσμεύεται μέσω της gp120 πρωτεΐνης του στον CD4+ μεμβρανικό υποδοχέα του κυττάρου. Αυτή η δέσμευση επάγει στερεοχημικές μεταβολές και μία δεύτερη θέση της gp120 συνδέεται με έναν συνυποδοχέα του HIV (CCR5 για τα μακροφάγα, CXCR4 για τα λεμφοκύτταρα). Ακολουθεί η σύντηξη του ιικού περιβλήματος και της κυτταρικής μεμβράνης και η είσοδος του HIV στο κυτταρόπλασμα. *Οι αναστολείς εισόδου*, οι οποίοι περιλαμβάνουν τους αναστολείς σύντηξης (fusion inhibitors-FI) και τους ανταγωνιστές CCR5 δρουν σε αυτό το στάδιο, αν και δεν χρησιμοποιούνται πλέον συχνά.

2. Ανάστροφη μεταγραφή: ο HIV είναι RNA ιός που διαθέτει τρία κωδικοποιημένα ένζυμα, την ανάστροφη μεταγραφάση (reverse transcriptase), την ιντεγκράση (integrase) και την πρωτεάση (protease). Ο HIV χρησιμοποιεί την ανάστροφη μεταγραφάση για τη μεταγραφή του ιικού RNA σε διπλής έλικας DNA, μέσω του λεγόμενου συμπλέγματος προ-ενσωμάτωσης (pre-integration complex), το οποίο περιλαμβάνει ιικό RNA, πρωτεΐνες (Matrix, Vpr, Vif) και τα ανωτέρω ένζυμα. *Οι νουκλεοσιδικοί/νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης* (Nucleoside/Nucleotide reverse transcriptase inhibitors-NRTIs) και *οι μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς* (Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitors-NNRTIs) δρουν σε αυτό το στάδιο του κύκλου ζωής του HIV.

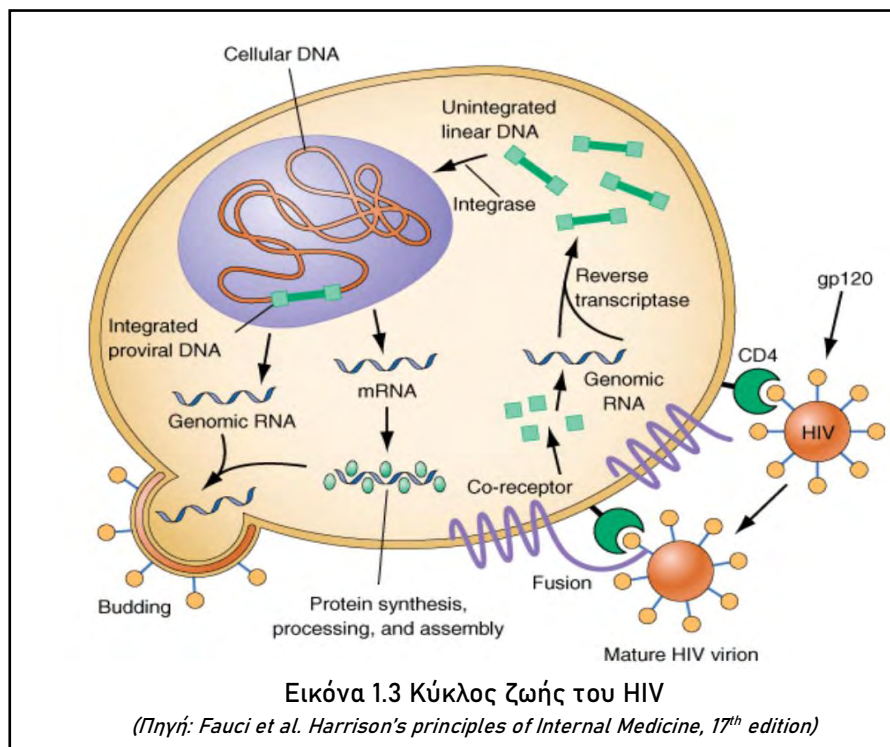
3. Ενσωμάτωση: Το παραχθέν ιικό DNA ενσωματώνεται στο DNA του κυττάρου, κάτι που σηματοδοτεί τη μόλυνση του κυττάρου για την υπόλοιπη ζωή

του. Οι *αναστολείς ιντεγράσης* (integrase strand transfer inhibitors-INSTIs) αναστέλλουν αυτή τη διαδικασία.

4. Πολλαπλασιασμός: Νέο ιικό RNA δημιουργείται καθώς ο HIV χρησιμοποιεί τα ένζυμα του κυττάρου. Το RNA μεταφράζεται σε ένζυμα και πρωτεΐνες που αποτελούν συστατικά των νέων HIV σωματίων. Δεν υπάρχουν αντιρετροϊκά φάρμακα που να δρουν ενάντια στο στάδιο του πολλαπλασιασμού.

5. Συναρμολόγηση: Τα σχηματιζόμενα ένζυμα και πρωτεΐνες μετακινούνται στην κυτταρική μεμβράνη και σχηματίζουν ένα ανώριμο HIV σωματίο. Δεν έχουν ανακαλυφθεί αντιρετροϊκοί παράγοντες ενάντια στη συναρμολόγηση του ιού.

6. Ωρίμανση και εκβλάστηση: Το ανώριμο HIV σωματίο εγκαταλείπει το κύτταρο και το ιικό ένζυμο πρωτεάση, μετατρέπει τις μακρές πολυπρωτεϊνικές αλυσούρες σε μικρότερες, λειτουργικές με αποτέλεσμα την μετατροπή σε ώριμο, λοιμογόνο HIV σωματίο που μπορεί τώρα να μολύνει άλλο κύτταρο. Οι *αναστολείς πρωτεάσης* (protease inhibitors-Pis) δρουν σε αυτό το τελικό στάδιο του κύκλου ζωής του HIV.



Η ζιδοβουδίνη (zidovudine), ένας αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης, ήταν το πρώτο φάρμακο με δράση ενάντια στον HIV που εγκρίθηκε από τον FDA το 1986. Σύντομα έγινε σαφές ότι η μονοθεραπεία καταλήγει σε θεραπευτική αποτυχία. Με την είσοδο των αναστολέων πρωτεάσης στη θεραπευτική φαρέτρα το 1996, *ο συνδυασμός τριών ή περισσότερων διαφορετικών φαρμάκων που δρουν σε διαφορετικά στάδια του κύκλου ζωής του HIV έγινε ο κανόνας*. Αυτή η θεραπευτική προσέγγιση αρχικά έγινε γνωστή ως αντιρετροϊκή θεραπεία υψηλής δραστηριότητας (highly active antiretroviral therapy-HAART), όρος

ο οποίος σήμερα έχει αντικατασταθεί από τον απλούστερο αντιρετροϊκή θεραπεία (antiretroviral therapy-ART).

Σύμφωνα με τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας AIDS (European AIDS Clinical Society-EACS) του 2019,⁴ η έναρξη ART συστήνεται κατά τη διάγνωση για όλους τους ασθενείς με HIV, ανεξαρτήτως του αριθμού των CD4+ κυττάρων, ιδίως εάν πρόκειται για ασθενή με οξεία συμπτωματική HIV πρωτολοίμωξη, με ύπαρξη σοβαρών ή παρατεταμένων συμπτωμάτων, με νευρολογική σημειολογία, ηλικία άνω των 50 ετών, αριθμό CD4+ κυττάρων < 350/mm³ και εγκυμοσύνη.

Εν αναμονή των αποτελεσμάτων ευαισθησίας του HIV στα αντιρετροϊκά φάρμακα, για ασθενείς που δεν έχουν λάβει ποτέ πριν ART συστήνεται η *άμεση έναρξη τριπλής αντιρετροϊκής θεραπείας* με 2 NRTIs+INSTI ή 2 NRTIs+NNRTI ή 2 NRTIs + PI (Πίνακας 1.3). Σημειώνεται ότι οι περισσότεροι αναστολείς πρωτεάσης, καθώς και ο αναστολέας ιντεγκράσης elvitegravir χορηγούνται σε συνδυασμό με μικρή δόση άλλου παράγοντα που δρα ως *φαρμακοκινητικός ενισχυτής* (booster) με σκοπό τη βελτίωση της δραστηριότητας του αντιρετροϊκού φαρμάκου. Οι κυριότεροι boosters είναι το ritonavir και το cobicistat, ισχυρότατοι αναστολείς του κυτοχρώματος P450. Ως στόχος της ART θεωρείται το «κατεσταλμένο», μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο, που αντιστοιχεί σε HIV-RNA < 50 copies/ml επί τουλάχιστον 6 μήνες.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και ο οργανισμός των Ηνωμένων Εθνών για το AIDS έχουν θέσει τον φιλόδοξο στόχο της εξάλειψης της επιδημίας του HIV το 2030, μέσω της επίτευξης του περίφημου «90-90-90»: το 90% των ασθενών με HIV να γνωρίζουν ότι πάσχουν από τη νόσο, το 90% αυτών που γνωρίζουν ότι πάσχουν να λαμβάνουν ART και το 90% αυτών που λαμβάνουν ART να έχουν μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο. Η ανάλυση των δεδομένων της HIV λοίμωξης το 2019⁵ αναδεικνύει την αύξηση του ποσοστού των HIV ασθενών που βρίσκονται υπό αντιρετροϊκή αγωγή στις αναπτυσσόμενες χώρες, καθώς σε 42 από αυτές η κάλυψη ART αυξήθηκε κατά 25% μεταξύ 2007-2017. Την ίδια στιγμή όμως παρατηρήθηκε αύξηση του αριθμού των HIV ασθενών: από 8.74 εκατ. το 1990 σε 36.8 εκατ. το 2017, εκ των οποίων το 40,5% δεν λαμβάνουν ART.

1.4 Συμπεράσματα

Ο HIV ανήκει στους ρετροϊούς, οι οποίοι έχουν ως χαρακτηριστικό γνώρισμα τη χρησιμοποίηση των ενζύμων του κυττάρου-ξενιστή για τη μεταγραφή του RNA τους, μέσω του ενζύμου ανάστροφη μεταγραφάση.

Η καταστροφή των κυττάρων από τον HIV επάγει την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού η οποία με τη σειρά της επιδεινώνει την ανοσοκαταστολή με τελικό αποτέλεσμα την κατάρρευση της άμυνας του οργανισμού.

Η ανακάλυψη και η πρόσβαση στην αντιρετροϊκή θεραπεία βελτίωσε θεαματικά το προσδόκιμο ζωής των HIV ασθενών, με αποτέλεσμα η νοσηρότητα και η θνητότητα

τους να καθορίζεται πλέον από μη-AIDS σχετιζόμενες καταστάσεις, όπως η καρδιαγγειακή νόσος.

Σύμφωνα με τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες η έναρξη συνδυαστικής αντιρετροϊκής θεραπείας συστήνεται με τη διάγνωση της HIV λοίμωξης, ανεξαρτήτου αριθμού CD4+ κυττάρων. Παρά την αύξηση της πρόσβασης στην ART παγκοσμίως, οι νέες περιπτώσεις HIV λοίμωξης αυξάνονται, ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Πίνακας 1.3	Τα κύρια αντιρετροϊκά φάρμακα στην Ελλάδα
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ (ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ)
Ανταγωνιστές CCR5	Maraviroc- <i>MVC</i> (Celsentri)
Αναστολείς σύντηξης	Enfuvirtide- <i>T-20</i> (Fuzeon)
Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)	Rilpivirine- <i>RPV</i> (Edurant) Etravirine- <i>ETV</i> (Intelence) Delavirdine (Rescriptor) Efavirenz- <i>EFV</i> (Stocrin) Neviparine- <i>NVP</i> (Viramune)
Νουκλεοσιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)	Retrovir+Epivir (Combivir) Emtricitabine (Emtriva) Tenofovir- <i>TDF</i> (Viread) Emtricitabine+Tenofovir (Truvada) Lamivudine- <i>3TC</i> (Epivir) Abacavir- <i>ABC</i> (Ziagen) Lamivudine+Abacavir (Kivexa) Zidovudine- <i>ZDV</i> (Retrovir) Lamivudine+Zidovudine+Abacavir (Trizivir) Didanosine- <i>ddI</i> (Videx) Stavudine- <i>d4T</i> (Zerit)
Αναστολείς ιντεγκράσης (INSTI)	Raltegravir (Isentress) Dolutegravir (Tivicay) Elvitegravir (Vitekta)
Αναστολείς πρωτεάσης (PIs)	Tipranavir - <i>TPV</i> (Aptivus) Indinavir - <i>IDV</i> (Crixivan) Saquinavir - <i>SQV</i> (Invirase) Lopinavir + Ritonavir (Kaletra) Fosamprenavir - <i>FPV</i> (Telzir) Ritonavir - <i>RTV</i> (Norvir) Darunavir - <i>DRV</i> (Prezista) Atazanavir- <i>ATV</i> (Reyataz) Nelfinavir (Viracept)
NNRTIs + 2 NRTIs	Efavirenz + Emtricitabine+Tenofovir (Atripla) Rilpivirine+Emtricitabine+Tenofovir (Eviplera)
Αναστολέας ιντεγκράσης+NRTIs	Elvitegravir+Emtricitabine+Tenofovir (Stribild) Dolutegravir+Abacavir+Lamivudine (Triumeq)

(Πηγή: UNAIDS.GR)

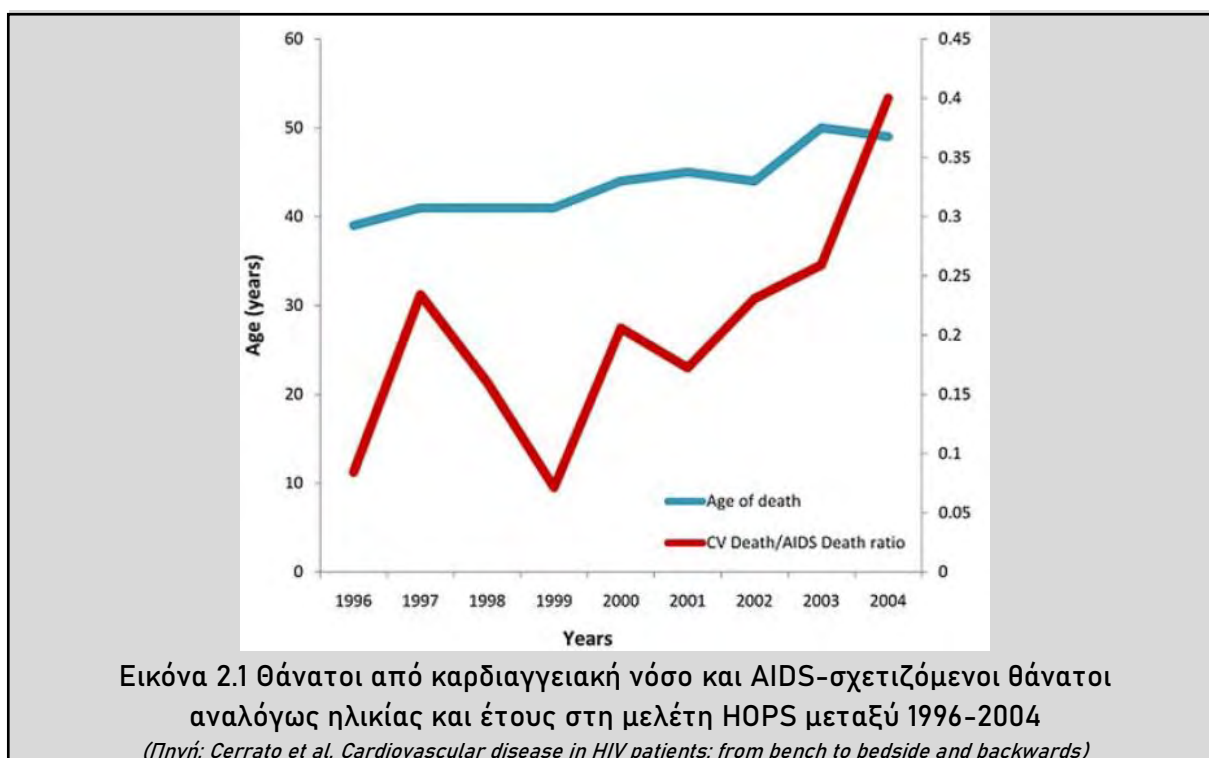
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

HIV ΚΑΙ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ

2.1 Επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στους HIV ασθενείς

Υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες που αφορούν την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με HIV. Η πλειοψηφία τους αφορά μελέτες παρατήρησης στις αναπτυγμένες χώρες και παρόλα τα εγγενή μειονεκτήματά τους καταλήγουν σταθερά στο συμπέρασμα ότι *οι ασθενείς με HIV έχουν 1.5-2 φορές μεγαλύτερη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβάντων* συγκριτικά με τους HIV-αρνητικούς συνομήλικους τους.

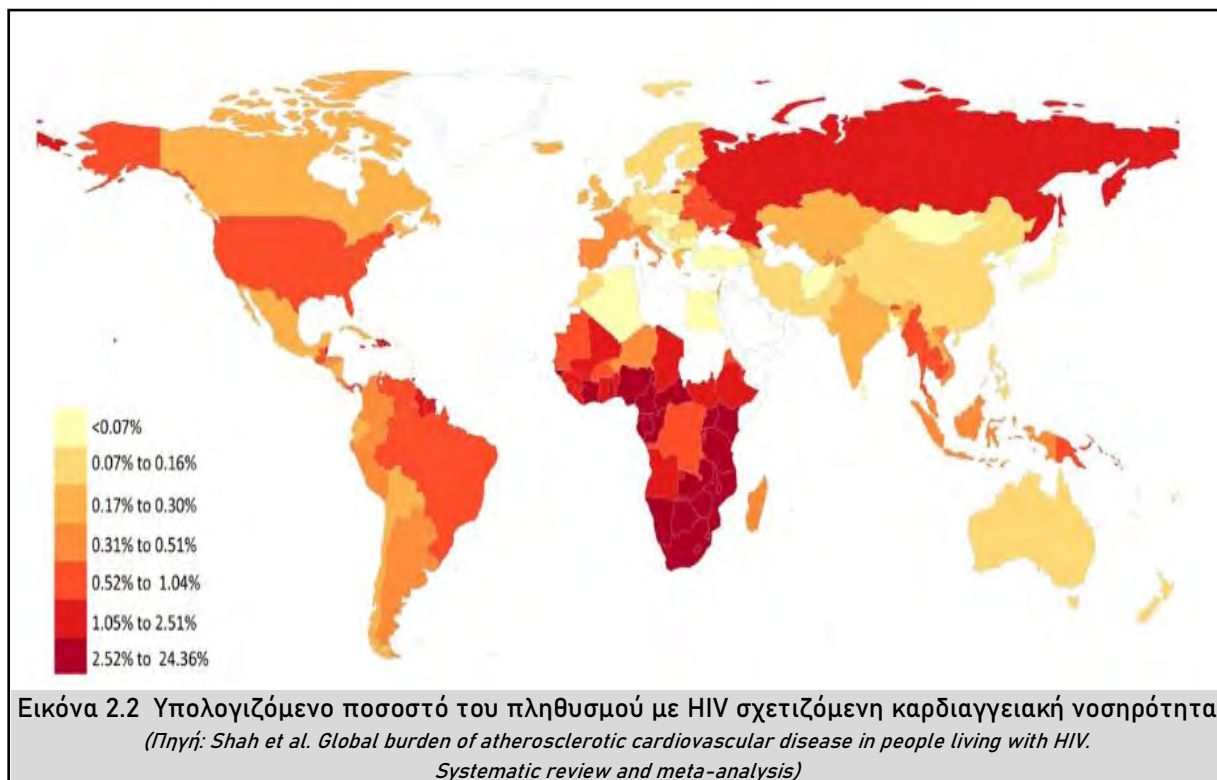
Μεταξύ 1996 και 2008 δύο μεγάλες προοπτικές μελέτες παρατήρησης πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με HIV: η HIV Outpatient Study (HOPS) και η Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs (DAD). Αυτές οι μελέτες, την ίδια στιγμή που ανέδειξαν τον ολοένα μεγαλύτερο αριθμό HIV ασθενών που επωφελούνται αντιρετροϊκής θεραπείας, έκαναν φανερή την αυξανόμενη επίπτωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε σχέση με την AIDS-σχετιζόμενη θνησιμότητα (Εικόνα 2.1).⁶



Σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση του 2018 η οποία περιλαμβάνει σχεδόν 800.000 ασθενείς με HIV σε αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες με 3,4 εκατομμύρια ανθρωπο-έτη παρακολούθησης,⁷ οι ασθενείς με HIV έχουν διπλάσιο

κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (σχετικός κίνδυνος 2.16 – 95% CI, 1.68–2.77 και ειδικότερα 1.79 για το έμφραγμα μυοκαρδίου και 2.56 για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), ενώ οι συνέπειες της ύπαρξης καρδιαγγειακής νόσου, εκφραζόμενες ως έτη ζωής σε κατάσταση αναπηρίας (disability adjusted life years – DALY) έχουν τριπλασιαστεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Οι μεγαλύτερες συνέπειες της αύξησης της καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με HIV εντοπίζονται στην περιοχή της υποσαχάριας Αφρικής και της ανατολικής Ασίας (Εικόνα 2.2).

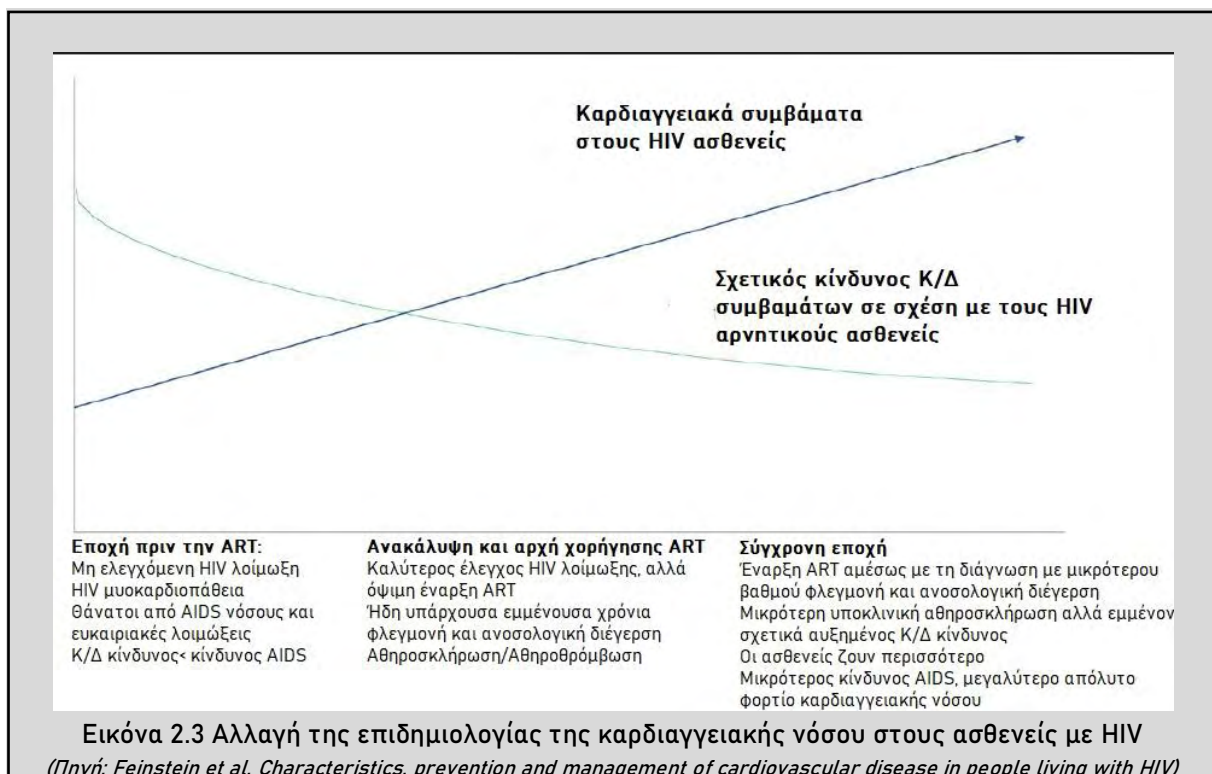
Ειδικά στις χώρες του λεγόμενου τρίτου κόσμου, όπου βρίσκεται η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με HIV παγκοσμίως, η αύξηση της επίπτωσης της καρδιαγγειακής νόσου σχεδόν αντirroπεί τα οφέλη από την ART, αν ληφθούν υπόψη οι οικονομικές και κοινωνικές συνθήκες και η δυσκολία για τακτική και επαρκή ιατρική παρακολούθηση για χρόνιες νοσηρότητες που απαιτούν παρεμβάσεις και έλεγχο όπως η καρδιαγγειακή νόσος. Σε αυτές τις χώρες 7-45% των ασθενών με HIV παρουσιάζουν μεταβολικό σύνδρομο και στεφανιαία νόσο, ενώ ο HIV αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε νέα άτομα.⁸ Ο επιπολασμός του HIV στη Ν.Αφρική στις ηλικίες 15-49 ετών το 2010 ήταν 18.1%, αλλά η πρόσβαση σε αντιρετροϊκή αγωγή μόνο 28%.



Για τις ξεχωριστές κατηγορίες καρδιαγγειακής νόσου τα δεδομένα δείχνουν αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος ακόμα και υπό ART με καταστολή του HIV-RNA (ιδίως για το γυναικείο φύλο), αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού

επεισοδίου, αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας ακόμα και μετά το συνυπολογισμό των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, ενώ μία μελέτη ανέδειξε τετραπλάσιο κίνδυνο αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Είναι προφανές ότι η επιδημιολογία της καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με HIV έχει αλλάξει (Εικόνα 2.3)

Παρά τη συνεχή έρευνα πάνω στο θέμα του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου στους HIV ασθενείς, οι ακριβείς υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν είναι γνωστοί σε όλη τους την έκταση. Η αθηροσκλήρωση και αθηροθρόμβωση στους HIV ασθενείς αποτελεί το τελικό αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, χρόνιας φλεγμονώδους κατάστασης και ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος, ύπαρξης, χρόνου έναρξης και αποτελεσματικότητας της αντιρετροϊκής αγωγής όπως αυτά αντικατοπτρίζονται στα επίπεδα CD4+ κυττάρων και HIV-RNA και φυσικά ιδιαίτερων χαρακτηριστικών αυτού του πληθυσμού αναλόγως την εποχή και την περιοχή μελέτης (χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών με συνακόλουθες συννοσηρότητες όπως χρόνια ηπατίτιδα C, HIV ασθενείς σε χώρες του τρίτου κόσμου είτε χωρίς πρόσβαση σε ART είτε υπό ART “πρώτης γενιάς” με δυσμενείς επιδράσεις στο μεταβολικό προφίλ).



2.2 Η αθηροσκλήρωση ως φλεγμονώδης νόσος

Η αντίληψη για την παθογένεση της αθηροσκλήρωσης έχει πλέον αλλάξει δραματικά: από τη θεώρησή της ως απλή εκδήλωση της γήρανσης του οργανισμού,

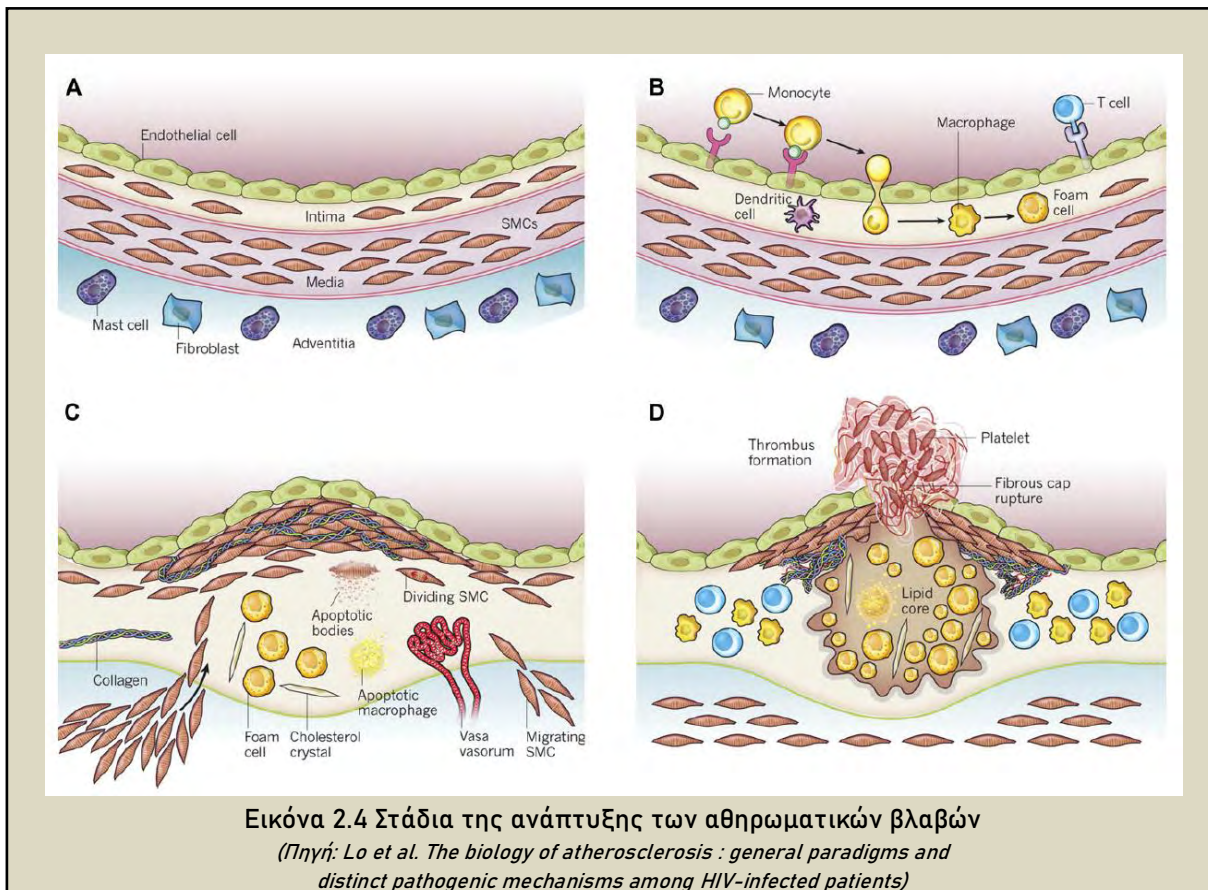
στην αντίληψη ότι πρόκειται για μια παθητική διαδικασία σταδιακής στένωσης του αυλού της αρτηρίας που οδηγεί τελικά στην πλήρη εξάλειψη της αιματικής ροής, φτάσαμε στη σύγχρονη άποψη ότι η αθηροσκλήρωση αποτελεί μία δυναμική διαδικασία αλληλεπίδρασης μεταξύ ενδοθηλίου και παραγόντων βλάβης αυτού στην οποία η ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και η φλεγμονή έχουν βασικό ρόλο (Εικόνα 2.4). Μία λεπτομερής ανασκόπηση της παθοφυσιολογίας της αθηροσκλήρωσης⁹ ξεφεύγει από τα πλαίσια της παρούσας εργασίας. Θα αναφερθούν βασικά σημεία τα οποία σχετίζονται και με την αθηροκληρωτική διαδικασία στην HIV λοίμωξη.

Το κρίσιμο βήμα στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης είναι η *ενεργοποίηση του ενδοθηλίου* (λόγω π.χ. υπερλιπιδαιμίας, καπνίσματος, υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη) με αποτέλεσμα την παραγωγή κυτοκινών και την έκφραση μορίων προσκόλλησης όπως ο VCAM-1 (vascular-cell adhesion molecule 1) που οδηγούν στην προσέλκυση φλεγμονωδών κυττάρων –με βασικό εκπρόσωπο τα μονοκύτταρα- και την είσοδό τους εντός του έσω χιτώνα, όπου διαφοροποιούνται σε μακροφάγα, τον κύριο κυτταρικό πληθυσμό της αθηρωματικής πλάκας. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα εκφράζουν υποδοχείς μέσω των οποίων προσλαμβάνουν ένα πλήθος συστατικών και μορίων, μεταξύ των οποίων τα οξειδωμένα μόρια LDL. Μία κατηγορία τέτοιων υποδοχέων είναι οι Toll-υποδοχείς οι οποίοι επάγουν εκτεταμένη φλεγμονώδη απάντηση. Επί περίσσειας LDL, τα μακροφάγα θα μετατραπούν σε αφρώδη κύτταρα (foam cells). Η φλεγμονώδης αντίδραση εντός του έσω χιτώνα προσελκύει λεία μυϊκά κύτταρα από τον μέσο χιτώνα, τα οποία πολλαπλασιάζονται και σχηματίζουν μαζί με κολλαγόνο την ινώδη κάψα (fibrous cap). Η ινώδης κάψα περικλείει τον πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας που αποτελείται από αφρώδη κύτταρα, λιπίδια και νεκρωτικό/αποπτωτικό υλικό.

Η περιγραφείσα διαδικασία εντός του αρτηριακού τοιχώματος επάγει διαρκώς την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Όλα τα είδη κυττάρων του ανοσοποιητικού καθώς και όλες οι πλευρές της κυτταρικής και χημικής ανοσίας συμμετέχουν στην αθηρογένεση, με κυρίαρχα τα T λεμφοκύτταρα. Οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες που παράγονται (INF γ , IL-1, TNF α) καταλήγουν στην αύξηση των επιπέδων των φλεγμονωδών βιοδεικτών (IL-6, CRP) στην περιφέρεια: έτσι στα πλαίσια της αθηρογένεσης, η ενεργοποίηση ενός κυτταρικού πληθυσμού σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας οδηγεί σε συστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο.

Ο κομβικός ρόλος της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού και της εμμένουσας φλεγμονής στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης έχει αποδειχθεί σε όλα τα επίπεδα: νεκροτομικές μελέτες αναδεικνύουν μακροφάγα και T λεμφοκύτταρα στις αθηρωματικές πλάκες, μελέτες *in vitro* όπου αθηρογόνα ερεθίσματα επάγουν την ενεργοποίηση ενδοθηλίου και λείων μυϊκών ινών, μελέτες πληθυσμού που δείχνουν ότι τα επίπεδα CRP αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και ότι οι ασθενείς με χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους (πχ

ρευματοειδή αρθρίτιδα) έχουν μεγαλύτερη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβάντων. Η εμμένουσα φλεγμονή ως πιθανός θεραπευτικός στόχος εξετάστηκε το 2008 στη μελέτη JUPITER¹⁰ η οποία έδειξε ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης σε ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου που είχαν τιμή LDL<130 mg/dl, αλλά επίπεδα CRP>2mg/dl μείωσε τη συνολική θνησιμότητα και τον κίνδυνο εμφράγματος ή εγκεφαλικού σε βαθμό αντίστοιχο με την προκαλούμενη μείωση της CRP.



2.3 Εμμένουσα φλεγμονή στη HIV λοίμωξη και συσχέτιση με την καρδιαγγειακή θνητότητα. Οι μελέτες SMART και START.

Η συσχέτιση HIV λοίμωξης και εμμένουσας φλεγμονής και ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος είναι προφανής στην περίπτωση που ο ασθενής δε λαμβάνει αντιρετροϊκή αγωγή. Δύο σημαντικές μελέτες, η SMART και η START, που εξέτασαν το χρόνο και τον τρόπο χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής απέδειξαν τη σύνδεση του βαθμού πολλαπλασιασμού του ιού (όπως αυτός αντικατοπτρίζεται από τον αριθμό των CD4+ κυττάρων και τα επίπεδα του HIV-RNA) με την εμμένουσα φλεγμονώδη κατάσταση (όπως αντικατοπτρίζεται στα επίπεδα βιοδεικτών φλεγμονής) και με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα των HIV ασθενών.

Το 2006 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης SMART (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy)¹¹ η οποία θέλησε να απαντήσει στο κρίσιμο ερώτημα εάν η ART μπορεί να διακοπεί με ασφάλεια στους HIV ασθενείς

που πέτυχαν καταστολή του πολλαπλασιασμού του ιού επί μακρόν. Αφορμή για αυτήν τη μελέτη υπήρξε η ανησυχία της επιστημονικής κοινότητας εκείνη την εποχή για τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ART, συμπεριλαμβανομένων των δυσμενών επιδράσεων στο μεταβολικό προφίλ των HIV ασθενών. Χαρακτηριστικά, την περίοδο 2001-2006, οι αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες χαρακτήριζαν την έναρξη ART στους ασθενείς με CD4+ μεταξύ 200-350/mm³ «προαιρετική».

Στη μελέτη SMART, 5472 ασθενείς με HIV τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: στην ομάδα της «διακοπτόμενης» ART -όπου οι ασθενείς άρχιζαν θεραπεία όταν ο αριθμός των CD4+ κυττάρων μειωνόταν σε 250/mm³ και την διέκοπταν όταν ο αριθμός αυξανόταν σε 350/mm³- και στην ομάδα της «συνεχόμενης» ART -όπου οι ασθενείς δεν διέκοπταν καθόλου την αντιρετροϊκή αγωγή. Ο μέσος αριθμός των CD4+ στην έναρξη της μελέτης ήταν 600/mm³. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης SMART ήταν ο θάνατος ανεξαρτήτου αιτίας ή η εμφάνιση ευκαιριακής νόσου, ενώ ένα σημαντικό δευτερογενές καταληκτικό σημείο ήταν η εμφάνιση μείζονος καρδιαγγειακής, νεφρικής ή ηπατικής νόσου (Πίνακας 2.1).

Πίνακας 2.1 Καταληκτικά σημεία της μελέτης SMART		
Κατάληξη	Σχετικός κίνδυνος (Relative Risk) στη διακοπτόμενη ART	Συνολικός αριθμός συμβάντων
Θάνατος	1.8 (1.2 - 2.9)	85
Σοβαρή ευκαιριακή λοίμωξη	6.6 (1.5 - 29)	15
Μείζων Κ/Δ σύμβαμα	1.7 (1.1 - 2.5)	104

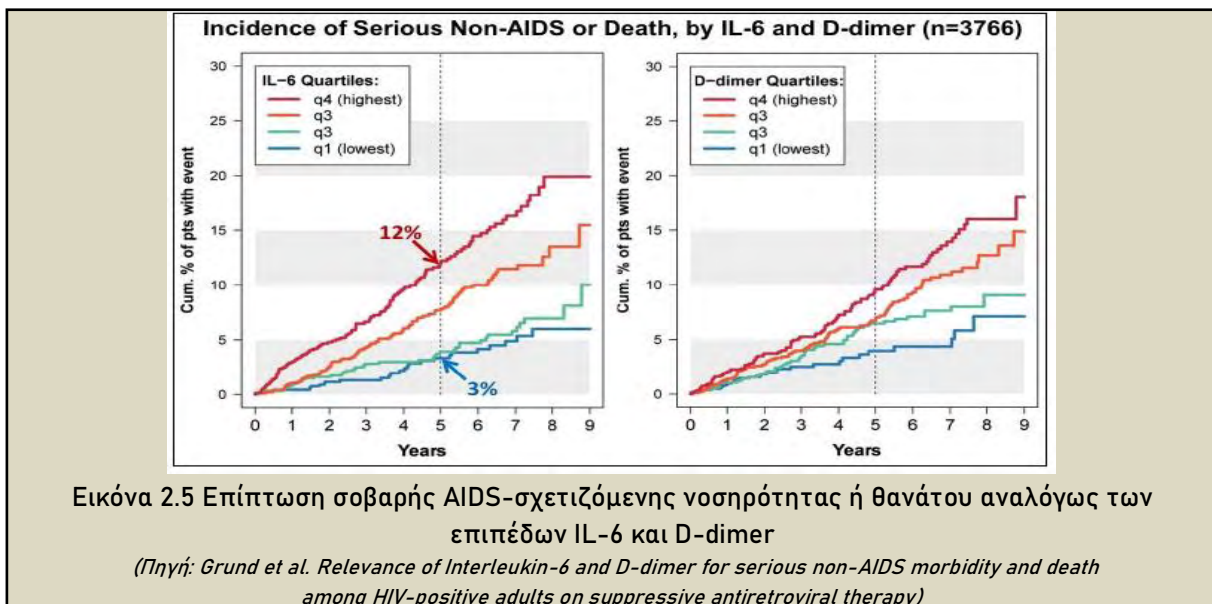
Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα καθώς έπειτα από 16 μήνες παρακολούθησης η ομάδα ασθενών της «διακοπτόμενης» ART παρουσίασε 84% σχετική αύξηση της θνητότητας ανεξαρτήτως αιτίας (p=0.007). Ακόμα πιο ενδιαφέρον σε ό,τι αφορά την καρδιαγγειακή νόσο ήταν το εύρημα πως, σε αντίθεση με την επικρατούσα ως τότε άποψη, οι ασθενείς υπό «διακοπτόμενη» ART είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων (σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος-hazard ratio 1.57 [95% CI 1.00-2.46, P=0.05]) σε σχέση με αυτούς που έλαβαν «συνεχόμενη» ART. Επιπλέον η εμφάνιση μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων στους ασθενείς υπό «διακοπτόμενη» αγωγή ήταν πέντε φορές συχνότερη από την εμφάνιση ευκαιριακών λοιμώξεων¹². Το όφελος της ART όσον αφορά την καρδιαγγειακή νόσο ήταν ξεκάθαρο και όταν αναλύθηκαν ξεχωριστά οι ασθενείς που λάμβαναν ART για πρώτη φορά ή που την είχαν διακόψει για περισσότερο από 6 μήνες: όσοι από αυτούς ήταν υπό «διακοπτόμενη» αγωγή είχαν 7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάντος. Αυτά τα αποτελέσματα απέδειξαν τη σύνδεση μεταξύ ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού του ιού και μείωσης των CD4+ κυττάρων με την καρδιαγγειακή θνητότητα και πως ο καλύτερος τρόπος μείωσής της είναι η έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής.

Η σύγκριση των επιπέδων CRP, D-dimers, IL-6 και CD14 (ενός δείκτη ενεργοποίησης μονοκυττάρων/μακροφάγων) του πληθυσμού της μελέτης SMART σε δύο μεγάλες μελέτες παρατήρησης¹³ επιβεβαίωσε ότι οι HIV ασθενείς

παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών και προθρομβωτικών βιοδεικτών, ανεξαρτήτως επιπέδων CD4+ και ύπαρξης αντιρετροϊκής αγωγής.

Η μέτρηση των επιπέδων στο πλάσμα έξι φλεγμονωδών και προθρομβωτικών βιοδεικτών (CRP, IL-6, αμυλοειδές A, αμυλοειδές P, D-dimers και prothrombin fragment 1+2) σε 1415 ασθενείς της SMART¹⁴ επιβεβαίωσε ότι (α) υψηλότερα επίπεδα CRP, IL-6 και D-dimers στην αρχή της μελέτης σχετίζονται με υψηλότερη θνητότητα ανεξαρτήτως στρατηγικής ART, (β) μετά από ένα μήνα παρακολούθησης τα επίπεδα των βιοδεικτών είχαν αυξηθεί στους ασθενείς υπό «διακοπτόμενη» ART και μάλιστα ο βαθμός της αύξησής τους σχετιζόταν με τα επίπεδα του HIV-RNA. Δεδομένου ότι ο μέσος αριθμός CD4+ των ασθενών της SMART στην έναρξη της μελέτης ήταν 600/mm³, τα παραπάνω επιβεβαιώνουν ότι η HIV-επαγόμενη ενεργοποίηση φλεγμονωδών και προθρομβωτικών μονοπατιών έχει δυσμενή επίδραση στη συνολική θνητότητα των ασθενών ακόμα και όταν ο αριθμός των CD4+ είναι «επαρκής» και πως η διακοπή της ART μπορεί να αυξήσει ακόμα περισσότερο τη θνητότητα, όπως αυτό αντικατοπτρίζεται από την προκύπτουσα αύξηση των επιπέδων CRP, IL-6 και D-dimers.

Μία μετα-ανάλυση 3766 HIV ασθενών υπό ART με καταστολή του HIV-RNA ανέδειξε ότι τα επίπεδα D-dimers, IL-6 και CRP κατά την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής συσχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης του σύνθετου καταληκτικού σημείου καρδιαγγειακής νόσου (θάνατος, έμφραγμα, εγκεφαλικό), ηπατικής κίρρωσης, νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου και κακοήθειας, ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου και είδους αντιρετροϊκών φαρμάκων (Εικόνα 2.5)¹⁵.



Σε άλλη μελέτη¹⁶ βρέθηκε ότι η έκφραση ιστικού παράγοντα (tissue factor-TF) στην επιφάνεια των μονοκυττάρων των ασθενών με HIV είναι συχνότερη συγκριτικά με υγιείς εθελοντές, ανεξαρτήτως επιπέδων των CD4+ κυττάρων και ανεξαρτήτως επιπέδων HIV-RNA. Αυτή η αυξημένη έκφραση TF συσχετιζόταν με

αυξημένα επίπεδα D-dimers, υποδηλώνοντας την in vivo ενεργοποίηση των μηχανισμών πήξης και ινωδόλυσης.

Πέρα από όσα αναφέρθηκαν, υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες συσχέτισης των επιπέδων προφλεγμονωδών και προθρομβωτικών βιοδεικτών με την HIV λοίμωξη, τη χορήγηση αντιρετροϊκής αγωγής και τα καρδιαγγειακά συμβάντα (Πίνακας 2.2).

Πίνακας 2.2 Σύνοψη ευρημάτων μελετών σχετικά με τη συσχέτιση των επιπέδων βιοδεικτών με την HIV λοίμωξη και την αντιρετροϊκή αγωγή (Πηγή: Hemkens et al. HIV infection and cardiovascular disease ¹⁷)			
	Επίδραση HIV	Επίδραση ART	Συσχέτιση με καταληκτικά σημεία
Φλεγμονή IL-6 hsCRP	Αύξηση επιπέδων (62-152%) ή συχνή εύρεση αυξημένων επιπέδων Αύξηση επιπέδων (50-55%)	Μείωση μετά την έναρξη Άνοδος μετά τη διακοπή Ετερογενή αποτελέσματα	Θνητότητα ανεξαρτήτου αιτίας Καρδιαγγειακή νόσος
Θρόμβωση D-dimer	Αύξηση επιπέδων (94%) ή συχνή εύρεση αυξημένων επιπέδων	Μείωση μετά την έναρξη Άνοδος ή αμετάβλητα μετά τη διακοπή	Θνητότητα ανεξαρτήτου αιτίας Καρδιαγγειακή νόσος
Ενεργοποίηση μακροφάγων CD14 CD163	Αύξηση επιπέδων ή συχνή εύρεση αυξημένων επιπέδων Αύξηση επιπέδων		Θνητότητα ανεξαρτήτου αιτίας
Ενεργοποίηση ενδοθηλίου ICAM-1, VCAM-1	Αύξηση επιπέδων	Μείωση μετά την έναρξη Άνοδος μετά τη διακοπή	

Η μελέτη START (Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection)¹⁸ δημοσιεύτηκε το 2015 και σύγκρινε την άμεση έναρξη ART κατά τη διάγνωση της HIV λοίμωξης με την καθυστερημένη έναρξη όταν ο αριθμός των CD4+ μειωνόταν σε <350/mm³. Μελετήθηκαν 4685 ασθενείς σε 35 χώρες με μέσο αριθμό CD4+ 650/mm³ κατά την έναρξη της μελέτης. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα καθώς οι ασθενείς οι οποίοι επωφελήθηκαν της ART άμεσα είχαν 57% λιγότερο κίνδυνο θανάτου ή σοβαρής νοσηρότητας, χωρίς σημαντική αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από περίπου τρία έτη παρακολούθησης. Παρόλα αυτά, όσον αφορά την καρδιαγγειακή νόσο, τα αποτελέσματα διέφεραν από αυτά της SMART: τα καρδιαγγειακά συμβάντα ήταν συνολικά λίγα σε αριθμό (26) χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Αυτή η διαφορά εξηγείται από τα χαρακτηριστικά των ασθενών των δύο μελετών (Πίνακας 2.3).

Πίνακας 2.3 Ελάχιστος αριθμός CD4+ και καρδιαγγειακά συμβάντα σε SMART, START			
Ομάδα ασθενών ανά 1000 ανθρωπο-έτη	Ελάχιστος αριθμός CD4	Καρδιαγγειακά συμβάντα	Συχνότητα
SMART διακοπτόμενη	200	65	1.8
SMART συνεχόμενη	250	39	1.1
START άμεση έναρξη	600	14	0.2
START όψιμη έναρξη	651	12	0.17

Στη μελέτη SMART του 2006 μελετήθηκαν ασθενείς με μέση ηλικία τα 43 έτη, εκ των οποίων το 40.5% ήταν καπνιστές, το 19% είχε υπέρταση υπό αγωγή, το 15% είχε ταυτοχρόνως χρόνια ηπατίτιδα C (HCV) ενώ η μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης ήταν 190 mg/dl. Η διάγνωση του HIV είχε γίνει κατά μέσο όρο πριν 6 έτη και η ομάδα της «διακοπτόμενης» ART παρουσίαζε ανιχνεύσιμο HIV-RNA και αριθμό CD4+ < 500/mm³ στο 73% του συνολικού χρόνου παρακολούθησης. Επομένως ο πληθυσμός της SMART είχε αυξημένους «κλασικούς» παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και μη ελεγχόμενη HIV νόσο, με συνεχιζόμενο πολλαπλασιασμό του ιού στην πλειοψηφία του χρόνου παρακολούθησης.

Αντιθέτως, ο πληθυσμός της μελέτης START του 2015 ήταν πιο «υγιής»: ήταν νεότερος (μέση ηλικία 36 έτη), με μικρότερο ποσοστό καπνιστών (32%) και υπολογιζόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά Framingham 1.9% στη δεκαετία. Το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό των ασθενών της SMART όμως ήταν η μικρή διάρκεια της HIV λοίμωξης (μέσος χρόνος από τη διάγνωση 1 έτος) και το γεγονός ότι ακόμα και στην ομάδα «καθυστερημένης» έναρξης ART, ο μέσος αριθμός CD4+ ήταν διαρκώς μεγαλύτερος από 600/mm³ κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης.

Βλέποντας λοιπόν τα δεδομένα αυτών των δύο σημαντικών μελετών φαίνεται να οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι *τόσο ο καρδιαγγειακός κίνδυνος όσο και το όφελος της ART στη μείωσή του εξαρτώνται σημαντικά από την πρόοδο της HIV λοίμωξης μέχρι τη στιγμή έναρξης θεραπείας*. Έτσι, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των ασθενών με προχωρημένη HIV λοίμωξη, δηλαδή με χαμηλό αριθμό CD4+ κυττάρων, υψηλό HIV-RNA που είτε δεν έχουν λάβει ποτέ αντιρετροϊκή αγωγή είτε την έχουν διακόψει, είναι υψηλός και μειώνεται σημαντικά με την έναρξη θεραπείας. Στη σημερινή εποχή τέτοιοι ασθενείς είναι οι ασθενείς με πτωχή πρόσβαση στα συστήματα υγείας και στην αντιρετροϊκή αγωγή και κυρίως οι ασθενείς των αναπτυσσομένων χωρών. Αντιθέτως, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των ασθενών που επωφελούνται της αντιρετροϊκής αγωγής νωρίς μετά τη διάγνωση της HIV λοίμωξης (όπως συστήνουν σήμερα όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες και όπως ήταν ο πληθυσμός της START) και άρα παρουσιάζουν υψηλό αριθμό CD4+ κυττάρων, δεν φαίνεται να μειώνεται περαιτέρω από την αντιρετροϊκή αγωγή, η οποία βέβαια μειώνει τη συνολική θνητότητα των ασθενών αυτών.

2.4 Μηχανισμοί συνεχιζόμενης φλεγμονής σε ασθενείς HIV με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HIV-RNA

Έχει δειχθεί ότι ακόμα και υπό επιτυχή αντιρετροϊκή αγωγή και μη ανιχνεύσιμο HIV-RNA με τις συνήθεις εργαστηριακές μεθόδους, ο ιός HIV παραμένει αδρανής σε ορισμένες κατηγορίες κυττάρων του οργανισμού, ενώ πιθανότατα συνεχίζει να πολλαπλασιάζεται. Οι μηχανισμοί που πιθανολογείται ότι διέπουν την προκύπτουσα σε αυτήν την περίπτωση συνεχιζόμενη φλεγμονή και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού είναι ο εμμένων πολλαπλασιασμός του HIV στο

λεμφικό ιστό του εντέρου, με αποτέλεσμα τη συνεχιζόμενη βακτηριακή αλλόθεση (translocation) και η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος ως αποτέλεσμα της HIV προσβολής.

Η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου διαδραματίζει κομβικό ρόλο στην ομοιόσταση του ανοσοποιητικού συστήματος διαμεσολαβώντας στη διατήρηση του βλεννογονικού εντερικού φραγμού και τη ρύθμιση της φυσικής και προσαρμοσμένης ανοσίας. Η εντερική δυσβίωση, δηλαδή η διαταραχή της σύστασης της μικροβιακής χλωρίδας, έχει συνδεθεί με την ύπαρξη χρόνιας φλεγμονής σε μια σειρά νοσημάτων. *Οι συνέπειες της καταστροφής των CD4+ T κυττάρων του εντερικού επιθηλίου κατά την οξεία πρωτολοίμωξη από HIV μέχρι την χορήγηση ART φαίνεται να μην «επουλώνονται» ποτέ πλήρως.* Έχει δειχθεί ότι οι ασθενείς με HIV έχουν υψηλά επίπεδα CD163, ενός δείκτη που συνδέεται με το μικροβιακό translocation και την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων. Αυξημένα επίπεδα CD163 έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης (μέσω απεικονιστικών μεθόδων), ανεξαρτήτως κλασικών παραγόντων κινδύνου¹⁹, καθώς και με τη θνητότητα των ασθενών με HIV οι οποίοι είχαν φτάσει σε στάδιο AIDS πριν να αρχίσουν αντιρετροϊκή αγωγή. Τέλος, μία μελέτη του 2015²⁰ απέδειξε την παρουσία δυσβίωσης, αυξημένου βακτηριακού translocation και αύξησης των βιοδεικτών φλεγμονής σε ασθενείς με HIV υπό ART με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HIV-RNA.

Μία σπάνια κατηγορία ασθενών HIV που χαρακτηρίζονται “elite controllers” μοιάζει να είναι ο ιδανικός πληθυσμός μέσω του οποίου αποδεικνύεται η άμεση σχέση HIV, φλεγμονής και αθηροσκλήρωσης. Οι “elite controllers” είναι ασθενείς οι οποίοι μετά την πρωτο-λοίμωξη από HIV, καταστέλλουν τον πολλαπλασιασμό του ιού και διαθέτουν μη ανιχνεύσιμο HIV-RNA ακόμα και με τις πιο ευαίσθητες μεθόδους μέτρησης, χωρίς ανάγκη χορήγησης αντιρετροϊκής αγωγής. Αυτοί οι ασθενείς αποτελούν λιγότερο από 1% του συνόλου των HIV ασθενών και ο έλεγχος που επιτυγχάνουν οφείλεται στην ισχυρή ανοσολογική τους απόκριση. Οι “elite controllers” χαρακτηρίζονται από εντονότατη ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος και άνοδο των προ-φλεγμονωδών βιοδεικτών σε σχέση τόσο με τους υγιείς, όσο και με τους ασθενείς με χρόνια HIV νόσο υπό ART.²¹

Μελέτες στους “elite controllers” αποδεικνύουν τη συσχέτιση μεταξύ της HIV-επαγόμενης ανοσολογικής και φλεγμονώδους διέγερσης και της ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης: οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αυξημένο επιπολασμό αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών στην CTA σε σχέση με τους HIV αρνητικούς. Παράλληλα εμφανίζουν ισχυρότερη ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος (όπως αυτή αντικατοπτρίζεται στα επίπεδα του CD163), τόσο σε σχέση με τους HIV-αρνητικούς, όσο και με τους ασθενείς με χρόνια HIV λοίμωξη. Τέλος, παρουσιάζουν αυξημένη ανάπτυξη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης (αυξημένη πάχυνση έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας) συγκριτικά με τους HIV-αρνητικούς και μάλιστα στα ίδια επίπεδα με τους «συνηθισμένους» HIV ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιρετροϊκή αγωγή.²² Τα ευρήματα αυτά φαίνεται να

εξηγούν την αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα των elite controllers που ανευρίσκεται σε ορισμένες μελέτες παρατήρησης, λόγος για τον οποίο αρκετοί επιστήμονες συστήνουν την έναρξη ART ακόμα και σε αυτούς.²³

2.5. Κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και ειδικές συννοσηρότητες

Οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (κάπνισμα, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία) ανευρίσκονται με μεγαλύτερη συχνότητα στους ασθενείς με HIV και όπως θα δούμε σε επόμενο κεφάλαιο η αντιμετώπισή τους αποδεικνύεται ότι δεν είναι τόσο επιθετική όσο στο γενικό πληθυσμό.

Το κάπνισμα φαίνεται να είναι ο πιο ισχυρός τροποποιήσιμος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με HIV. Σε ένα τυχαίο δείγμα αμερικανών ασθενών με HIV, το 62% ήταν νυν ή πρώην καπνιστές. Ο επιπολασμός της υπέρτασης στους HIV ασθενείς υπολογίζεται σε 35% σε αυτούς που λαμβάνουν ART και σε 15% σε αυτούς που δε λαμβάνουν (πιθανά διότι το φλεγμονώδες σύνδρομο που συνοδεύει τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό του ιού προκαλεί την έκκριση κυτοκινών που οδηγούν σε χαμηλή αρτηριακή πίεση)²⁴. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς με HIV έχουν αυξημένα επίπεδα οξειδωμένων μορίων LDL (της μορφής της LDL που επάγει τη μετατροπή των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα εντός της αθηρωματικής πλάκας) καθώς και αυξημένα επίπεδα υποδοχέων της οξειδωμένης LDL στα μακροφάγα.²⁵

Η HIV λοίμωξη πολύ συχνά συνυπάρχει με άλλες χρόνιες λοιμώξεις, ιδίως τη χρόνια ηπατίτιδα C στις αναπτυσσόμενες χώρες και τη φυματίωση στις αναπτυσσόμενες, αυξάνοντας το συνολικό «φορτίο» φλεγμονής και ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού, ενώ σημαντικό ποσοστό του HIV πληθυσμού στις δυτικές χώρες είναι χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών ουσιών, παράγοντας που αυξάνει αποδεδειγμένα τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι τα τελευταία χρόνια ερευνάται η συσχέτιση μεταξύ της συνύπαρξης CMV και HIV και της ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης. Κάποιες μελέτες έχουν αναδείξει αυξημένη υποκλινική αθηροσκλήρωση (μέσω αυξημένου πάχους έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας) στους HIV ασθενείς με έντονη ανοσολογική απάντηση έναντι CMV.²⁶

2.6. Αντιρετροϊκή αγωγή και αθηροσκλήρωση

Η αδιαμφισβήτητη πλέον γνώση ότι η έναρξη ART συνιστάται ανεξαρτήτως επιπέδου CD4+ κυττάρων δεν ήταν κοινός τόπος πριν 20 έτη. Σήμερα, τουλάχιστον στην αναπτυσσόμενες χώρες (για τις οποίες υπάρχουν τα περισσότερα δεδομένα), οι ασθενείς με HIV επωφελούνται της αντιρετροϊκής αγωγής νωρίς και νέα αντιρετροϊκά φάρμακα, με ασφαλέστερο προφίλ έχουν αντικαταστήσει την ART «1^{ης} γενιάς». Είναι σχεδόν αδύνατο να καθοριστεί με ακρίβεια που σταματάει η επίδραση της ίδιας της HIV λοίμωξης και αρχίζει η επίδραση της ART στον

καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι το ζήτημα παραμένει φλέγον στις αναπτυσσόμενες χώρες, λόγω της πλημμελούς πρόσβασης στην ART, στη χρήση παλιότερης γενιάς αντιρετροϊκών φαρμάκων και στην ελλιπή αντιμετώπιση των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

(α) Σύνδρομο λιποδυστροφίας. Πριν την εποχή της αντιρετροϊκής θεραπείας, οι ασθενείς με προχωρημένο HIV/AIDS ανέπτυσαν σεσημασμένη απίσχναση (wasting) και μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης. Με την ολοένα αυξανόμενη χρησιμοποίηση ART άρχισαν στις αρχές τις δεκαετίας του 2000 αναφορές για ασθενείς με διαταραχές της κατανομής του σωματικού λίπους, όπως κεντρική παχυσαρκία (λιποϋπερτροφία) ή περιφερική απώλεια (λιποατροφία). Για την περιγραφή αυτών των διαταραχών χρησιμοποιείται ο όρος «σύνδρομο HIV-σχετιζόμενης λιποδυστροφίας» (HIV-associated lipodystrophy syndrome) που περιλαμβάνει ποικιλία φαινοτύπων με άλλοτε άλλο συνδυασμό λιποϋπερτροφίας ή λιποατροφίας. Οι μελέτες που ασχολούνται με το σύνδρομο αναφέρουν ευρεία διακύμανση της επίπτωσής του (10%-80%) που οφείλεται στις διαφορές στον ορισμό, στο μελετώμενο πληθυσμό, καθώς και στο είδος και τη διάρκεια της ART.

Η λιποατροφία χαρακτηρίζεται κλινικά από απώλεια υποδόριου λίπους στο πρόσωπο, τα άνω και κάτω άκρα, την κοιλιακή χώρα και/ή τους γλουτούς. Σε αντίθεση με το σύνδρομο HIV απίσχνασης (wasting syndrome) δεν υπάρχει απώλεια ιστικής μάζας. *Με λιποατροφία έχει συσχετιστεί η χρήση NRTIs, και κυρίως των παλαιότερων εκπροσώπων της κατηγορίας, stavudine (d4T) και zidovudine (ZDV), πιθανώς λόγω μιτοχονδριακής τοξικότητας.* Οι υπόλοιπες κατηγορίες αντιρετροϊκών φαρμάκων φαίνεται να μη σχετίζονται με λιποατροφία ή όταν σχετίζονται αυτό οφείλεται στο συνδυασμό τους με NRTIs. Γι'αυτό από τις επιστημονικές εταιρείες συστήνεται η αντικατάσταση της d4T/ZDV από νεότερους NRTIs και συγκεκριμένα tenofovir ή abacavir.

Η λιποϋπερτροφία εκδηλώνεται με τη μορφή εντοπισμένων λιπωμάτων των υποδόριων περιοχών ή ως αυξημένη εναπόθεση σπλαχνικού λίπους, ενδοκοιλιακά ή/και στο επικάρδιο. *Παρόλο που υπάρχει σαφής συσχέτιση λιποϋπερτροφίας και ART, κανένα συγκεκριμένο αντιρετροϊκό φάρμακο δεν έχει ενοχοποιηθεί σαφώς,* οπότε δε συστήνεται η αλλαγή της ART επί εμφάνισης του φαινοτύπου. Η λιποϋπερτροφία είναι δύσκολο να διαχωριστεί κλινικά από την παχυσαρκία.

Το σύνδρομο λιποδυστροφίας συσχετίζεται με διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών και αρκετές μελέτες το συσχετίζουν με την ανάπτυξη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης. Παθοφυσιολογικά φαίνεται ότι οι HIV ασθενείς με λιποδυστροφία έχουν ελαττωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης (adiponectin), μιας ορμόνης που παράγεται από τα λιποκύτταρα. Μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης έχουν συσχετιστεί με αντίσταση στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη. Όσον αφορά τα λιπίδια, το αυξημένο σπλαχνικό λίπος και το μειωμένο περιφερικό υποδόριο λίπος στους HIV ασθενείς έχουν συσχετιστεί με αυξημένα τριγλυκερίδια και χαμηλή HDL.

(β) Επιδράσεις στο γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ. Η ART προκαλεί αλλαγές του λιπιδαιμικού προφίλ των HIV ασθενών, αλλά οι επιδράσεις διαφέρουν αναλόγως κατηγορίας, ανάμεσα σε διαφορετικά φάρμακα της ίδιας κατηγορίας, ενώ οι προκύπτουσες μεταβολές μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις να δρουν και προστατευτικά, πχ αυξάνοντας τα επίπεδα της HDL.

Οι αναστολείς πρωτεάσης (PIs) προκαλούν αυξήσεις της χοληστερόλης, της LDL και κυρίως των τριγλυκεριδίων. *Η υπερτριγλυκεριδαιμία είναι κοινό εύρημα της θεραπείας με ritonavir και μπορεί να φτάσει σε επικίνδυνα επίπεδα.* Οι νεώτεροι εκπρόσωποι των PIs (darunavir, atazanavir) προκαλούν μικρότερες αυξήσεις αλλά λόγω της χρήσης μικρών δόσεων ritonavir ως booster, δε θεωρούνται ακίνδυνοι. Οι μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς αναστροφής μεταγραφάσης (NNRTIs) προκαλούν αύξηση της LDL και της ολικής χοληστερόλης, αλλά η ταυτόχρονη αύξηση της HDL, οδηγεί σε ουδέτερο ή και σε προστατευτικό αποτέλεσμα στην περίπτωση του NNRTI rilpivirine. *Από αυτόν τον κανόνα εξαιρείται το efavirenz το οποίο προκαλεί δυσλιπιδαιμία και κυρίως σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία.* Οι αναστολείς ιντεγκράσης φαίνεται ότι έχουν την πιο ευνοϊκή επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ.

Όσον αφορά την επίδραση της ART στο γλυκαιμικό προφίλ, *οι παλαιότεροι αντιρετροϊκοί παράγοντες -κυρίως ZDV, d4T, PIs 1^{ης} γενιάς- συνδέονται με αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη, ανεξαρτήτως της επίδρασής τους στο σωματικό βάρος ή την εμφάνιση συνδρόμου λιποδυστροφίας.* Τα καινούρια αντιρετροϊκά φάρμακα δε φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο διαβήτη, αλλά ο προβληματισμός παραμένει στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου χρησιμοποιείται ακόμα «παλαιότερη» ART. Ο επιπολασμός προ-διαβήτη και διαβήτη στους HIV ασθενείς στην υποσαχάρια Αφρική αγγίζει το 47% και το 26% αντίστοιχα, ενώ έχει υπολογιστεί ότι οι ασθενείς με συνύπαρξη HIV και σακχαρώδη διαβήτη έχουν 2.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.

(γ) Κατηγορίες ART και καρδιαγγειακός κίνδυνος .Υπάρχουν ορισμένα αντιρετροϊκά φάρμακα που έχουν συνδεθεί με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου κυρίως στους HIV ασθενείς με ήδη συνυπάρχοντες κλασικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

Από τους αναστολείς πρωτεάσης (PIs), οι νεότεροι darunavir (DRV) και atazanavir (ATV) είναι μέρος των θεραπευτικών σχημάτων 1^{ης} εκλογής για τους ασθενείς που λαμβάνουν για πρώτη φορά ART σύμφωνα με τις οδηγίες της ευρωπαϊκής εταιρείας AIDS. Οι παλαιότεροι PIs (lopinavir, ritonavir, indinavir) είχαν συνδεθεί από κάποιες μελέτες με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων. Αυτοί οι παράγοντες δεν χρησιμοποιούνται πλέον συχνά στις αναπτυγμένες χώρες, αλλά λόγω χαμηλού κόστους είναι ακόμα διαδεδομένοι στις

αναπτυσσόμενες. Τονίζεται όμως ότι το ritonavir συγχορηγείται ως booster μαζί με DRV και ATV (ritonavir-boosted DRV, ritonavir-boosted ATV).

Η D:A:D μελέτη (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs) αφορά μία βάση δεδομένων περισσότερων από 49.000 ασθενών με HIV από ΗΠΑ, Ευρώπη και Αυστραλία οι οποίοι μελετώνται προοπτικά ανά διαφορετικά χρονικά διαστήματα αρχίζοντας από το 1999 για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών αναλόγως της λαμβανόμενης ART. *Δεδομένα από την D:A:D το 2010 ανέδειξαν αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος με τη χρήση των PIs 1^{ης} γενιάς*. Κάθε έτος χρήσης PIs συνοδεύεται από 10% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφράγματος ακόμα και μετά από προσαρμογή για την PIs-επαγόμενη δυσλιπιδαιμία. Το 2018 δημοσιεύτηκαν στο Lancet δεδομένα από την D:A:D μεταξύ 2009-2016²⁷ τα οποία ανέδειξαν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων με τη χρήση ritonavir-boosted DRV, αλλά όχι με τη χρήση ritonavir-boosted ATV. Ο κίνδυνος αυτός εξαρτάται από τον καρδιαγγειακό κίνδυνο του ασθενή με βάση τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου (number needed to harm στην 5ετία: 15 για ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, 533 για ασθενείς χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου). Οι συγγραφείς συστήνουν *να αποφεύγεται η χορήγηση darunavir στους ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου*.

Το *abacavir*, ένας νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI), *έχει επανειλημμένα συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου*, ιδίως σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στη μελέτη SMART, η χρήση abacavir συνδέθηκε με τετραπλάσιο κίνδυνο εμφράγματος και με σημαντική αύξηση του κινδύνου για εγκεφαλικό, περιφερική αγγειακή νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με τους υπόλοιπους NRTIs. Όλα τα δεδομένα συνηγορούν ότι ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος αφορά μόνο το abacavir και όχι συνολικά την κατηγορία NRTIs, οπότε συστήνεται η αποφυγή του σε ασθενείς HIV με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

2.7 Συμπεράσματα

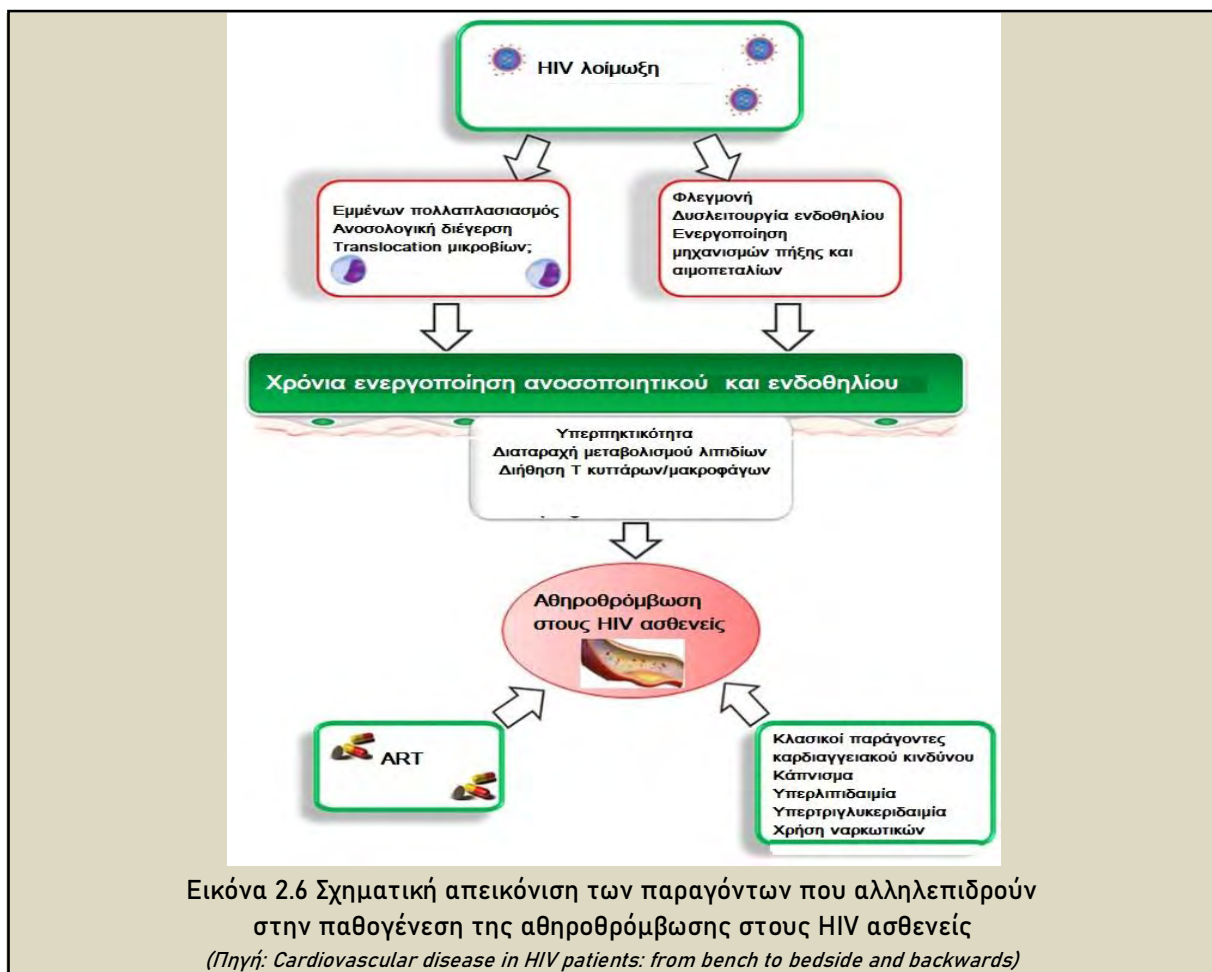
Οι HIV ασθενείς έχουν 1.5-2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό με τα ποσοστά να είναι πιθανότατα πολύ μεγαλύτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Η αύξηση αυτή του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι το τελικό αποτέλεσμα πολλαπλών αλληλεπιδράσεων με τελικό αποτέλεσμα τη χρόνια ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος (Εικόνα 2.6). Άλλωστε έχει πλέον αποδειχθεί ότι η αθηροσκλήρωση είναι μια δυναμική διαδικασία στην οποία η φλεγμονή του ενδοθηλίου έχει πρωτεύοντα ρόλο. Έχει δειχθεί ότι τα επίπεδα προ-φλεγμονωδών και προ-θρομβωτικών βιοδεικτών στο πλάσμα των HIV ασθενών σχετίζονται με την καρδιαγγειακή και τη συνολική θνητότητα.

Οι μελέτες SMART και START ανέδειξαν ότι η καθυστερημένη έναρξη της ART αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ακόμα όμως και ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HIV-RNA εξακολουθούν να παρουσιάζουν αυξημένη ενεργοποίηση του

ανοσοποιητικού και υποκλινική αθηροσκλήρωση. Παράλληλα οι κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι συχνότεροι στους HIV ασθενείς, οι οποίοι χαρακτηρίζονται και από τη συνύπαρξη καταστάσεων ή νόσων (π.χ. χρόνια HCV λοίμωξη, χρήση iv ουσιών) που αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου.

Τέλος, η ίδια η αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να προκαλέσει δυσμενείς επιδράσεις στο μεταβολικό προφίλ των HIV ασθενών, ενώ συγκεκριμένα αντιρετροϊκά φάρμακα φαίνεται να αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.



Εικόνα 2.6 Σχηματική απεικόνιση των παραγόντων που αλληλεπιδρούν στην παθογένεση της αθηροθρόμβωσης στους HIV ασθενείς
(Πηγή: *Cardiovascular disease in HIV patients: from bench to bedside and backwards*)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ HIV

3.1 Προσδιορισμός καρδιαγγειακού κινδύνου στο γενικό πληθυσμό

Οι προσπάθειες «ποσοτικοποίησης» του καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω τυποποιημένων scores έχουν σκοπό τη διευκόλυνση λήψης αποφάσεων που αφορούν φαρμακευτικές ή άλλες παρεμβάσεις. Τα αριθμητικά όρια που έχουν θεσπιστεί για να ταξινομήσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (πολύ υψηλός, υψηλός, μέτριος ή χαμηλός) είναι προφανώς «αυθαίρετα» και έχουν προκύψει από μελέτες στις οποίες μελετήθηκε η σχέση οφέλους/ζημιάς των παρεμβάσεων μείωσής του. Μολονότι υπάρχει μία γενική συμφωνία μεταξύ των επιστημονικών εταιρειών παγκοσμίως για το ποιοι είναι οι ασθενείς πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, οι «ορισμοί» των ασθενών χαμηλού ή μετρίου κινδύνου –οι οποίοι είναι πλειοψηφικά αυτοί στους οποίους εμφανίζονται τα νέα καρδιαγγειακά συμβάντα– διαφέρουν μεταξύ των κατευθυντήριων οδηγιών.

Οι οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας (ESC) συστήνουν τη χρήση του πίνακα SCORE για τον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου και τη λήψη φαρμακευτικών αποφάσεων για τη μείωσή του²⁸. Το SCORE χρησιμοποιεί ως παραμέτρους το φύλο, την ηλικία, την ολική χοληστερόλη, τη συστολική αρτηριακή πίεση και το κάπνισμα για τον υπολογισμό του 10ετούς κινδύνου θανατηφόρας καρδιαγγειακής νόσου και η χρήση του συστήνεται σε όλους τους ασθενείς άνω των 40 ετών. Με βάση τις συννοσηρότητες, το ιστορικό και το SCORE ο ασθενής κατατάσσεται σε 4 κατηγορίες καρδιαγγειακού κινδύνου (Πίνακας 3.1):

Πίνακας 3.1 ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ESC 2019	
Πολύ υψηλού κινδύνου	<ul style="list-style-type: none">Υπαρξη καρδιαγγειακής νόσου<ul style="list-style-type: none">Ατομικό αναμνηστικό ΟΣΝ (STEMI, NSTEMI, ασταθής στηθάγχη), στηθάγχη, επαναγγείωση στεφανιαίων (PCI, CABG ή άλλη επέμβαση επαναγγείωσης), ισχαιμικό ΑΕΕ, παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ, περιφερική αρτηριακή νόσος.Απεικονιστικά ευρήματα που συνδέονται με καρδιαγγειακά συμβάντα όπως σημαντικού βαθμού αθηροσκλήρωση στην κλασική στεφανιογραφία ή την αξονική τομογραφία ή στον υπερηχογραφικό έλεγχο των καρωτίδων.Σακχαρώδης διαβήτης<ul style="list-style-type: none">Με συνύπαρξη βλάβης οργάνου στόχου (μικροαλβουμινουρία, νευροπάθεια ή αμφιβληστροειδοπάθεια)Με συνύπαρξη τουλάχιστον τριών μειζόνων παραγόντων κινδύνουΣακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 διάρκειας > 20 ετώνΣοβαρή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (GFR<30 ml/min/1.73m²)Υπολογιζόμενο SCORE>10% για 10ετή κίνδυνο θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάντοςΟικογενής υπερχοληστερολαιμία με συνύπαρξη ενός μείζονος παράγοντα κινδύνου
Υψηλού κινδύνου	<ul style="list-style-type: none">Σημαντικά αυξημένες τιμές παραγόντων κινδύνου:<ul style="list-style-type: none">Ολική χοληστερόλη>310 mg/dl, LDL>190 mg/dl ή ΑΠ>180/110 mm HgΟικογενής υπερχοληστερολαιμία χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνουΣακχαρώδης διαβήτης χωρίς βλάβη οργάνου-στόχου ή διάρκεια διάγνωσης > 10 έτηΜέτρια χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (GFR 30-59 ml/min/1.73m²)Υπολογιζόμενο SCORE μεταξύ 5%-10%
Μετρίου κινδύνου	<ul style="list-style-type: none">Σακχαρώδης διαβήτης διάρκειας < 10 ετών σε νέους ασθενείς (τύπου 1 < 35 ετών, τύπου 2 < 50 ετών), χωρίς επιπλέον παράγοντες κινδύνουΥπολογιζόμενο SCORE μεταξύ 1%-5%
Χαμηλού κινδύνου	Υπολογιζόμενο SCORE < 1%

Η αμερικάνικη καρδιολογική εταιρεία (ACC/AHA) συστήνει τη χρήση ενός άλλου τυποποιημένου σκορ, του “ASCVD Risk Estimator Plus”, για τον υπολογισμό του 10ετούς κινδύνου αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου.²⁹ Οι παράμετροι που περιλαμβάνει είναι η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η αρτηριακή πίεση, οι τιμές χοληστερόλης (ολικής, HDL, LDL), η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, καπνίσματος και η τυχόν υπάρχουσα αγωγή με στατίνες, ασπιρίνη ή αντιυπερτασικά φάρμακα³⁰. Ανάλογα με τα αποτελέσματα οι ασθενείς χαρακτηρίζονται ως χαμηλού κινδύνου (<5% κίνδυνος στη 10ετία), οριακού (“borderline”) κινδύνου (5%-7.4%), ενδιάμεσου κινδύνου (7.5%-19.9%) και υψηλού κινδύνου (>20%).

3.2 Απεικονιστικοί και κλινικοί παράγοντες ενίσχυσης του καρδιαγγειακού κινδύνου

Η πλειοψηφία των νέων μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων συμβαίνει σε ασθενείς που κατατάσσονται ως «μετρίου κινδύνου» σύμφωνα με την ESC ή «οριακού» και «ενδιάμεσου» σύμφωνα με την ACC/AHA. Έτσι και οι δύο εταιρείες ενθαρρύνουν τους κλινικούς ιατρούς να λάβουν υπόψη επιπλέον παράγοντες ή ευρήματα απεικονιστικών μεθόδων που έχουν αποδεδειγμένα συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και των οποίων η ύπαρξη σε συγκεκριμένο ασθενή θα τον ανακατατάξει σε υψηλότερη κατηγορία καρδιαγγειακού κινδύνου σε σχέση με τα «κλασσικά» σκορ.

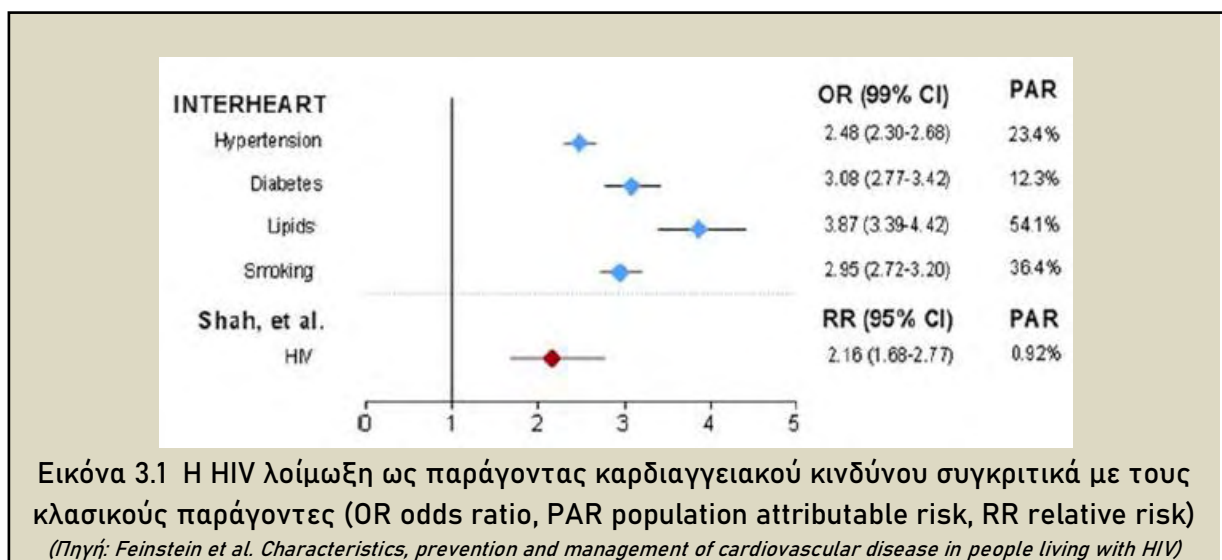
Η ποσοτικοποίηση των ασβεστοποιημένων στεφανιαίων αγγείων (coronary artery calcium) μέσω χρήσης αξονικής τομογραφίας και υπολογισμού του CAC score έχει μελετηθεί εκτενώς στο γενικό πληθυσμό και έχει συνδεθεί με καρδιαγγειακά συμβάντα, όπως και ο προσδιορισμός της πάχυνσης έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας (intima-media thickness-IMT). Επίσης υπάρχουν νόσοι και καταστάσεις που έχουν συνδεθεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και η ύπαρξή τους αυξάνει τον υπολογιζόμενο κίνδυνο ενός συγκεκριμένου ασθενή.

Ως εκ τούτου, οι οδηγίες της ESC προτείνουν τον έλεγχο για ύπαρξη αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες ή/και στις μηριαίες αρτηρίες μέσω υπερήχου και στις στεφανιαίες αρτηρίες μέσω αξονικής αγγειογραφίας και υπολογισμό του CAC score, σε ασθενείς που θεωρούνται χαμηλού ή μετρίου κινδύνου προκειμένου να ληφθούν αποφάσεις για τη χρήση στατινών ως πρωτογενή πρόληψη. Παράλληλα αναγνωρίζουν ότι η παρουσία χρόνιας νεφροπάθειας, αυτοάνοσης νόσου, αποφρακτικής υπνικής άπνοιας αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι αμερικάνικες οδηγίες προσδιορίζουν μία σειρά από επιδημιολογικές, κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους των οποίων η ύπαρξη σε ασθενείς που χαρακτηρίστηκαν ως οριακού ή ενδιάμεσου κινδύνου, αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Πίνακας 3.2). Αξίζει να σημειωθεί ότι *σύμφωνα με την ACC/AHA ο HIV θεωρείται παράγοντας ενίσχυσης καρδιαγγειακού κινδύνου* ως νόσος που σχετίζεται με χρόνια ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος και φλεγμονή.

Πίνακας 3.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΝΙΣΧΥΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ACC/AHA 2019	
Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (άνδρες<55 ετών, γυναίκες<65 ετών)	
Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία (LDL 160-189 mg/dl, non-HDL 190-219 mg/dl)	
Μεταβολικό σύνδρομο	
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	
Χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως π.χ. ψωρίαση, ρευματοειδής αρθρίτιδα, HIV, ΣΕΛ	
Ιστορικό πρώιμης εμμηνόπαυσης (<40 έτη) ή ιστορικό προ-εκλαμψίας	
Φυλή υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. Νότια Ασία)	
Παθολογικές τιμές λιπιδίων ή βιοδεικτών που συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο:	
<ul style="list-style-type: none"> • Εμμένουσα υπερτριγλυκεριδαίμια χωρίς άλλο αίτιο (>175 mg/dl) • C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (hsCRP) > 2 mg/l • Αυξημένη Lp(a) ιδίως επί οικογενειακού ιστορικού πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου • Αυξημένη αροΒ (>130 mg/dl) ιδίως επί υπερτριγλυκεριδαίμιας > 200 mg/dl • Σφυροβραχιόνιος δείκτης < 0.9 	

3.3 Προσδιορισμός καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με HIV

Σε προηγούμενα σημεία της παρούσας εργασίας αναφερθήκαμε σε δεδομένα που αναδεικνύουν την αυξημένη επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στους HIV ασθενείς σε σχέση με τους HIV-αρνητικούς συνομηλικούς τους, καθώς και στους παράγοντες της ίδιας της HIV λοίμωξης και θεραπείας που σχετίζονται με την εμφάνιση και την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης. *Η ίδια η HIV λοίμωξη είναι παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου ιδίως όταν είναι άνευ ή υπό πλημμελή ART*, όπως φαίνεται και από τη σύγκριση με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου αν συνδυαστούν δεδομένα της μελέτης των Shah et al⁷ και της μελέτης INTERHEART (Εικόνα 3.1).³¹



Είναι φυσικό να προκύπτει το ερώτημα εάν ο υπολογισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου που προτείνεται για τον γενικό πληθυσμό -ο οποίος λαμβάνει υπόψη μόνο τους «παραδοσιακούς» παράγοντες κινδύνου- υποεκτιμά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών με HIV.

Η πλειοψηφία των HIV ασθενών υπό αντιρετροϊκή αγωγή στις αναπτυσσόμενες χώρες ανήκει στις κατηγορίες χαμηλού και ενδιάμεσου καρδιαγγειακού κινδύνου όταν χρησιμοποιούνται τα score που συστήνονται από τις καρδιολογικές εταιρείες. Πολυάριθμα δεδομένα δείχνουν ότι *ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αυτών των ασθενών υποεκτιμάται όταν υπολογίζεται με τις κλασικές μεθόδους.*

Μελέτη του 2018³² επιχείρησε να αξιολογήσει την ακρίβεια των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων μεθόδων υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου στις ΗΠΑ (Framingham Score, ASCVD Risk Estimator Plus μεταξύ των άλλων) σε μία συγκεκριμένη ομάδα 1272 ασθενών HIV, μέσης ηλικίας 51 ετών, υπό ART. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των ασθενών μετά από παρακολούθηση 4 ετών υποεκτιμήθηκε από τις συνηθισμένες μεθόδους υπολογισμού, οι οποίες δεν είχαν επιπλέον την ικανότητα να ξεχωρίσουν τους ασθενείς εκείνους που εμφάνισαν καρδιαγγειακό σύμπτωμα.

Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε μελέτη του 2016 που χρησιμοποιώντας δεδομένα 2283 ασθενών HIV από την κοόρτη HOPS (HIV Outpatient Study) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μέθοδος ASCVD Risk Estimator Plus καθώς και ο πίνακας SCORE υποεκτιμούν των καρδιαγγειακό κίνδυνο αυτών των ασθενών, ενώ το Framingham score είναι πιο ακριβές³³.

Έχουν αναπτυχθεί scores ειδικά για τους HIV ασθενείς, τα οποία όμως δεν αφορούν ειδικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα ή θνητότητα, αλλά τη συνολική AIDS σχετιζόμενη ή μη θνητότητα. Το *EuroSIDA risk score* δημοσιεύτηκε το 2007, προβλέπει το βραχυχρόνιο κίνδυνο εμφάνισης AIDS ή θανάτου και ο υπολογισμός του συστήνεται από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία AIDS.³⁴ Το *VACS Risk Index* είναι ένα σκορ που δημιουργήθηκε με βάση την κοόρτη Veterans Aging Cohort Study (VACS).³⁵ Αν και το σκορ δεν συμπεριλαμβάνει παραμέτρους που κλασικά συνδέονται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (αρτηριακή πίεση, κάπνισμα, χοληστερόλη, βιοδείκτες φλεγμονής όπως CRP και IL-6) είναι ικανό να προβλέπει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα ιδίως στους HIV ασθενείς ηλικίας > 50 ετών με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο χάρις στην ART, ένα πληθυσμό δηλαδή όλο και πιο συχνά συναντούμενο στις αναπτυσσόμενες χώρες. Τέλος το *DAD score*³⁶, που δημιουργήθηκε με βάση τον πληθυσμό της D:A:D μελέτης, είναι το μόνο που ειδικά επιχειρεί να προβλέψει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στους HIV ασθενείς και εκτός από τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου περιέχει συγκεκριμένες HIV παραμέτρους που έχουν συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (αριθμός CD4+, συνολική έκθεση σε PIs και NRTIs, παρούσα θεραπεία με abacavir).

3.4 Ανίχνευση υποκλινικής αθηροσκλήρωσης ως παράγοντας ενίσχυσης του καρδιαγγειακού κινδύνου στους HIV ασθενείς

Παρόλο που υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες στους HIV ασθενείς που χρησιμοποιούν την απεικονιστική ανίχνευση υποκλινικής αθηροσκλήρωσης ως υποκατάστατο δείκτη (surrogate marker) καρδιαγγειακής νόσου, δεν υπάρχουν

επαρκή δεδομένα που να συστήνουν ως ρουτίνα τη χρησιμοποίησή τους για την ενίσχυση του καρδιαγγειακού κινδύνου ενός συγκεκριμένου HIV ασθενή που θεωρείται «χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου» στην κλινική πράξη.

Όσον αφορά το CAC score, το ζήτημα περιπλέκεται στους HIV ασθενείς. Φαίνεται ότι η HIV λοίμωξη χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερο φορτίο ευάλωτων πλακών -που είναι κατά συντριπτική πλειοψηφία μη ασβεστοποιημένες- παρά από μεγαλύτερη συνολικά αθηροσκλήρωση. Οι μη ασβεστοποιημένες, ευάλωτες αθηρωματικές πλάκες δεν ανιχνεύονται στην απλή CT και απαιτούν τη χρήση αξονικής αγγειογραφίας (CCTA), η οποία δεν είναι ευρέως διαδεδομένη και δε συστήνεται ως μέθοδος ενίσχυσης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Έτσι το 2015 μία μετα-ανάλυση 9 μελετών σε ΗΠΑ και Ευρώπη συνολικά 1229 HIV ασθενών και 1029 HIV-αρνητικών ανέδειξε ότι οι HIV ασθενείς έχουν τριπλάσιο επιπολασμό «ευάλωτων»-μη ασβεστοποιημένων αθηρωματικών πλακών στη CCTA, ενώ δε διαφέρουν όσον αφορά την ανεύρεση σημαντικής (>50%) στένωσης των στεφανιαίων, την ύπαρξη ασβεστοποιημένων αθηρωματικών πλακών ή το συνολικό σκορ ασβεστίου στα στεφανιαία (coronary arterial calcium score-CCS).³⁷

Τα δεδομένα ακόμα και με τη χρησιμοποίηση CCTA είναι πάντως αντικρουόμενα. Δύο μελέτες σε ασθενείς των ΗΠΑ συνέκριναν τα ευρήματα της CCTA σε HIV θετικούς και αρνητικούς ασθενείς: η πρώτη του 2014 ανέδειξε αυξημένο επιπολασμό όλων των ειδών αθηρωματικών πλακών ενώ η δεύτερη του 2016 -η οποία αφορούσε πληθυσμό αφροαμερικανών με χρήση κοκαΐνης- δεν ανέδειξε διαφορές.³⁸ Τέλος μία πρόσφατη μελέτη του 2018 σε Ελβετούς HIV θετικούς και HIV αρνητικούς ασθενείς³⁹ ανέδειξε ότι η παρουσία υποκλινικής αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων (μέσω CCTA) σχετίζεται με την παρουσία των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και όχι με την HIV λοίμωξη.

Η χρησιμοποίηση της CCTA ή της CT για απεικόνιση της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης είναι εξέλιξη των τελευταίων ετών, δηλαδή μιας περιόδου που στις αναπτυσσόμενες χώρες η συντριπτική πλειοψηφία των HIV ασθενών έχουν πρόσβαση στην ART. Τα παραπάνω αντικρουόμενα αποτελέσματα μάλλον υποδεικνύουν ότι οι HIV ασθενείς «χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου» των αναπτυσσόμενων χωρών είναι πολύ πιο «υγιείς» από ό,τι παλαιότερα και σίγουρα σε πολύ καλύτερη θέση από τους αντίστοιχους του τρίτου κόσμου: έχουν εύκολη πρόσβαση στην ιατρική περίθαλψη και τακτική παρακολούθηση, αρχίζουν έγκαιρα μοντέρνα αντιρετροϊκή αγωγή χωρίς δυσμενείς επιδράσεις στο μεταβολικό προφίλ και κάνουν υγιεινή ζωή. Όταν αυτές οι προϋποθέσεις πληρούνται, τόσο το προσδόκιμο ζωής όσο και ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αυτών των ασθενών σχεδόν εξισώνεται με τους HIV-αρνητικούς συνομηλικούς τους και εξαρτάται από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, σε σημείο που οι Ελβετοί ιατροί να αναρωτιούνται «HIV και γηρατειά - ίσως όχι τόσο δραματικό όσο φοβόμασταν;»⁴⁰ και οι Δανοί συνάδελφοί τους να συμπεραίνουν ότι «η επιταχυνόμενη γήρανση δεν είναι μείζων πρόβλημα στον HIV πληθυσμό».⁴¹

Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρουσα η δημοσίευση μιας προσπάθειας επιστημόνων στην Ουγκάντα και τις ΗΠΑ να συγκρίνουν τα CAC score μεταξύ συγκεκριμένων HIV ασθενών των δύο χωρών με ελεγχόμενη υπό θεραπεία νόσο⁴². Βρέθηκε ότι CAC>0 ανευρίσκεται συχνότερα στους ασθενείς των ΗΠΑ παρά σε αυτούς στην Ουγκάντα. Οι συγγραφείς πιθανολογούν ότι ο τρόπος ζωής είναι το κύριο αίτιο αυτής της διαφοράς, τονίζοντας τη μεγάλη διαφορά στο ποσοστό καπνιστών (60% ΗΠΑ έναντι 4% Ουγκάντα). Αυτή η ενδιαφέρουσα εργασία αναδεικνύει ότι η πρόσβαση, η έγκαιρη έναρξη και η συνέχιση της ART είναι αυτά που θα μειώσουν τον HIV-αποδιδόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο, λόγος για τον οποίο αποτελεί στόχο ζωτικής σημασίας στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και η προαναφερθείσα μελέτη από την Ελβετία: τα χαμηλά επίπεδα CD4+ κυττάρων σχετίζονται με την ανάπτυξη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης. Άρα στην προσπάθεια εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου ενός συγκεκριμένου HIV ασθενή έχει μεγάλη σημασία το ιστορικό της ίδιας της HIV λοίμωξης (διάρκεια, χρόνος έναρξης ART, ιστορικό AIDS νόσου ή χαμηλών CD4+).

3.5 Συμπεράσματα

Οι τρόποι υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των καρδιολογικών εταιρειών φαίνεται να υποεκτιμούν τον κίνδυνο των HIV ασθενών, καθώς η πλειοψηφία τους ανήκει στους ασθενείς χαμηλού ή ενδιάμεσου καρδιαγγειακού κινδύνου με βάση τα «κλασικά» score.

Έχει αποδειχθεί ότι η ίδια η HIV λοίμωξη είναι παράγοντας ενίσχυσης του καρδιαγγειακού κινδύνου ιδίως απουσία αποτελεσματικής ART.

Το ιστορικό της ίδιας της HIV λοίμωξης (χρόνος διάγνωσης, ιστορικό AIDS νόσων, χρόνος έναρξης ART, αποτελεσματικότητα και συμμόρφωση στην ART) είναι βασικός παράγοντας καθορισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου των HIV ασθενών.

Τα αποτελέσματα των τεχνικών απεικόνισης υποκλινικής αθηροσκλήρωσης στους HIV ασθενείς των αναπτυσσόμενων χωρών είναι αντικρουόμενα, ενώ το CAC score φαίνεται να είναι ανεπαρκής δείκτης, καθώς οι HIV ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο φορτίο ευάλωτων, μη ασβεστοποιημένων πλακών παρά συνολικά αυξημένο φορτίο αθηροσκλήρωσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΟΥΣ HIV ΑΣΘΕΝΕΙΣ

4.1 Αντιρετροϊκή θεραπεία

Ο χειρισμός της αντιρετροϊκής θεραπείας σε σχέση με τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου έχει δύο -φαινομενικά αντικρουόμενα- σκέλη. Καταρχήν για τους ασθενείς HIV οι οποίοι δε λαμβάνουν ART, η *άμεση έναρξή* της αποτελεί τον αποτελεσματικότερο τρόπο μείωσης της καρδιαγγειακής θνητότητας, όπως είδαμε προηγουμένως. Από την άλλη, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία AIDS συστήνει να εξετάζεται η πιθανότητα *τροποποίησης* της ART σε εκείνους τους HIV ασθενείς με ελεγχόμενη νόσο και μη ανιχνεύσιμο HIV-RNA, οι οποίοι εμφανίζουν 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο >10% («σύμφωνα με το Framingham score ή όποιο άλλο score συστήνεται σε κάθε χώρα»⁴), παρόλο που η τακτική αυτή δεν έχει αποδειχθεί ότι ωφελεί. Ως τροποποίηση νοείται η χρησιμοποίηση αντιρετροϊκών φαρμάκων που δεν έχουν συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (βλ. κεφάλαιο 2, ενότητα 2.6γ) και ειδικότερα συστήνεται η αποφυγή ζιδοβουδίνης και abacavir και η χρήση tenofovir. Είναι ενδιαφέρον ότι οι οδηγίες του 2019 θέτουν χαμηλότερα το όριο καρδιαγγειακού κινδύνου πέρα από το οποίο η ART πρέπει να τροποποιηθεί: το 2018 η τροποποίηση συστηνόταν επί κινδύνου >20%.

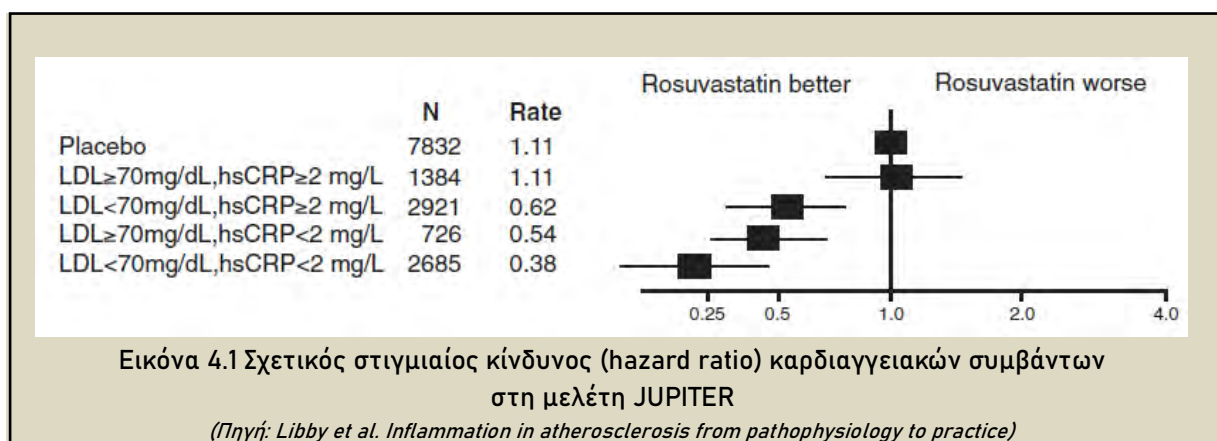
Τέλος αξίζει να αναφερθεί ότι πραγματοποιούνται μελέτες εντατικοποίησης της ART (συνήθως με την προσθήκη αναστολέα ιντεγκράσης) σε ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HIV-RNA (οριζόμενο ως <50 copies/ml) προκειμένου να εξαλειφθεί ο εμμένων, λανθάνων συνεχιζόμενος πολλαπλασιασμός του HIV με απώτερο σκοπό τη μείωση της χαμηλού βαθμού φλεγμονώδους κατάστασης που συνδέεται με τις νοσηρότητες των HIV ασθενών. Μέχρι στιγμής δεν έχει αποδειχθεί ότι η εντατικοποίηση της ART μειώνει τους βιοδείκτες φλεγμονής στους ασθενείς με ήδη κατεσταλμένο ιικό φορτίο.

4.2 Στατίνες

(α) Μηχανισμός δράσης και πλειοτροπικές δράσεις. Οι στατίνες, δηλαδή οι αναστολείς του ενζύμου HMG-CoA αναγωγή, του ενζύμου-κλειδί στο μονοπάτι σύνθεσης της χοληστερόλης, έχουν ισχυρή υπολιπιδαιμική δράση στο πλάσμα και στις κυτταρικές μεμβράνες και αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της φαρμακευτικής θεραπείας με σκοπό την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον *οι στατίνες παρουσιάζουν πληθώρα πλειοτροπικών/ανοσοτροποποιητικών δράσεων* εξαρτώμενων και ανεξάρτητων από την επίδρασή τους στα λιπίδια: ελαττώνουν τα επίπεδα οξειδωμένων μορίων LDL που όπως είδαμε αποτελούν ισχυρά ερεθίσματα ενεργοποίησης του

ανοσοποιητικού εντός της αθηρωματικής πλάκας, στρέφουν την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων προς την Th2 απάντηση που προσφέρει αντι-φλεγμονώδη, προστατευτικό ρόλο, εμποδίζουν την έκφραση μεταλλοπρωτεασών και μειώνουν το οξειδωτικό stress που ενεργοποιεί το ενδοθήλιο, μέσω αύξησης της παραγωγής NO.²⁵

Η μελέτη JUPITER¹⁰ (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) ανέδειξε το όφελος αυτών των πλειοτροπικών δράσεων σε κλινικό επίπεδο: η χορήγηση ροσουβαστατίνης σε ασθενείς χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, με επίπεδα LDL<130 mg/dl, αλλά επίπεδα hsCRP>2 mg/dl είχε ως αποτέλεσμα μία 44% μείωση σε κάθε καρδιαγγειακό σύμβαμα, μία 54% μείωση εμφράγματος μυοκαρδίου, μία 48% μείωση ισχαιμικού ΑΕΕ και μία 46% μείωση στην ανάγκη επεμβάσεων επαναγγείωσης. Το πιο σημαντικό ήταν ότι παρατηρήθηκε 20% μείωση της ολικής θνητότητας. Το όφελος της ροσουβαστατίνης οφειλόταν τόσο στη μείωση της LDL όσο και στη μείωση των επιπέδων CRP (Εικόνα 4.1)



(β) Χρήση των στατινών ως πρωτογενής πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου στον γενικό πληθυσμό. Η χρήση των στατινών ως υπολιπιδαιμικών παραγόντων έχει πλέον κατοχυρωθεί ως ο πιο αποτελεσματικός τρόπος μείωσης του κινδύνου αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου. Οι οδηγίες της ESC για την χρήση των στατινών ως πρωτοπαθή πρόληψη καθορίζουν μία τιμή-στόχο της LDL για κάθε κατηγορία καρδιαγγειακού κινδύνου και συστήνουν τη χρήση της στατίνης η οποία θα πετύχει αυτήν την τιμή. Αντιθέτως, οι οδηγίες AHA/ACC συνιστούν τη χρήση στατινών σε τέσσερις συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών, καθορίζουν τις περιπτώσεις όπου πρέπει να χρησιμοποιηθεί υψηλή ή μέτρια δοσολογία, χωρίς να καθορίζουν συγκεκριμένες τιμές-στόχους της LDL. Τέλος οι οδηγίες του US Preventive Services Task Force (USPSTF) συστήνουν τη χρήση των στατινών ως πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου όταν πληρούνται τρία συγκεκριμένα κριτήρια (Πίνακας 4.1).

Πίνακας 4.1 Κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση στατινών		
ESC 2019	AHA/ACC 2019	USPSTF
Ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου Στόχος LDL<55 mg/dl και μείωση 50%	Ασθενείς με κλινικά αποδεδειγμένη καρδιαγγειακή νόσο	Ηλικία 40 – 75 ετών
Ασθενείς υψηλού κινδύνου Στόχος LDL<70 mg/dl και μείωση 50%	Ασθενείς με τιμή LDL > 190 mg/dl	Τουλάχιστον 1 από: κάπνισμα, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης
Ασθενείς μετρίου κινδύνου Στόχος LDL<100 mg/dl	Ασθενείς ηλικίας 40-75 ετών και σακχαρώδη διαβήτη και τιμή LDL 70-189 mg/dl	Υπολογιζόμενος 10ετής κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου μεγαλύτερος από 10%
Ασθενείς χαμηλού κινδύνου Στόχος LDL<116 mg/dl	Ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, χωρίς σακχαρώδη διαβήτη ηλικίας 40-75 ετών και τιμή LDL 70-189 mg/dl και 10ετή κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου > 7.5%	Προαιρετική θεραπεία εάν 10ετής κίνδυνος 7.5-10%

(γ) Χρήση των στατινών ως πρωτογενής πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου στους HIV ασθενείς. Οι πλειοτροπικές και ανοσοτροποποιητικές δράσεις των στατινών τις καθιστούν ιδιαίτερα ελκυστικές για μελέτη με σκοπό τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους HIV ασθενείς, ιδίως σε αυτούς που χαρακτηρίζονται ως «χαμηλού κινδύνου» σύμφωνα με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου και τα score που συστήνουν οι κατευθυντήριες οδηγίες. Μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευθεί δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν τη χρήση στατίνης με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με HIV που παρουσιάζουν υποκλινική αθηροσκλήρωση ή/και αύξηση των δεικτών φλεγμονής, αλλά κατατάσσονται ως «χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου» σύμφωνα με τις επίσημες οδηγίες.

Πριν αναφερθούν τα κύρια χαρακτηριστικά των μελετών αυτών πρέπει να τονιστεί ότι *τα πρωτογενή καταληκτικά τους σημεία είναι απεικονιστικές «μεταβολές» της φλεγμονής και της αθηροσκλήρωσης ή/και μεταβολές σε βιοδείκτες φλεγμονής που έχουν συσχετιστεί με την καρδιαγγειακή θνητότητα.* Τα παραπάνω χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατοι δείκτες (surrogate markers) των καρδιαγγειακών συμβάντων. Η μελέτη REPRIEVE (Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV) θα είναι η πρώτη διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη όπου θα μελετηθεί η επίδραση της χορήγησης στατίνης (πιταβαστατίνης) σε ασθενείς HIV υπό ART με κλινικό καταληκτικό σημείο. Οι ασθενείς HIV της REPRIEVE είναι χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου σύμφωνα με την ταξινόμηση της ACC/AHA, χωρίς ένδειξη λήψης στατίνης με βάση τις οδηγίες. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο θα είναι ο χρόνος εμφάνισης θανάτου, εμφράγματος/ασταθούς στηθάγχης, επέμβασης επαναγγείωσης, ισχαιμικό και παροδικό ΑΕΕ και οξείας ισχαιμίας κάτω άκρων⁴³. Κριτήρια εισόδου θα είναι εκτός των άλλων η ηλικία 40-75 ετών και αριθμός CD4+ κυττάρων > 100/mm³ υπό ART διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών. Τη στιγμή που γράφονται αυτές οι γραμμές (Μάιος 2020) έχει ικανοποιηθεί ο στόχος των 7500 ασθενών κατά πλειοψηφία από νοσοκομεία των ΗΠΑ, αλλά και με τη συμμετοχή ασθενών από αναπτυσσόμενες χώρες.

Στην μελέτη των Lo et al. που δημοσιεύτηκε το 2015 στο Lancet⁴⁴ μελετήθηκε η επίδραση της χορήγησης ατορβαστατίνης σε 40 ασθενείς HIV με απεικονιστικά ευρήματα υποκλινικής αθηροσκλήρωσης και φλεγμονής του αορτικού ενδοθηλίου (αθηρωματικές πλάκες στην CCTA χωρίς στένωση των στεφανιαίων και αυξημένη πρόσληψη στο FDG-PET αντίστοιχα) και τιμές LDL<130 mg/dl. Οι ασθενείς ήταν υπό ART, ήταν κατά πλειοψηφία άνδρες και ο 10ετής κίνδυνος καρδιαγγειακού συμβάντος ήταν 6.9% και 5.4% κατά Framingham στην ομάδα ατορβαστατίνης και placebo αντίστοιχα. Μετά από 1 χρόνο παρακολούθησης, δεν υπήρχε διαφορά στο βαθμό ενδοθηλιακής φλεγμονής μέσω FDG-PET αλλά παρατηρήθηκε μείωση των μη-ασβεστοποιημένων («ευάλωτων») αθηρωματικών πλακών.

Η μελέτη SATURN των Longenecker et al. του 2016⁴⁵, η μεγαλύτερη μελέτη χρήσης στατίνης στους HIV ασθενείς έως σήμερα, χρησιμοποίησε τη μεταβολή στη πάχυνση έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας (IMT) ως καταληκτικό σημείο και μελέτησε την επίδραση της χορήγησης ροσουβαστατίνης σε 72 HIV ασθενείς υπό ART, με LDL<130 mg/dl και αυξημένους βιοδείκτες φλεγμονής (hsCRP>2mg/dl) ή/και ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού (CD14). Ουίδιοι ερευνητές είχαν δείξει προηγουμένως ότι η ροσουβαστατίνη μειώνει τα επίπεδα των παραπάνω βιοδεικτών στους HIV ασθενείς. Αξίζει να σημειωθεί ότι μετά την αρχική διαλογή (screening), το 94% των ασθενών πληρούσε τα κριτήρια των αυξημένων βιοδεικτών, αντικατοπτρίζοντας τη διαρκή φλεγμονώδη κατάσταση και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού των HIV ασθενών. Μετά από παρακολούθηση 2 ετών, οι ασθενείς υπό ροσουβαστατίνη παρουσίασαν στατιστικά σημαντική επιβράδυνση της αύξησης του IMT, χωρίς διαφορά στην αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων (μέσω CCTA και CAC score) σε συνδυασμό με μία μείωση κατά 20-25% των επιπέδων της LDL. Σε σχέση με τους βιοδείκτες, τα επίπεδα CD14 μειώθηκαν σημαντικά (μέση μείωση 10% μετά από 48 εβδομάδες).

Υπάρχει πλήθος άλλων μελετών που εξετάζουν την επίδραση της χορήγησης στατίνης στους βιοδείκτες που συνδέονται με τη φλεγμονή και την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος (CRP, IL-6, TNFa, ICAM-1, VCAM-1, P-selectin, CD38) σε HIV ασθενείς με επίπεδα LDL<130 mg/dl (Πίνακας 4.2).

Πίνακας 4.2 Μελέτες επίδρασης στατινών σε βιοδείκτες φλεγμονής (Πηγή: Eckard et al. Cardiovascular disease, statins and HIV)					
Μελέτη	Πληθυσμός	Ασθενείς	Βιοδείκτες	Διάρκεια	Έκβαση
RCT rosuvastatin 10mg vs placebo	ART, LDL<130mg/dl, CRP>2mg/dl	147	CRP, IL-6, TNFR-I, TNFR-II, IP-10, ICAM-1, VCAM-1	24 εβδομάδες	Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά
pravastatin 40mg vs rosuvastatin 10mg	Υπό ART με ritonavir	58	CRP, TNFR-I, TNFR-II, ICAM-1, VCAM-1	45 ημέρες	Μείωση CRP κατά 20% και στις 2 ομάδες, χωρίς διαφορά στους υπόλοιπους
atorvastatin 20-40mg vs placebo	ART, υποκλινική αθηροσκλήρωση	40	CRP, IL-6	1 έτος	Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά
pravastatin 40mg	ART, LDL>130 ή TG > 200 mg/dl	74	CRP, P-selectin	48 εβδομάδες	Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά
Case control atorvastatin	Κατεσταλμένο HIV-RNA	133 atorva 266 control	CRP, CD38	48 εβδομάδες	Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά CRP, μείωση CD38 (P 0.039)

Δεν υπάρχουν προς το παρόν προοπτικές μελέτες που αποδεικνύουν ότι η ελάττωση των βιοδεικτών φλεγμονής ή ενεργοποίησης του ενδοθηλίου υπό θεραπεία με στατίνη μεταφράζεται σε μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων ή σε βελτίωση της καρδιαγγειακής ή της συνολικής θνητότητας. Αναδρομικές μελέτες σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών που εξετάζουν την επίδραση της χορήγησης στατινών στη συνολική θνητότητα έχουν οδηγήσει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα προφανώς λόγω των εγγενών μειονεκτημάτων τέτοιου είδους μελετών.

Αξίζει να αναφερθούν και δύο ανησυχίες που έχουν εγείρει οι μελέτες με στατίνες στους HIV ασθενείς. Πρώτον, *πιθανή αύξηση των βακτηριακών λοιμώξεων* και μικρή αύξηση των AIDS-σχετιζόμενων νόσων πιθανά μέσω αναστολής της «ανάρρωσης» των T κυττάρων και διαταραχής της εύθραυστης ισορροπίας μεταξύ Th1 (φλεγμονώδους) και Th2 (αντιφλεγμονώδους) απάντησης. Δεύτερον, *αύξηση της επίπτωσης σακχαρώδη διαβήτη*: στις 48 εβδομάδες θεραπείας στη μελέτη SATURN υπήρξε > 50% αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη.²⁵

(δ) Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις στατινών και αντιρετροϊκής αγωγής.

Η χορήγηση στατινών στους ασθενείς HIV υπό αντιρετροϊκή αγωγή πρέπει να λαμβάνει υπόψη την πιθανότητα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων μέσω του κυτοχρώματος P450 (CYP450). *Ιδίως οι αναστολείς πρωτεάσης (PIs) και οι μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs) έχουν αυξημένη πιθανότητα αλληλεπίδρασης με τις στατίνες* (Πίνακας 4.3).

Η χορήγηση ισχυρών αναστολέων του P450 όπως το ritonavir και το cobicistat αντενδείκνυται με ορισμένες στατίνες, όπως η σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη: τα επίπεδα των τελευταίων μπορεί να αυξηθούν έως και 500%. Οι οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας *απαγορεύουν τη συγχορήγηση σιμβαστατίνης ή λοβαστατίνης με τους αναστολείς πρωτεάσης και το efavirenz (ένα NNRTI)*. Η πραβαστατίνη και η πιταβαστατίνη είναι οι στατίνες που έχουν ελάχιστο CYP μεταβολισμό και θεωρούνται οι ασφαλέστερες στους ασθενείς με HIV: μάλιστα μία πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη στο Lancet⁴⁶ σε HIV ασθενείς έδειξε ότι η πιταβαστατίνη προκαλεί μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων LDL από την πραβαστατίνη, χωρίς όμως μείωση των βιοδεικτών φλεγμονής hsCRP και IL-6.

Πίνακας 4.3 Αλληλεπιδράσεις στατινών με αντιρετροϊκά φάρμακα														
	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	NVP	ETV	MVC	EVG/c	ABC	TDF	3TC
Atorva														
Fluva														
Prava														
Rosuva														

ATV: Atazanavir, DRV: darunavir, LPV: Lopinavir, c: Cobicistat, r: Ritonavir, DOR : doravirine, EFV : Efavirenz, NVP: Neviparine, ETV: Etravirine, MVC: Maraviroc, EVG: Elvitegravir, ABC: Abacavir, TDF: Tenofovir, 3TC: Lamivudine

 Η συγχορήγηση επιτρέπεται
 Ασθενής αλληλεπίδραση
 Ισχυρή αλληλεπίδραση

Η EACS και η AHA παραθέτουν συγκεκριμένες οδηγίες για το είδος και τη δοσολογία της στατίνης που συστήνεται στους HIV ασθενείς (Πίνακας 4.4). *Γενικός κανόνας είναι το «start low, go slow»:* έναρξη με χαμηλή δόση, αργή αύξηση της δόσης και τακτικός εργαστηριακός έλεγχος για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πίνακας 4.4 Οδηγίες EACS για τη δοσολογία στατινών σε HIV ασθενείς υπό PIs/NNRTIs (Πηγή: <i>European AIDS Clinical Society Guidelines, 2019 – Dyslipidaemia</i>)			
Στατίνη	Δόση	Χορήγηση με PIs	Χορήγηση με NNRTIs
atorvastatin	10-80 mg	Έναρξη με χαμηλή δόση (αναστολή μεταβολισμού) Μέγιστη δόση 40mg	Πιθανή ανάγκη υψηλότερης δόσης (επαγωγή μεταβολισμού)
fluvastatin	20-80 mg	Ανάγκη υψηλότερης δόσης (επαγωγή μεταβολισμού)	Ανάγκη υψηλότερης δόσης (επαγωγή μεταβολισμού)
pravastatin	20-80 mg	Ανάγκη υψηλότερης δόσης (επαγωγή μεταβολισμού) ΕΞΑΙΡΕΣΗ: επί DRV/r Έναρξη με χαμηλή δόση	Ανάγκη υψηλότερης δόσης (επαγωγή μεταβολισμού)
rosuvastatin	5-40 mg	Έναρξη με χαμηλή δόση (αναστολή μεταβολισμού) Μέγιστη δόση 20mg	Έναρξη με χαμηλή δόση (αναστολή μεταβολισμού)
simvastatin	10-40 mg	Αντένδειξη	Αντένδειξη

Πρέπει να σημειωθεί ότι η αυξημένη επίπτωση ηπατικής νόσου, κυρίως χρόνιας ηπατίτιδας C, στους HIV ασθενείς αυξάνει ακόμα περισσότερο το κίνδυνο ηπατικής τοξικότητας επί χρήσης στατινών. Σε τέτοιους ασθενείς μπορεί τα συνήθη επίπεδα αύξησης των τρανσαμινασών στα οποία συστήνεται η διακοπή της στατίνης να είναι ήδη αρκετά υψηλά και οι στατίνες να συμμετέχουν στην επιτάχυνση ανάπτυξης ηπατικής ίνωσης.⁴⁷

(ε) Οδηγίες για τη χρήση στατινών στους ασθενείς με HIV. Όπως προκύπτει από όσα αναφέρθηκαν στις προηγούμενες ενότητες, δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαίοποιημένες μελέτες για την επίδραση των στατινών στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων των ασθενών με HIV τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη, ενώ ο υπολογιζόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος με βάση τα score που συστήνουν οι επιστημονικές εταιρείες πιθανώς να υποεκτιμά τον αληθινό κίνδυνο των ασθενών με HIV. Έτσι οι συστάσεις γύρω από τη χρήση στατινών περιορίζονται σε γνώμες ειδικών και εν πολλοίς ακολουθούνται οι οδηγίες για το γενικό πληθυσμό.

Οι οδηγίες για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου της ESC του 2016 δεν περιέχουν τις λέξεις «HIV» ή «AIDS», ενώ στο παράρτημα (appendix) των οδηγιών για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας του 2019, αναγνωρίζοντας ότι οι ασθενείς με HIV παρουσιάζουν επιπλέον καρδιαγγειακό κίνδυνο από τον υπολογιζόμενο, *τους κατατάσσουν στην κατηγορία ασθενών υψηλού κινδύνου* (βλ. πίνακα σελ.23) και συστήνουν αγωγή με στατίνες για την επίτευξη των τιμών στόχων της LDL που ορίζονται για αυτήν την κατηγορία.²⁸

Οι οδηγίες της EACS του 2019 συστήνουν αγωγή με στατίνες επί εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου, επί ύπαρξης σακχαρώδη διαβήτη και επί καρδιαγγειακού κινδύνου >10% στη 10ετία. Στόχος η μείωση της LDL κατά 50% και επίτευξη τιμών-στόχου < 55 mg/dl (επί δευτερογενούς πρόληψης ή πολύ υψηλού κινδύνου ασθενή) και < 80 mg/dl (επί πρωτογενούς πρόληψης).

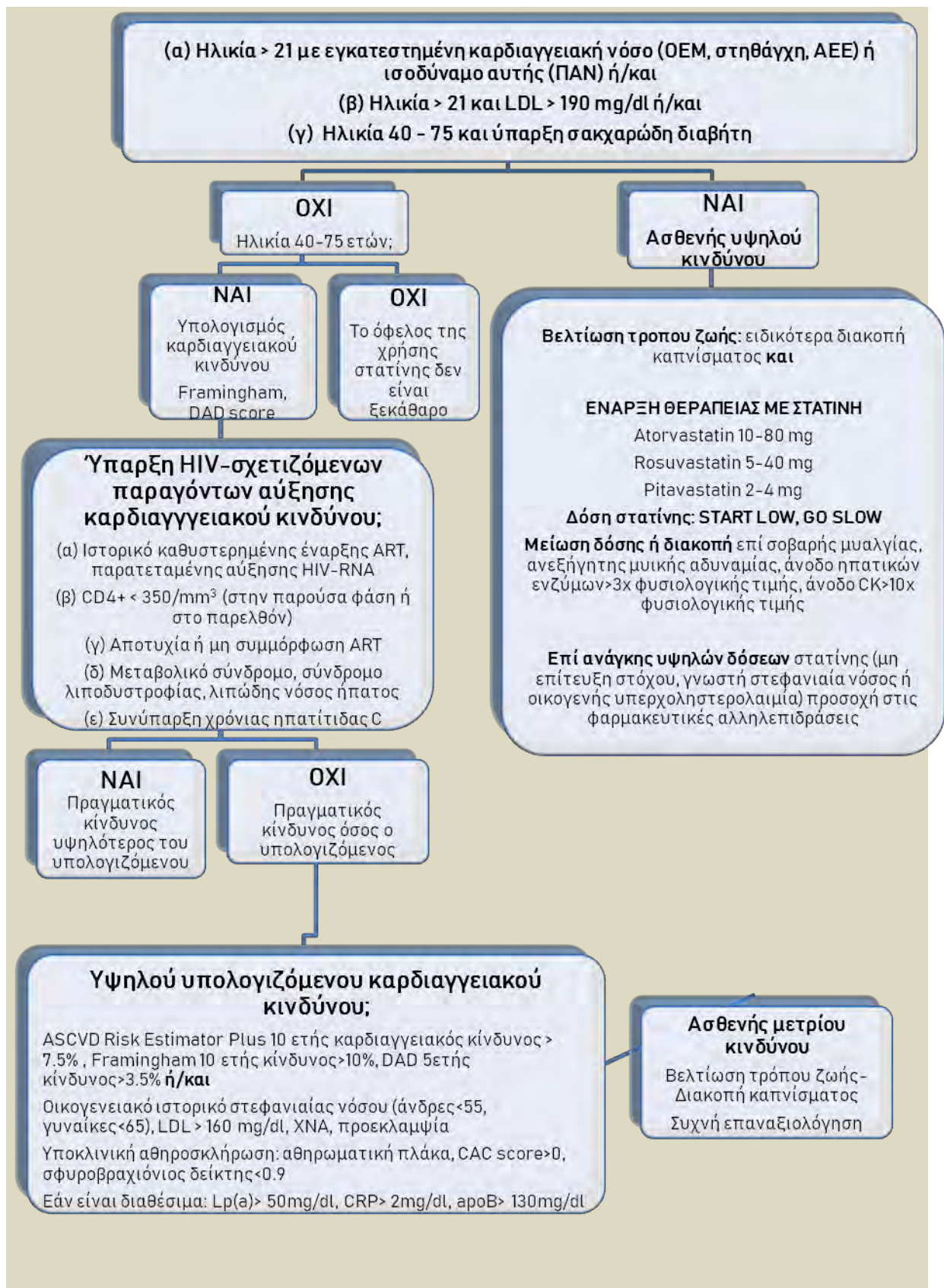
Η αμερικάνικη καρδιολογική εταιρεία δημοσίευσε τον Ιούλιο του 2019 μία άριστη σύνοψη του θέματος της καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με HIV²⁴ στην οποία προτείνεται ένας πρακτικός αλγόριθμος (Εικόνα 4.2), εύκολα χρησιμοποιούμενος στην κλινική πράξη, για την εκτίμηση και τις παρεμβάσεις μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με καταστολή του HIV-RNA υπό ART. *Ο ασθενής HIV με εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική νόσο ή/και με LDL > 190 mg/dl ή/και με σακχαρώδη διαβήτη και ηλικία 40-75 ετών θεωρείται υψηλού κινδύνου και χρήζει φαρμακευτικής παρέμβασης με στατίνη.* Εάν δεν πληρούνται τα παραπάνω κριτήρια, οι συγγραφείς προτείνουν το συνυπολογισμό μιας σειράς παραμέτρων -HIV σχετιζόμενων και μη- ώστε να καθοριστεί όσο το δυνατόν ακριβέστερα ο πραγματικός καρδιαγγειακός κίνδυνος του ασθενή και να αποφασιστεί ή όχι η έναρξη θεραπείας με στατίνες.

Δεν προκαλεί έκπληξη που η περιπλοκότητα του ζητήματος και ο φόβος των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων έχει ως αποτέλεσμα η συνταγογράφηση στατινών στους ασθενείς με HIV να υπολείπεται του γενικού πληθυσμού με τους ίδιους παράγοντες κινδύνου: μία μελέτη στην Ιταλία ανέδειξε ότι θεραπεία με στατίνη λάμβανε μόνο το 50% των ασθενών HIV που είχαν ένδειξη για αυτήν σύμφωνα με τις οδηγίες της EACS.⁴⁸

4.3 Ασπιρίνη

Η *ασπιρίνη* -ίσως το πιο μελετημένο φάρμακο του καρδιαγγειακού συστήματος στην ιστορία της ιατρικής- μειώνει την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου, ισχαιμικού ΑΕΕ και καρδιαγγειακού θανάτου στους ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο. Ενώ η θέση της ασπιρίνης στη δευτερογενή πρόληψη είναι εγκαθιδρυμένη, *η χρησιμοποίησή της στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων αποτελεί συνεχιζόμενο θέμα συζητήσεων.* Οι τρεις πιο πρόσφατες μελέτες χρήσης της ασπιρίνης για την πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου (ASCEND trial, ASPREE trial, ARRIVE trial) αφορούν πληθυσμούς γηραιότερους με αυξημένο ποσοστό λήψης στατινών και αντιυπερτασικών φαρμάκων και το όποιο όφελος της ασπιρίνης αντισταθμίζεται από τις αιμορραγικές ανεπιθύμητες ενέργειές της. Οι κατευθυντήριες οδηγίες στο γενικό πληθυσμό πάντως εξακολουθούν να είναι αντικρουόμενες (Πίνακας 4.5).

Στους HIV ασθενείς δεν έχουν πραγματοποιηθεί προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες χρήσης ασπιρίνης ως πρωτογενή πρόληψη



Εικόνα 4.2 Προτεινόμενος αλγόριθμος εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου και παρεμβάσεων μείωσής του σε ασθενείς υπό ART με κατεσταλμένο HIV-RNA

(Πηγή: *Feinstein et al. Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People living with HIV*)

**Πίνακας 4.5 ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ ΩΣ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ**

Ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρεία 2016

Δε συστήνεται η χρήση ασπιρίνης χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο

Αμερικανική καρδιολογική εταιρεία 2019

Η ασπιρίνη μπορεί να εξεταστεί σε επιλεγμένους ασθενείς 40 ως 70 ετών που δεν παρουσιάζουν αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο

US Preventive Services Task Force 2016

Ασθενείς 50-59 ετών με 10ετή κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου > 10%

Συστήνεται η χρήση ασπιρίνης αν δεν έχουν αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, έχουν προσδόκιμο επιβίωσης > 10 έτη και είναι πρόθυμοι να λαμβάνουν ασπιρίνη για τουλάχιστον 10 έτη.

Ασθενείς 60-69 ετών με 10ετή κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου >10%

Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ασπιρίνης αν δεν έχουν αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, έχουν προσδόκιμο επιβίωσης >10 έτη και είναι πρόθυμοι να λαμβάνουν ασπιρίνη για τουλάχιστον 10 έτη

NICE 2019

Μπορεί να εξεταστεί η χρήση της σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για έμφραγμα ή ισχαιμικό ΑΕΕ

καρδιαγγειακής νόσου. Όσες μελέτες έχουν γίνει αφορούν κατά κόρον in vitro δεδομένα, μέτρηση βιοδεικτών σχετιζόμενων με τη φλεγμονή, την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και των αιμοπεταλίων ή μη επεμβατικές απεικονιστικές μεθόδους ως υποκατάστατους δείκτες (surrogate markers) κλινικών συμβάντων.

Σε μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη 121 HIV ασθενών υπό ART με μη ανιχνεύσιμο HIV-RNA, μελετήθηκε η επίδραση της ασπιρίνης στα επίπεδα βιοδεικτών σχετιζόμενων με την αθηροθρόμβωση και τη φλεγμονή (θρομβοξάνη B2, CD14, D-dimer, IL-6, CD163) καθώς και στην εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή στη βραχιόνια αρτηρία (brachial artery flow-mediated dilation-FMD)⁴⁹. Η FMD είναι μη επεμβατική μέθοδος λειτουργικής εκτίμησης του ενδοθηλίου και βασίζεται στην μελέτη της μεταβολής της διαμέτρου της αρτηρίας μέσω υπερήχου πριν και μετά από αντιδραστική υπεραιμία μέσω εφαρμογής ισχαιμης περιόδου στο αντιβράχιο. Έχει βρεθεί ότι η FMD είναι επηρεασμένη σε εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο και διαθέτει προγνωστική αξία ως προς τη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Οι ασθενείς της μελέτης είχαν μέση ηλικία 49 έτη με την πλειοψηφία τους άνδρες μη-καπνιστές. Τα αποτελέσματα μετά από 3 μήνες χορήγησης ασπιρίνης δεν έδειξαν διαφορά συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Ήταν ενδιαφέρον ότι η μείωση στα επίπεδα θρομβοξάνης B2 ήταν μικρότερη συγκριτικά με την αναμενόμενη, συνηγορώντας υπέρ πιθανής μειωμένης αποτελεσματικότητας της ασπιρίνης στους HIV ασθενείς.

Όσον αφορά τη χρήση της ασπιρίνης στους ασθενείς με HIV, οι κατευθυντήριες οδηγίες της EACS του 2019 λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα των προαναφερθέντων μελετών στο γενικό πληθυσμό, δε την συστήνουν ως πρωτογενή πρόληψη παρά μόνο επί εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου καθώς και στους HIV ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και υψηλό (>20% στη 10ετία) καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η αμερικανική καρδιολογική εταιρεία στην

προαναφερθείσα δημοσίευση²⁴ δε συστήνει τη χορήγηση ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη στους HIV ασθενείς.

Θα περίμενε ίσως κανείς ότι η χορήγηση ασπιρίνης στους ασθενείς με HIV μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο θα ήταν δεδομένη. Μία ενδιαφέρουσα μελέτη του 2014, χρησιμοποιώντας μία βάση δεδομένων περισσότερων από 40.000 ασθενών διαπίστωσε ότι η χρήση ασπιρίνης για πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη ήταν μικρότερη στους HIV ασθενείς σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου και *αυτή η διαφορά παραδόξως ήταν πολύ πιο έντονη στην περίπτωση δευτερογενούς πρόληψης ή υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο* (παρουσία ≥ 2 από υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης).⁵⁰ Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι παρόλο που πιθανά οι ασθενείς με HIV έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επαναστένωσης stent ιδίως εάν η νόσος δεν είναι υπό έλεγχο, εξαιτίας της κατάστασης φλεγμονής, μόνο το 52% λαμβάνει ασπιρίνη και μόνο το 15% λαμβάνει υψηλής δοσολογίας στατίνη.

Αυτή η υπο-χρησιμοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής που αποδεδειγμένα είναι ωφέλιμη μπορεί να οφείλεται σε αρκετούς λόγους: στην έλλειψη δεδομένων για την HIV λοίμωξη, στην υποτίμηση της νοσηρότητας και της θνητότητας από καρδιαγγειακή νόσο των HIV ασθενών, στην αυξημένη συχνότητα συνύπαρξης νόσων που αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο (πχ ηπατική νόσος) και στις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Ίσως όμως αυτά τα αποτελέσματα απλά να υπογραμμίζουν τη συνεχιζόμενη πλημμελή παρακολούθηση των HIV ασθενών παρά τον υψηλό καρδιαγγειακό τους κίνδυνο.

4.4 Αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες

Καθώς η χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού εμμένουν ακόμα και υπό «κατασταλτική» ART και συσχετίζονται με τη θνητότητα των HIV ασθενών, έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων με καταληκτικά σημεία τα επίπεδα βιοδεικτών φλεγμονής ή απεικονιστικά ευρήματα που συνδέονται με υποκλινική αθηροσκλήρωση.

Η *χλωροκίνη*, που ανακαλύφθηκε το 1934 ως φάρμακο ενάντια στην ελονοσία, έχει γνωστές ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες, αναστέλλοντας την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών που επάγεται από τους Toll-like υποδοχείς (Toll like receptors-TLR). Όπως είδαμε σε προηγούμενο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας, οι TLR είναι διαμεμβρανικοί υποδοχείς με θεμελιώδη ρόλο στη φυσική ανοσία που αναγνωρίζουν δομές κοινές σε αρκετές ομάδες παθογόνων μικροοργανισμών (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) αλλά και ενδογενή ιστικά σήματα κινδύνου, όπως αυτά που εμφανίζονται στη διαδικασία της αθηρωματικής πλάκας. Σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο, η χλωροκίνη μειώνει τα επίπεδα IL-6, IL-8 και TNF- α . Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη του 2016⁵¹ μελετήθηκε η δράση της χλωροκίνης στους βιοδείκτες HIV ασθενών υπό

και χωρίς αντιρετροϊκή αγωγή. Διαπιστώθηκε μέτρια μείωση των βιοδεικτών στους ασθενείς υπό ART, ενώ στους ασθενείς χωρίς αντιρετροϊκή αγωγή υπήρξε σημαντική αύξηση του HIV-RNA αντικατοπτρίζοντας τις συνέπειες της ανοσοκαταστολής στον έλεγχο της HIV λοίμωξης.

Στους HIV ασθενείς που άρχισαν αντιρετροϊκή αγωγή μελετήθηκε η χορήγηση *πεντοξυφιλλίνης*, ενός αναστολέα φωσφοδιεστεράσης με ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες, στην εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή στη βραχιόνια αρτηρία.⁵² Δεν διαπιστώθηκε καμία επίδραση της πεντοξυφιλλίνης και μάλιστα αναδείχθηκε πιθανός προ-αθηρογόνος δράση, καθώς διαπιστώθηκε αύξηση της IL-6.

Το γεγονός ότι τα καρδιαγγειακά συμβάντα μπορούν να μειωθούν μέσω φαρμακευτικών παρεμβάσεων που στοχεύουν την αναστολή της φλεγμονώδους αντίδρασης που συνοδεύει την αθηροσκλήρωση επιβεβαιώθηκε σε κλινικό επίπεδο με τη μελέτη CANTOS όπου η χορήγηση *canakinumab*, ενός μονοκλωνικού αντισώματος που εξουδετερώνει την IL-1β, είχε ως αποτέλεσμα λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάντα, χωρίς να επιδρά στην αρτηριακή πίεση ή στα επίπεδα λιπιδίων. Σε επόμενη μελέτη, η χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης απέτυχε να μειώσει τα καρδιαγγειακά συμβάντα ή τα επίπεδα IL-1β, IL-6 και CRP σε ασθενείς με εγκατεστημένη αθηροσκλήρωση. Η χαμηλή δόση *μεθοτρεξάτης* μελετήθηκε σε HIV ασθενείς υπό αντιρετροϊκή αγωγή και μη ανιχνεύσιμο HIV-RNA με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή έναν καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου και μέση ηλικία 54 ετών.⁵³ Όπως ήταν αναμενόμενο, η επαγόμενη ανοσοκαταστολή είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των CD4+ κυττάρων και μάλιστα ένας ασθενής πέθανε από πνευμονία από *Str.pneumoniae* ύστερα από 23 ημέρες θεραπείας έχοντας 36 CD4+ κύτταρα. Δεν υπήρχε αλλαγή στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο έπειτα από 24 εβδομάδες που ήταν η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή στη βραχιόνια αρτηρία και παράλληλα δεν υπήρξε καμία επίδραση στα επίπεδα φλεγμονωδών βιοδεικτών (IL-6, CD163, CD14).

4.5 Αντιθρομβωτικοί παράγοντες

Η στενή συσχέτιση αθηροσκλήρωσης και θρόμβωσης (αθηροθρόμβωση) οδήγησε στην πραγματοποίηση μελετών της χρήσης αντιπηκτικών φαρμάκων για τη μείωση των δεικτών φλεγμονής και αθηροσκλήρωσης στους HIV ασθενείς.

Η υπόθεση ότι τα αυξημένα επίπεδα ενεργοποιημένου παράγοντα X (FXa) διαμεσολαβούν στη συνεχιζόμενη φλεγμονώδη κατάσταση των HIV ασθενών μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα PAR-2 στα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, ελέγχθηκε στη μελέτη TACTICAL-HIV.⁵⁴ Στη μελέτη αυτή συγκρίθηκε η χορήγηση *edoxaban* 30 mg o.d. για 4 μήνες με εικονικό φάρμακο σε 20 ασθενείς HIV υπό αντιρετροϊκή αγωγή με μη ανιχνεύσιμο HIV-RNA και επίπεδα D-dimer > 100 ng-ml. Το *edoxaban* δεν μείωσε τους φλεγμονώδεις βιοδείκτες (IL-6, CD163, CD14) αλλά είχε σημαντική αντιπηκτική δράση επιφέροντας 40% μείωση στα επίπεδα D-dimer. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι κατά την έναρξη της μελέτης οι HIV ασθενείς

είχαν πολύ χαμηλά επίπεδα IL-6, κάτι που συνηγορεί για μέτριου βαθμού ύπαρξη φλεγμονής στο συγκεκριμένο πληθυσμό, υπό «κατασταλτική» ART.

Το *voraparaxar* είναι ανταγωνιστής του υποδοχέα PAR-1, ο οποίος εκφράζεται στα αιμοπετάλια και σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και αποτελεί τη «γέφυρα» αθηροσκλήρωσης και θρόμβωσης καθώς συνδεόμενος με την θρομβίνη, επάγει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Στα CD8+ κύτταρα των HIV ασθενών έχει διαπιστωθεί υπερέκφραση του PAR-1 ακόμα και στους ασθενείς με κατεσταλμένο HIV-RNA υπό ART. Στη μελέτη ADVICE⁵⁵ μελετήθηκε η χορήγηση *voraparaxar* 2.5 mg o.d. σε 34 ασθενείς HIV μέσης ηλικίας 52 ετών, χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο αλλά με 10ετή κίνδυνο 11.4%. Οι ασθενείς είχαν κατεσταλμένο HIV-RNA (<50 copies/ml) υπό ART και επίπεδα D-dimer > 200 ng/ml κατά την έναρξη της μελέτης. Μετά από θεραπεία 12 εβδομάδων το *voraparaxar* δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα D-dimer, CRP, IL-6, CD14 και CD163, ούτε στην έκφραση PAR-1 στα T κύτταρα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι «το *voraparaxar* δεν πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω ως αγωγή μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου στους HIV ασθενείς».

4.6 Συμπεράσματα

Η άμεση έναρξη αντιρετροϊκής αγωγής είναι ο αποτελεσματικότερος τρόπος μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με HIV.

Οι ανοσοτροποποιητικές δράσεις των στατινών τις καθιστούν ιδανικό φάρμακο για την πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου στους HIV ασθενείς, καθώς έχει φανεί ότι πέραν των υπολιπιδαιμικών τους δράσεων, μειώνουν προ-φλεγμονώδεις βιοδείκτες και επιβραδύνουν την υποκλινική αθηροσκλήρωση.

Μέχρι σήμερα δεν έχουν δημοσιευτεί αποτελέσματα με κλινικά καταληκτικά σημεία της χρήσης στατινών σε HIV ασθενείς με αυξημένους δείκτες φλεγμονής και θεωρούμενους ως χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η μελέτη REPRIEVE, της οποίας αναμένονται τα αποτελέσματα, θα είναι η πρώτη τέτοια μελέτη.

Φαίνεται δόκιμη η χορήγηση στατινής στους HIV ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου όπως αυτός καθορίζεται τόσο από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου όσο και από τα χαρακτηριστικά της ίδιας της HIV λοίμωξης.

Η χρήση ασπιρίνης ως πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου στους HIV ασθενείς είναι αμφιλεγόμενη, ενώ μελέτες αντιφλεγμονωδών, ανοσοτροποποιητικών και λοιπών αντιθρομβωτικών φαρμάκων δεν έχουν αποδείξει όφελος, με την επιφύλαξη ότι αφορούν HIV ασθενείς αναπτυγμένων χωρών με πρόσβαση σε αποτελεσματική ART.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΤΟΥΣ HIV ΑΣΘΕΝΕΙΣ

5.1 Επίπτωση της κοιλιακής μαρμαρυγής στους HIV ασθενείς

Η συνολική επίπτωση της κοιλιακής μαρμαρυγής (atrial fibrillation-AF) στους ασθενείς με HIV φαίνεται ότι είναι υψηλή, εμφανίζεται σε νεότερη ηλικία από τους HIV-αρνητικούς, η εμφάνισή της σχετίζεται με την πρόοδο της HIV λοίμωξης, ενώ είναι ζητούμενο εάν το CHA₂DS₂-VASc score προβλέπει με την ίδια επιτυχία τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο των HIV ασθενών.

Μία σύνοψη τριών αναδρομικών μελετών οι οποίες συγκεκριμένα ασχολήθηκαν με την επίπτωση AF στους ασθενείς με HIV που δημοσιεύτηκε το 2019 (Πίνακας 5.1)⁵⁶ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι *πλην των κλασικών παραγόντων κινδύνου, ο χαμηλός αριθμός CD4+ κυττάρων και το υψηλό HIV-RNA σχετίζονται με την εμφάνιση της αρρυθμίας*. Ο HIV πληθυσμός αυτών των μελετών ήταν κατά συντριπτική πλειοψηφία νέοι άνδρες όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα. Μία από αυτές τις μελέτες, των Hsu et al.,⁵⁷ η οποία χρησιμοποίησε τη βάση δεδομένων της Veterans Affairs Clinical Case Registry HIV study, ανέδειξε ότι η επίπτωση της AF στους HIV ασθενείς είναι αυξημένη σε κάθε ηλικιακή ομάδα όταν συγκρίνεται με ασθενείς τις ίδιες ηλικίας των κλασικών μελετών πληθυσμού: για παράδειγμα στους άνδρες 55-64 ετών η συχνότητα εμφάνισης AF ήταν 8.7/1000 ανθρωπο-έτη, ενώ στην ίδια ηλικιακή ομάδα της μελέτης Framingham ήταν 3.1/1000.

Πίνακας 5.1 Σύνοψη χαρακτηριστικών μελετών επίπτωσης AF στους HIV ασθενείς							
Πηγή Pastori et al. Atrial fibrillation and human immunodeficiency virus type -1 infection: a systematic review. Implications for anticoagulant and antiarrhythmic therapy.							
Μελέτη	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	Άνδρες	Ηλικία	Παρακολούθηση (έτη)	Επίπτωση AF	Σχόλια
Elhalar (2012)	αναδρομική	780	67.5%	56.8±9.4	3	40 (5.13%)	47% είχαν CD4+<250
Hsu (2013)	registry	30.533	97.2%	53.6±11.4	6.8	780 (2.55%)	CD4<200 vs <350 (P=0.018) HIV-RNA>100.000 vs<500 (P=0.002)
Sanders (2018)	αναδρομική	5052	82.5%	48.2±11.6	16	101 (2%)	CD4<200 (OR 1.98, CI 1.21-3.25)

Η μελέτη μίας βάσης δεδομένων περίπου 17 εκατ. ασθενών στις ΗΠΑ που παρακολούθηθηκαν για 5 έτη ανέδειξε 625.127 νέες περιπτώσεις κοιλιακής μαρμαρυγής⁵⁸. Ανάμεσά τους ήταν 18.242 ασθενείς με HIV οι οποίοι συγκριτικά με τους HIV-αρνητικούς ήταν νεότεροι, κυρίως άνδρες μαύρης φυλής και με περισσότερους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Η συχνότητα εμφάνισης AF ήταν υψηλότερη στους HIV ασθενείς (18.2 έναντι 8.9 ανά 1000 ανθρωπο-έτη παρακολούθησης). Μετά από προσαρμογή για τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου και συννοσηρότητες που σχετίζονται με την εμφάνιση κοιλιακής

μαρμαρυγής βρέθηκε ότι *η ίδια η HIV λοίμωξη αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης AF* (hazard ratio 1.46, 95% CI 1.38-1.55, P<0.0001). Η μελέτη αυτή ήταν η πρώτη που παρακολούθησε ένα μεγάλο όγκο ασθενών συγκεκριμένα για την εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής, αλλά δεν παρείχε δεδομένα για το στάδιο HIV λοίμωξης, την ύπαρξη ART και τις θρομβοεμβολικές επιπλοκές.

5.2 Η HIV λοίμωξη ως αίτιο κοιλιακής μυοκαρδιοπάθειας

Η σύγχρονη αντίληψη για την κοιλιακή μαρμαρυγή έχει απομακρυνθεί πλέον από την κλασική άποψη περί μεμονωμένης αρρυθμίας. Σήμερα η κοιλιακή μυοκαρδιοπάθεια (atrial cardiomyopathy) θεωρείται το κοινό υπόστρωμα όλων των μορφών της κοιλιακής μαρμαρυγής. Η κοιλιακή μυοκαρδιοπάθεια είναι το τελικό αποτέλεσμα μηχανισμών αναδιαμόρφωσης (remodeling) του μυοκαρδίου των κόλπων σε δομικό, ηλεκτροφυσιολογικό και λειτουργικό επίπεδο που οφείλονται στις συννοσηρότητες των ασθενών με AF (υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια), στην ηλικία και στην ίδια την αρρυθμία.

Θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι η αυξημένη επίπτωση της κοιλιακής μαρμαρυγής στους ασθενείς με HIV και ιδίως σε αυτούς με πλημμελή έλεγχο της νόσου (χαμηλός αριθμός CD4+ ή/και υψηλά επίπεδα HIV-RNA) είναι πιθανό να οφείλεται σε *άμεσο παθογενετικό ρόλο του ιού στην ανάπτυξη κοιλιακής μυοκαρδιοπάθειας* μέσω προσβολής των καρδιακών κυττάρων και ίνωσης. Η HIV-μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί σπάνια πλέον οντότητα στις αναπτυγμένες χώρες, αλλά παραμένει σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στον τρίτο κόσμο. Σε νεκροτομικές μελέτες πριν την ευρεία χρησιμοποίηση αντιρετροϊκής αγωγής, μυοκαρδίτιδα ήταν εμφανής στο 9%-52% των ασθενών HIV, με την πλειοψηφία αυτών να είναι ασυμπτωματικοί από το καρδιαγγειακό. Ακόμα όμως και στη σημερινή εποχή της ευρείας χρήσης ART στις αναπτυγμένες χώρες, η υποκλινική μυοκαρδιακή προσβολή είναι ο κανόνας στους HIV ασθενείς. Μελέτη με MRI καρδιάς σε 95 ασθενείς HIV, μέσης ηλικίας 49 ετών, με 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά Framingham 4.5%, μέσο αριθμό CD4+ κυττάρων 615/mm³ εκ των οποίων το 80% είχε μη ανιχνεύσιμο HIV-RNA, ανέδειξε την παρουσία αυξημένης μυοκαρδιακής εναπόθεσης λιπιδίων και αυξημένης μυοκαρδιακής ίνωσης σε σχέση με HIV-αρνητικούς μάρτυρες.⁵⁹ Επιπλέον, το 40% ασθενών με HIV, μέσης ηλικίας 41 ετών με μέσο αριθμό CD4+ 460/mm³ που παρακολουθήθηκαν επί 2 έτη με διαθωρακικό υπερηχογράφημα, παρουσίασε διάταση του αριστερού κόλπου, που ως γνωστόν συνδέεται με την εμφάνιση και την υποτροπή κοιλιακής μαρμαρυγής.⁶⁰

5.3 Θρομβοεμβολικός κίνδυνος ασθενών HIV με κοιλιακή μαρμαρυγή

Το CHA₂DS₂-VASc score καθοδηγεί την απόφαση για έναρξη αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή καθώς σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ. Καθώς τα score υπολογισμού του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου φαίνεται να υποεκτιμούν τους HIV ασθενείς, όπως είδαμε σε προηγούμενο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας, προκύπτει το ερώτημα αν το

CHA₂DS₂-VASc score μπορεί να προβλέψει εξίσου σωστά τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο των HIV ασθενών με κολπική μαρμαρυγή.

Η HIV λοίμωξη από μόνη της αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ). Μία μεγάλη μελέτη παρατήρησης που δημοσιεύτηκε το 2012 που σύγκρινε τη συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ μεταξύ HIV θετικών και αρνητικών ασθενών κατά τη διάρκεια 233.700 ανθρωπο-ετών παρακολούθησης, ανέδειξε ότι ο HIV αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΑΕΕ ιδίως στους νέους ασθενείς < 50 ετών, ενώ η συχνότητα εμφάνισης ήταν 5.27/1000 ανθρωπο-έτη στους HIV θετικούς έναντι 3.75/1000 στους HIV αρνητικούς (Πίνακας 5.2).⁶¹

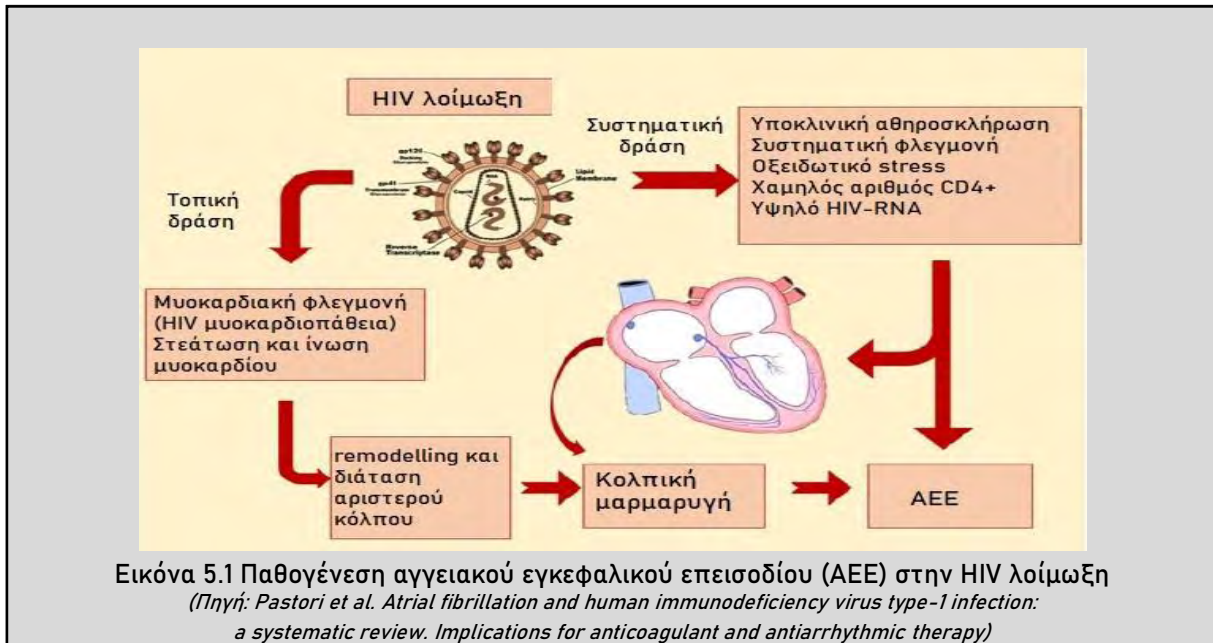
Το 2015 δημοσιεύτηκε μία άλλη μελέτη η οποία χρησιμοποίησε την Veterans Aging Cohort-Virtual Cohort, μία βάση δεδομένων HIV θετικών και αρνητικών ασθενών με παρόμοια ηλικία, φύλο, φυλή και τόπο παρακολούθησης.⁶² Οι συγγραφείς παρακολούθησαν 76.835 άνδρες ασθενείς, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου μεταξύ των ετών 2003-2009. Και σε αυτήν τη μελέτη η συχνότητα ισχαιμικού ΑΕΕ ήταν υψηλότερη στους HIV θετικούς ασθενείς συγκριτικά με τον πληθυσμό ελέγχου με ίδιο CHA₂DS₂VASc score. Για άλλη μια φορά επιβεβαιώθηκε η συσχέτιση χαμηλού αριθμού CD4+, υψηλού HIV-RNA και απουσίας αντιρετροϊκής αγωγής με τον κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ καθώς και η μεγαλύτερη συχνότητα ΑΕΕ στους νέους (<50 ετών) ασθενείς HIV.

Πίνακας 5.2 Συχνότητα ΑΕΕ ανά 1000 ανθρωπο-έτη ανά ηλικία (Πηγή: Sico et al. HIV status and the risk of ischemic stroke among men)				
Ηλικία	HIV(+)	HIV(-)	p (σε σχέση με την ύπαρξη HIV)	Συνολικά
<50	1.70(1.42-2.04)	1.09(0.93-1.28)	<0.01	1.30(1.15-1.46)
50-64	3.79(3.27-4.39)	3.11(2.79-3.46)	0.03	3.32(3.04-3.62)
>65	8.54(6.33-11.51)	7.94(6.43-9.79)	0.69	8.13(6.84-9.65)

Χρησιμοποιώντας μία συγκεκριμένη βάση δεδομένων HIV ασθενών στις ΗΠΑ οι Chau et al. υπολόγισαν το CHA₂DS₂-VASc score σε ασθενείς HIV με AF μεταξύ 1997 και 2011.⁶³ Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 56 έτη. Από τους 914 HIV ασθενείς με AF, 208 είχαν CHA₂DS₂-VASc score 0, 285 είχαν CHA₂DS₂-VASc score 1 και 421 είχαν CHA₂DS₂-VASc score>2. Μόνο το 25% των ασθενών με CHA₂DS₂-VASc score>2 ήταν υπό αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη. Το συμπέρασμα των συγγραφέων προκαλεί έκπληξη: μετά από παρακολούθηση 3,8 ετών κατά μέσο όρο, οι ασθενείς με HIV και CHA₂DS₂-VASc score>2 είχαν ελαφρώς λιγότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια από αυτούς με CHA₂DS₂-VASc score 1, ενώ η αντιπηκτική αγωγή με βαρφαρίνη δεν προστάτευε από την εμφάνιση τέτοιων επεισοδίων. Εξάλλου και στη μελέτη αυτή επιβεβαιώθηκε ότι ο αριθμός των CD4+ κυττάρων και τα επίπεδα του HIV-RNA σχετίζονται με την επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής.

Με βάση τα παραπάνω δεν προκαλεί εντύπωση που ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε όλους τους HIV ασθενείς με

κολπική μαρμαρυγή, ανεξαρτήτως CHA_2DS_2-VASc score. Η HIV λοίμωξη αυξάνει τον κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ τόσο μέσω άμεσων δράσεων στο μυοκάρδιο όσο και μέσω συστηματικών δράσεων (Εικόνα 5.1). Είναι αναγκαία η πραγματοποίηση περαιτέρω έρευνας και μελετών ώστε να βρεθεί η βέλτιστη στρατηγική αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς με HIV και κολπική μαρμαρυγή.



5.4 Συμπεράσματα

Η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής φαίνεται να είναι αυξημένη στους HIV ασθενείς σε σύγκριση με τους HIV αρνητικούς με παρόμοιους κλασικούς παράγοντες κινδύνου.

Ο HIV και ιδίως άνευ αντιρετροϊκής αγωγής αποτελεί παράγοντα κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού ισχαιμικού επεισοδίου ιδίως σε νέους άνδρες. Στις αναπτυσσόμενες χώρες αποτελεί την 1^η αιτία ισχαιμικού ΑΕΕ στις ηλικίες < 50 ετών. Είναι πιθανό η HIV λοίμωξη καθεαυτή να προκαλεί διαταραχές στο κολπικό μυοκάρδιο που οδηγούν μαζί με άλλους παράγοντες στην ανάπτυξη κολπικής μυοκαρδιοπάθειας, που είναι το τελικό υπόστρωμα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής.

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την ικανότητα του CHA_2DS_2-VASc score να εκτιμά το θρομβοεμβολικό κίνδυνο των HIV ασθενών με κολπική μαρμαρυγή.

Φαίνεται δόκιμη η έναρξη αντιπηκτικής αγωγής ανεξαρτήτως CHA_2DS_2-VASc score σε HIV ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ιδίως επί απουσίας ή επί μη αποτελεσματικότητας της αντιρετροϊκής αγωγής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΥΣ HIV ΑΣΘΕΝΕΙΣ

6.1 Συσχέτιση HIV και φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι μέχρι σήμερα έχει δοθεί λίγη προσοχή στη σχέση μεταξύ HIV και φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (VTE), σε αντίθεση με τη βιβλιογραφία και τα δεδομένα για την καρδιαγγειακή νόσο που εμπλουτίζεται διαρκώς. Μελέτες παρατήρησης αναδεικνύουν σταθερά ότι *οι ασθενείς με HIV παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο VTE σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό*. Αναλόγως του πληθυσμού και της χρονικής περιόδου μελέτης η επίπτωση VTE στους ασθενείς με HIV υπολογίζεται σε 0.19%-7.63%, δηλαδή 2-10 φορές μεγαλύτερη από αυτή των HIV αρνητικών.

Από παθοφυσιολογικής πλευράς, όπως και στην περίπτωση της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, ο αυξημένος κίνδυνος των ασθενών HIV για VTE αποτελεί το συνδυασμό «κλασικών» προδιαθεσικών παραγόντων και μηχανισμών που σχετίζονται με τη φλεγμονή και τη χρόνια ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού στα πλαίσια της HIV λοίμωξης.

Η αλληλεπίδραση ενεργοποίησης του ενδοθηλίου και του ανοσοποιητικού συστήματος προκαλεί μία προ-θρομβωτική κατάσταση στους HIV ασθενείς. Όπως είδαμε στις προηγούμενες ενότητες, τα αυξημένα επίπεδα των δεικτών ενεργοποίησης των μονοκυττάρων (CD14, CD123) στους HIV ασθενείς έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο συνολικής θνητότητας, υποκλινικής αθηροσκλήρωσης και AIDS-σχετιζόμενων νοσηροτήτων. Η ενεργοποίηση των μονοκυττάρων (από ερεθίσματα όπως η δέσμευση μορίων στους Toll-like υποδοχείς) αποτελεί κομβικό γεγονός στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. *Τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα εκφράζουν στην επιφάνειά τους ιστικό παράγοντα (tissue factor-TF)* από τον οποίο ξεκινά η εξωγενής οδός της πήξης με τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό ενεργοποιημένου παράγοντα X (Xa), θρομβίνης και ινώδους (βλ. και σελίδα 15). Η διαρκής ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης-ινωδόλυσης στην HIV λοίμωξη αντικατοπτρίζεται στα αυξημένα επίπεδα των προϊόντων αποδόμησης του ινώδους και ειδικά των D-dimers. Τα επίπεδα των τελευταίων είδαμε ότι σχετίζονται με την ενεργότητα της HIV λοίμωξης και αποτελούν προγνωστικό δείκτη της συνολικής θνητότητας, ενώ ακόμα και στους HIV ασθενείς υπό κατασταλτική ART τα επίπεδα D-dimers είναι υψηλότερα από αυτά των HIV-αρνητικών. Έτσι, η ενεργοποίηση των μονοκυττάρων ως συστατικό στοιχείο της εμμένουσας φλεγμονής και ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού, αποτελεί το κοινό υπόστρωμα τόσο της διαδικασίας αθηροσκλήρωσης όσο και της προ-θρομβωτικής κατάστασης. Έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι ο πληθυσμός των

ενεργοποιημένων μονοκυττάρων με έκφραση TF είναι αυξημένος στους HIV ασθενείς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ανεξαρτήτως της ύπαρξης ART.⁶⁴

6.2 Συσχέτιση σταδίου HIV λοίμωξης και ART με τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο

Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης HIV ασθενών με VTE και σύγκρισή τους είτε με HIV αρνητικούς είτε με HIV θετικούς χωρίς VTE, μπορούν να βοηθήσουν στην εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη συσχέτιση του σταδίου της HIV λοίμωξης ή/και της ART (όπως αυτά αντικατοπτρίζονται στο μέσο αριθμό CD4+ και στα επίπεδα HIV-RNA) με τον κίνδυνο VTE.

Πριν την ανακάλυψη και την ευρεία χρησιμοποίηση της ART φαίνεται ότι η συχνότητα της θρομβοεμβολικής νόσου ήταν ιδιαίτερα αυξημένη, αν και δεν υπάρχουν ακριβή στοιχεία. Οι ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη και AIDS παρουσίαζαν συχνότερα συννοσηρότητες που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον θρομβοεμβολικό κίνδυνο (χρόνιες και ευκαιριακές λοιμώξεις, ηπατική νόσος, HIV σχετιζόμενο νεφρωσικό σύνδρομο, κακοήθειες). Είναι χαρακτηριστικό ότι δημοσιεύσεις εκείνης της εποχής ανέφεραν μία ποικιλία επίκτητων θρομβοφιλικών μεταβολών στους HIV ασθενείς: χαμηλά επίπεδα πρωτεϊνών S και C, χαμηλά επίπεδα αντιθρομβίνης, αυξημένη συχνότητα ανεύρεσης αντισωμάτων έναντι καρδιολιπίνης και αντιπηκτικού λύκου.⁶⁵

Μία αναδρομική μελέτη του 2011 23 ασθενών HIV με μη προκλητή VTE και η σύγκρισή τους με 69 HIV ασθενείς χωρίς ιστορικό VTE και χωρίς διαφορές στην επίπτωση κακοήθειας ή παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, ανέδειξε ότι οι HIV ασθενείς με VTE είχαν υψηλότερα επίπεδα προφλεγμονωδών και προθρομβωτικών βιοδεικτών (CD14, CRP, IL-6 και D-dimers) και ταυτόχρονα χαμηλότερο ναδίρ αριθμό CD4+ (40/mm³ για VTE έναντι 250/mm³), υψηλότερη πιθανότητα να πληρούν κριτήρια διάγνωσης AIDS και συχνότερο ιστορικό ευκαιριακών λοιμώξεων⁶⁶.

Μία μεγάλη μελέτη παρατήρησης δημοσιεύθηκε στο Lancet το 2019⁶⁷. Χρησιμοποιώντας δεδομένα 14389 ασθενών HIV στην Ολλανδία, μεταξύ των ετών 2003-2015, υπό ART με ικανοποιητικό έλεγχο νόσου (ο αριθμός των CD4+ κυττάρων ήταν > 500/mm³ σε > 50% της διάρκειας παρακολούθησης) η αδρή συχνότητα VTE υπολογίστηκε σε 2.3/1000 ανθρωπο-έτη (95% CI 2.04-2.64) και οι συγγραφείς συγκρίνοντάς την με κοόρτες HIV-αρνητικών ασθενών κατέληξαν στο συμπέρασμα *οι ασθενείς με HIV έχουν διπλάσιο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου*. Παράλληλα όμως, χάρις στο μεγάλο όγκο ασθενών, ήταν εφικτή η ανάλυση ιδιαίτερων ομάδων εντός του HIV πληθυσμού: αναδείχθηκε ότι *ο χαμηλός αριθμός CD4+ και τα υψηλά επίπεδα HIV-RNA αυξάνουν τον κίνδυνο φλεβικού θρομβοεμβολικού επεισοδίου*.

Τέλος, ενδιαφέροντα συμπεράσματα προκύπτουν από μία ισπανική αναδρομική μελέτη της συχνότητας πνευμονικής εμβολής και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης των HIV ασθενών κατά τη διάρκεια της χρονικής περιόδου

1997-2013.^{68,69} Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 43 έτη, με ελάχιστους χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών. Η συχνότητα VTE μειώθηκε μεταξύ των ετών 1997-1999 και 2008-2013, προφανώς λόγω της πρωιμότερης έναρξης ART στους ασθενείς με μονο-λοίμωξη από HIV, αλλά αυξήθηκε στους ασθενείς με συνλοίμωξη HCV/HIV. Οι συγγραφείς προτείνουν ότι οι συννοσηρότητες που συνοδεύουν την HCV (ηπατική νόσος, πιθανή ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών) επιφέρουν επιπλέον κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου.

Φαίνεται λοιπόν ότι, όπως ισχύει και για τον κίνδυνο αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, η μεγάλη διάρκεια HIV λοίμωξης πριν την ART ή η απουσία ART, όπως υποδεικνύει ο χαμηλός αριθμός CD4+ και το υψηλό HIV-RNA, αυξάνει τον κίνδυνο VTE μέσω κοινών παθοφυσιολογικών μηχανισμών που περιλαμβάνουν τη χρόνια φλεγμονή και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού. Επιπλέον, η προχωρημένη HIV λοίμωξη και η εμφάνιση AIDS αυξάνουν τους «κλασικούς» προδιαθεσικούς παράγοντες VTE στους HIV ασθενείς (νοσηλεία, κακοήθεια, ηπατική ανεπάρκεια και κίρρωση, ευκαιριακές χρόνιες και οξείες λοιμώξεις).

Υποστηρικτικά των παραπάνω φαίνονται να είναι τα δεδομένα από δημοσιεύσεις των αναπτυσσόμενων χωρών, όπου η πρόσβαση στην ART είναι χαμηλή και η συχνότητα AIDS και ευκαιριακών λοιμώξεων αυξημένη.

Μία προοπτική μελέτη από νοσοκομείο της Ν.Αφρικής⁷⁰ 99 ασθενών με νέα διάγνωση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ανέδειξε ότι 44 (53%) ήταν HIV θετικοί με μέσο αριθμό CD4+ 152/mm³, εκ των οποίων 34 υπό ART, ενώ 20 από αυτούς είχαν ταυτόχρονη διάγνωση φυματίωσης και χαρακτηρίζονταν από ακόμα χαμηλότερο αριθμό CD4+ (118/mm³). *Η ύπαρξη φυματίωσης ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης κινδύνου για DVT.* Μία εργασία του 2018 από την Ουγκάντα⁷¹ ανέδειξε 9.1% επίπτωση VTE στους HIV ασθενείς με τον χαμηλό αριθμό CD4+ (<200/mm³) ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Τέλος από τους 852 ασθενείς με διάγνωση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε νοσοκομείο της Ν.Αφρικής⁷² το 52% ήταν ασθενείς με HIV, στους οποίους η συνύπαρξη φυματίωσης αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου.

Ελλείπει αξιόπιστων δεδομένων για τη συνολική επίπτωση της VTE στις αναπτυσσόμενες χώρες μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η HIV λοίμωξη, και ιδίως η προχωρημένη νόσος και η συνύπαρξη φυματίωσης, αποτελεί παράγοντα κινδύνου.

6.3 Πρόληψη φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου στους HIV ασθενείς

Από όσα αναφέρθηκαν στην προηγούμενη ενότητα προκύπτει το ερώτημα εάν οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με HIV πρέπει να επωφελούνται προφυλακτικής χορήγησης αντιπηκτικών φαρμάκων για την αποφυγή εμφάνισης VTE. Προς το παρόν δεν έχει υπάρξει κάποια αναδρομική ή προοπτική μελέτη με σκοπό την απάντηση αυτού του ερωτήματος.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας του 2019 η HIV

λοίμωξη θεωρείται «μέτριας βαρύτητας» (odds ratio 2-9) προδιαθεσικός παράγοντας κινδύνου για θρομβοεμβολική νόσο, όντας στην ίδια κατηγορία με τη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων, την κακοήθεια και τις χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους (ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου, αυτοάνοσες παθήσεις). Από την άλλη τα υπάρχοντα score εκτίμησης κινδύνου για τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης σε μη χειρουργικούς ασθενείς (Padua VTE, IMPROVE VTE) δεν περιέχουν την HIV λοίμωξη ως παράγοντα κινδύνου. Αντιθέτως, το *CAPRINI score*, το οποίο χρησιμοποιείται για την απόφαση χορήγησης θρομβοπροφύλαξης μετά από χειρουργική επέμβαση, περιέχει την HIV λοίμωξη ως παράγοντα κινδύνου και μάλιστα τη χαρακτηρίζει ως «επικτήτη θρομβοφιλία».

Από τα αναφερθέντα στην προηγούμενη ενότητα δεδομένα φαίνεται ότι ο χαμηλός αριθμός CD4+ κυττάρων, το υψηλό HIV-RNA και η συνύπαρξη AIDS-σχετιζόμενων νόσων και κυρίως φυματίωσης αυξάνουν παραπάνω τον κίνδυνο VTE στους νοσηλευόμενους HIV ασθενείς.

Απουσία λοιπόν μελετών και σαφών κατευθυντήριων οδηγιών φαίνεται λογική η χορήγηση θρομβοπροφύλαξης *είτε όταν πρόκειται για προχωρημένη HIV νόσο* (απουσία ART, μη κατεσταλμένο HIV-RNA, AIDS νόσοι, φυματίωση) *είτε εάν πρόκειται για καλώς ελεγχόμενη HIV νόσο αλλά συνυπάρχουν και άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για VTE*. Η HIV λοίμωξη από μόνη της υπό κατασταλτική ART και CD4+>500/mm³ μάλλον δεν αποτελεί ικανό παράγοντα κινδύνου που θα δικαιολογούσε τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης.

6.4 Ζητήματα διάγνωσης και θεραπείας της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου στους HIV ασθενείς

Οι αλγόριθμοι διάγνωσης της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου περιλαμβάνουν γενικά αρχικά τον προσδιορισμό της πιθανότητας ο συγκεκριμένος ασθενής να έχει εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή πνευμονική εμβολή (με τη βοήθεια συγκεκριμένων scores κυρίως του Wells και του Geneva) και ακολούθως τη χρήση των D-dimers ώστε να αποκλειστεί η διάγνωση σε αυτούς με χαμηλή πιθανότητα. Είναι γνωστό ότι τα επίπεδα D-dimers έχουν υψηλή ευαισθησία αλλά χαμηλή ειδικότητα για την VTE, καθώς ανευρίσκονται αυξημένα και σε άλλες νόσους ή καταστάσεις συμπεριλαμβανομένης της HIV λοίμωξης.

Ειδικά για την HIV λοίμωξη, τα επίπεδα D-dimers σχετίζονται με το στάδιο της λοίμωξης όπως είδαμε σε προηγούμενο κεφάλαιο. Μία μελέτη των δεδομένων τριών αναλύσεων που προσδιόρισαν τα επίπεδα D-dimer σε διαφορετικούς πληθυσμούς HIV ασθενών (SMART trial, ESPRIT trial και SILCAAT trial)⁷³ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ηλικία, η συνύπαρξη χρόνιας ηπατίτιδας B και C, η απουσία αντιρετροϊκής αγωγής, το υψηλό HIV-RNA, οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (CRP, IL-6) και το γυναικείο φύλο σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα D-dimer.

Με βάση τα παραπάνω προκύπτει το ερώτημα εάν η θετική προγνωστική αξία των D-dimer είναι μειωμένη στους HIV ασθενείς (αφού η HIV λοίμωξη και

ιδίως η προχωρημένη χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα) και εάν τα scores υπολογισμού της πιθανότητας VTE έχουν επαληθευθεί σε πληθυσμούς με υψηλό επιπολασμό HIV, όπως είναι οι ασθενείς στις αναπτυσσόμενες χώρες (αφού τα χρησιμοποιούμενα score δεν περιέχουν το ιστορικό HIV ο οποίος αποτελεί παράγοντα κινδύνου για VTE). Δεν υπάρχουν τέτοιες μελέτες στους ασθενείς με HIV, αντίστοιχες με αυτές που έχουν γίνει για την εγκυμοσύνη ή για την ηλικία, παράγοντες που επίσης μειώνουν τη θετική προγνωστική αξία των D-dimers. Τα όποια δεδομένα προκύπτουν από περιορισμένες δημοσιεύσεις στον αναπτυσσόμενο κόσμο.

Σε μία εργασία από ένα νοσοκομείο στη Ζάμπια⁷⁴ από τους 296 νοσηλευόμενους ασθενείς που διερευνήθηκαν για ύπαρξη DVT, οι 173 ήταν HIV θετικοί. DVT διαγνώστηκε συνολικά στους 33/296 εκ των οποίων οι 23 ήταν HIV ασθενείς. Σύμφωνα με τους συγγραφείς το Wells score είχε 100% αρνητική προγνωστική αξία. Μία αναδρομική μελέτη στη Ν.Αφρική⁷⁵ που αφορούσε 127 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CTPA με υποψία πνευμονικής εμβολής κατά τη διάρκεια 2 ετών (2013-2015) υπολόγισε το αναθεωρημένο και απλοποιημένο Geneva (που χωρίζει τη διάγνωση της PE σε «πιθανή» ή «μη πιθανή») εκ των υστέρων. Πνευμονική εμβολή διαγνώστηκε σε 41 ασθενείς, εκ των οποίων το 37% ήταν HIV θετικοί. Το 71% των ασθενών που τελικά διαγνώστηκαν με πνευμονική εμβολή είχαν «μη πιθανή διάγνωση PE» σύμφωνα με το Geneva Score, αν και δυστυχώς οι συγγραφείς δεν αναφέρουν τα επίπεδα D-dimer αυτών των ασθενών, σημειώνοντας μόνο ότι 76% του συνόλου των ασθενών είχε > 500 μg/ml. *Αξίζει να σημειωθεί εδώ ότι το μέσο προσδόκιμο ζωής στους άνδρες της Ν.Αφρικής είναι 61,5 έτη, ενώ στο Geneva score παράγοντας κινδύνου θεωρείται η ηλικία άνω των 65 ετών.* Τέλος μία μεταπτυχιακή εργασία⁷⁶ μελέτησε προοπτικά 230 ασθενείς με υποψία DVT που υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα κάτω άκρων κατά τη διάρκεια 4 μηνών σε τρία νοσοκομεία της Ν.Αφρικής. DVT βρέθηκε σε 96 ασθενείς (42.6%), εκ των οποίων 56 ήταν HIV-θετικοί. Οι HIV ασθενείς ήταν κατά πολύ νεότεροι (μέση ηλικία 36 ετών) σε σχέση με τους HIV αρνητικούς (μέση ηλικία 50 έτη). Το προσαρμοσμένο Wells score (υψηλή vs χαμηλή πιθανότητα DVT) σε συνδυασμό με τα επίπεδα D-dimer απέδωσαν σε αυτόν τον πληθυσμό. Κανείς ασθενής χαμηλής πιθανότητας με βάση το προσαρμοσμένο Wells score και με D-dimer < 500 μg/ml δεν είχε DVT (100% αρνητική προγνωστική αξία).

Όσον αφορά τη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου στους HIV ασθενείς, ακολουθούνται οι ίδιες συστάσεις που ισχύουν για το γενικό πληθυσμό. Τα φάρμακα εκλογής για την πρόληψη και θεραπεία VTE είναι οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους και οι αναστολείς της βιταμίνης K. Καθώς, η αντιρετροϊκή αγωγή και ιδίως οι αναστολείς πρωτεάσης και οι NNRTIs, αποτέλεσαν κριτήριο αποκλεισμού σε όλες τις μελέτες DOACs, η χρήση τους στους HIV ασθενείς είναι εξαιρετικά περιορισμένη, όπως θα δούμε με λεπτομέρεια στο επόμενο κεφάλαιο.

Τέλος δεδομένα από αναδρομικές μελέτες αναφέρουν ότι ο κίνδυνος υποτροπής εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή/και πνευμονικής εμβολής στους HIV ασθενείς είναι 7.8%-15%. Με βάση τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες και τα δεδομένα που αναφέρθηκαν λεπτομερώς στις ενότητες της αθηροσκλήρωσης, η άμεση έναρξη ART στους ασθενείς που δε λαμβάνουν αποτελεί πιθανότητα τον καλύτερο τρόπο μείωσης του κινδύνου υποτροπής. Από εκεί και πέρα η συνύπαρξη επιπλέον παραγόντων κινδύνου υποτροπής της VTE καθιστά τη μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή δόκιμη.

Πριν ολοκληρωθεί το παρόν κεφάλαιο αξίζει να αναφερθεί μία εργασία του 2017 από την Κένυα⁷⁷ που φανερώνει τις δυσκολίες θεραπείας και παρακολούθησης των HIV ασθενών με VTE στις χώρες της υποσαχάριας Αφρικής σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν συνταχθεί στις αναπτυσσόμενες χώρες: αναφέρει τα χαρακτηριστικά 71 ασθενών HIV με ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (μέση ηλικία 40 έτη, μέσος αριθμός CD4+ 200/mm³ παρά την ύπαρξη ART στο 97%) που είχαν τακτική παρακολούθηση στο «ιατρείο αντιπηκτικής αγωγής». Σε «αντίθεση» με τις κατευθυντήριες οδηγίες, όλοι οι ασθενείς με διάγνωση VTE στην Κένυα λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία διάρκειας 6 μηνών με αναστολείς της βιταμίνης Κ. Σύμφωνα με τους συγγραφείς μόνο το 1/3 των ασθενών είχε τα χρήματα και το μεταφορικό μέσο να πραγματοποιήσει νέο υπερηχογράφημα κάτω άκρων επί κλινικής υποψίας υποτροπής της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ώστε να αποφασιστεί η συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής. Ακόμα και έτσι όμως *«η χορήγηση μακροχρόνιας αντιπηκτικής αγωγής μάλλον δεν είναι εφικτή στις περιορισμένων πόρων δομές μας»*. Έτσι από το 2013 το συγκεκριμένο ιατρείο – βασιζόμενο στα αποτελέσματα των μελετών ASPIRE και WARFASA που έδειξαν τη μείωση υποτροπής VTE με ασπιρίνη- *συστήνει τη χρήση ασπιρίνης ως θρομβοπροφύλαξη σε όλους τους HIV ασθενείς με ιστορικό VTE που ολοκλήρωσαν την 6μηνη αντιπηκτική αγωγή*.

6.5 Συμπεράσματα

Κατ'αναλογία με την αθηροσκλήρωση, η HIV-επαγόμενη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος επιφέρει προ-θρομβωτικές αλλαγές στο ενδοθήλιο.

Η HIV λοίμωξη αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Η απουσία αντιρετροϊκής θεραπείας, η συνύπαρξη φυματίωσης και άλλων προδιαθεσικών παραγόντων αυξάνει ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο.

Οι αλγόριθμοι διάγνωσης της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου δεν έχουν επαληθευθεί σε HIV ασθενείς, ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου ο κίνδυνος είναι υψηλότερος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

7.1 Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά της αντιρετροϊκής αγωγής

Το ζήτημα των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων στους ασθενείς HIV υπό ART είναι κομβικό πριν την οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση. Βασικές κατηγορίες αντιρετροϊκών φαρμάκων, με κύριους εκπροσώπους τους αναστολείς πρωτεάσης (PIs) και τους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs) αποτελούν υποστρώματα της ενζυμικής οικογένειας του κυτοχρώματος P450 (CYPs) και της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Pgp), με αποτέλεσμα διαφορετικούς βαθμούς επαγωγής ή αναστολής τους και κατά συνέπεια μείωση ή αύξηση αντίστοιχα της συγκέντρωσης στο πλάσμα των φαρμάκων που χρησιμοποιούν τα ίδια μεταβολικά μονοπάτια με τελική κατάληξη τη μείωση της δράσης τους ή την αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών τους, αντιστοίχως. Παράλληλα, οι ασθενείς με HIV έχουν αυξημένη πιθανότητα να λαμβάνουν και άλλα φάρμακα των οποίων ο μεταβολισμός περιλαμβάνει τα CYPs ή/και την Pgp, όπως είναι ο αντιφυματικός παράγοντας ριφαμπικίνη (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4, ασθενής επαγωγέας Pgp) ή ο αντιμυκητιασικός παράγοντας κετοконаζόλη (ισχυρός αναστολέας CYP3A4, ισχυρός αναστολέας Pgp).

Έτσι, οι αναστολείς πρωτεάσης μεταβολίζονται από το CYP3A4 και θεωρούνται όλοι αναστολείς του κυτοχρώματος, με την εξαίρεση του tipranavir. Το ritonavir, το οποίο χρησιμοποιείται ως booster στους περισσότερους συνδυασμούς ART που περιέχουν PIs, θεωρείται ο πιο ισχυρός αναστολέας CYP3A4. Όσον αφορά τους NNRTIs, οι περισσότεροι είναι επαγωγείς του CYP3A4. Το nevirapine είναι ισχυρός επαγωγέας, ενώ το efavirenz και το etravirine είναι μέτριοι επαγωγείς.

Οι λοιπές κατηγορίες ART δεν έχουν τόσο σημαντικές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω του P450: Οι νουκλεοσιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) μεταβολίζονται μέσω της νεφρικής οδού και δεν αποτελούν υποστρώματα του P450, όπως και το maraviroc, ένας ανταγωνιστής CCR5. Οι αναστολείς ιντεγκράσης, raltegravir και dolutegravir, δεν έχουν ουσιώδη επίδραση στο P450, αλλά η elvitegravir είναι επαγωγέας του CYP2C9. Τέλος πρέπει να αναφερθεί το *cobicistat*, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και της Pgp, που χρησιμοποιείται ως booster στους συνδυασμούς ART που περιέχουν elvitegravir, emtricitabine και tenofovir.

7.2 Αλληλεπίδραση με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες

Καταρχήν η συγχορήγηση ART και ασπιρίνης δεν φαίνεται να ενέχει κίνδυνο φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Η κλοπιδογρέλη προσλαμβάνεται ως ανενεργό προ-φάρμακο και μεταβολίζεται σε δύο στάδια στο ήπαρ σε ενεργό μεταβολίτη ώστε να ασκήσει την αντιθρομβωτική της δράση. Το σημαντικότερο ένζυμο στο μονοπάτι μεταβολισμού της κλοπιδογρέλης είναι το CYP2C19, του οποίου άλλωστε συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί έχουν συνδεθεί με καρδιαγγειακά συμβάντα στους ασθενείς υπό κλοπιδογρέλη. Η συμμετοχή του CYP3A4 δε φαίνεται να είναι σημαντική κι έτσι δεν αναμένονται σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ PIs και κλοπιδογρέλης. Παρόλο που το ritonavir είναι επιπλέον ισχυρός επαγωγέας του CYP2C19 μελέτες φαρμακοκινητικής δεν έχουν αναδείξει σημαντική αλλαγή της δραστηριότητας. Όσον αφορά τους NNRTIs, το efavirenz και το etravirine είναι αναστολείς του CYP2C19, άρα η δραστηριότητα της κλοπιδογρέλης θα μειωθεί με τη συγχορήγηση (Πίνακας 7.1).

Η πρασουγρέλη μεταβολίζεται σε ένα στάδιο μέσω του CYP3A4 στον ενεργό μεταβολίτη της, οπότε η επαγόμενη από τους PIs αναστολή του κυτοχρώματος θα μειώσει τη δράση της και η επαγόμενη από τους NNRTIs επαγωγή του θα αυξήσει τη συγκέντρωση και άρα τη δραστηριότητα. Τέλος η συγχορήγηση της τικαγρελόρης με PIs και NNRTIs ενέχει τον κίνδυνο αύξησης της δραστηριότητάς της μέσω αναστολής του CYP3A4 και της Pgp (Πίνακας 7.1).

Πίνακας 7.1 Αλληλεπιδράσεις PIs/NNRTIs/cobicistat με νεότερα αντιαιμοπεταλιακά				
		Κλοπιδογρέλη	Πρασουγρέλη	Τικαγρελόρη
Ritonavir	Αναστολέας CYP3A4, Pgp Επαγωγέας CYP2C19			
Atazanavir	Αναστολέας CYP3A4			
Darunavir	Αναστολέας CYP3A4			
Lopinavir	Αναστολέας CYP3A4			
Efavirenz	Επαγωγέας CYP3A4 Αναστολέας CYP2C19			
Neviparine	Επαγωγέας CYP3A4			
Etravirine	Επαγωγέας CYP3A4 Αναστολέας CYP2C19			
Rilpivirine	Επαγωγέας CYP3A4, CYP2C19			
Cobicistat	Αναστολέας CYP3A4			
Χωρίς σημαντική αλληλεπίδραση		Αύξηση δραστηριότητας	Μείωση δραστηριότητας	

Πρέπει να τονιστεί ότι οι αλληλεπιδράσεις και οι συστάσεις για τη συγχορήγηση ART και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σπανίως προέρχονται από απευθείας μελέτη των συγκεκριμένων παραγόντων: κατά τη διαδικασία έγκρισης ενός φαρμάκου ο FDA μελετά την αλληλεπίδρασή του με τη ριφαμπικίνη (έναν ισχυρό P450 επαγωγέα) και την κετοκοναζόλη (έναν ισχυρό P450 αναστολέα) και τα ευρήματα θεωρούνται ενδεικτικά για φάρμακα της ίδιας κατηγορίας. Σε αντίθεση λοιπόν με τα παραπάνω δεδομένα, οι κατευθυντήριες οδηγίες της EACS

σχετικά με τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις αντιαιμοπεταλιακών και ART, δε συστήνουν τη χορήγηση κλοπιδογρέλης και τικαγρελόρης με ART που περιέχει PIs και το συνδυασμό *elvitegravir-cobicistat*, ενώ για την πρασουγρέλη δεν θεωρούν ότι υπάρχει κάποια κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.

7.3 Αλληλεπίδραση με αντιπηκτικούς παράγοντες

(α) Αναστολείς της βιταμίνης Κ και ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους

Η συγχορήγηση ART και αναστολέων της βιταμίνης Κ, κλασικής μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και ηπαρινών μικρού μοριακού βάρους (συμπεριλαμβανομένου του *fondaparinux*) δεν ενέχει κινδύνους, λόγος για τον οποίο τα παραπάνω είναι τα αντιπηκτικά φάρμακα εκλογής στους HIV ασθενείς. Επίσης η χορήγηση του *argatroban*, ενός αναστολέα θρομβίνης που αποτελεί θεραπεία εκλογής στη θρομβοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη (*heparin-induced thrombocytopenia-HIT*), είναι ασφαλής μαζί με την ART. Η EACS προτείνει την συχνότερη παρακολούθηση του INR σε ασθενείς HIV υπό αναστολέα της βιταμίνης Κ και συγχορήγηση PIs και NNRTIs ως μέρος της ART.

(β) Άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά

Συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό οι ασθενείς με HIV επωφελούνται λιγότερο από την ανακάλυψη των αμέσων δρώντων από του στόματος αντιπηκτικών (*direct oral anticoagulants-DOACs*), τα οποία αποτελούν πλέον την αντιπηκτική θεραπεία 1^{ης} εκλογής για τη μείωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου επί κολπικής μαρμαρυγής και για την οξεία και χρόνια θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Αυτή η τάση ίσως να αλλάζει στις αναπτυσσόμενες χώρες, αλλά στις χώρες του τρίτου κόσμου είναι ο κανόνας.

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις των DOACs με τα αντιρετροϊκά φάρμακα καθώς και άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται συχνά στους HIV ασθενείς (ριφαμπικίνη, αντιμυκητιασικά, θεραπεία HBV, HCV) είχε ως αποτέλεσμα στις μελέτες φάσης 3 των αναστολέων του παράγοντα X (*rivaroxaban, apixaban, edoxaban*), η λήψη αναστολέων ή επαγωγέων του P450 να αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού, ενώ από όλες τις μελέτες των DOACs αποκλείστηκαν οι ασθενείς με χρόνια HBV και HCV, που είναι συχνές συννοσηρότητες στους HIV ασθενείς.

Από πλευράς φαρμακοκινητικής, οι αναστολείς του παράγοντα X μεταβολίζονται μέσω του P450, και το *dabigatran* αποτελεί υπόστρωμα για την Pgp. Τόσο η EACS όσο και η ECS⁷⁸ δε συστήνουν τη συγχορήγηση DOAC και αναστολέων πρωτεάσης ιδίως όταν χρησιμοποιείται το *ritonavir* ως *booster* ή αναστολέων ιντεγκράσης όταν το *cobicistat* χρησιμοποιείται ως *booster*. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του αμερικάνικου υπουργείου υγείας (DHHS) του 2016 συνιστούσαν γενικώς την αποφυγή των DOACs στους HIV και τους απαγόρευαν στην περίπτωση ART με αναστολείς πρωτεάσης. Οι αναθεωρημένες οδηγίες του

2018⁷⁹ προτείνουν ότι το *arixaban* μπορεί να χορηγηθεί με PIs αλλά σε μειωμένη δόση (Πίνακας 7.2).

Πίνακας 7.2 Οδηγίες DHHS 2016-2018 για τη συγχορήγηση DOACs και PIs/NNRTIs				
Αντιπηκτικό	ART	Συγχορήγηση	2016	2018
Arixaban	PI, EVG	Αύξηση arixaban	Αποφυγή	Αποφυγή εάν συνιστώμενη δόση 2.5mg bid Μείωση δόσης 50% αν 5mg bid ή 10mg bid
Rivaroxaban	PI, EVG	Αύξηση rivaroxaban	Αποφυγή	Αποφυγή
Dabigatran	ATV, LPV, EVG	Αύξηση dabigatran εάν δόση 150mg bid	Αποφυγή αν CrCl<50 ml/min	Οδηγίες ανάλογα με τη συγχορήγηση αναστολέων P-gp
	DRV	Χωρίς μεταβολή		Δε χρειάζεται προσαρμογή δόσης

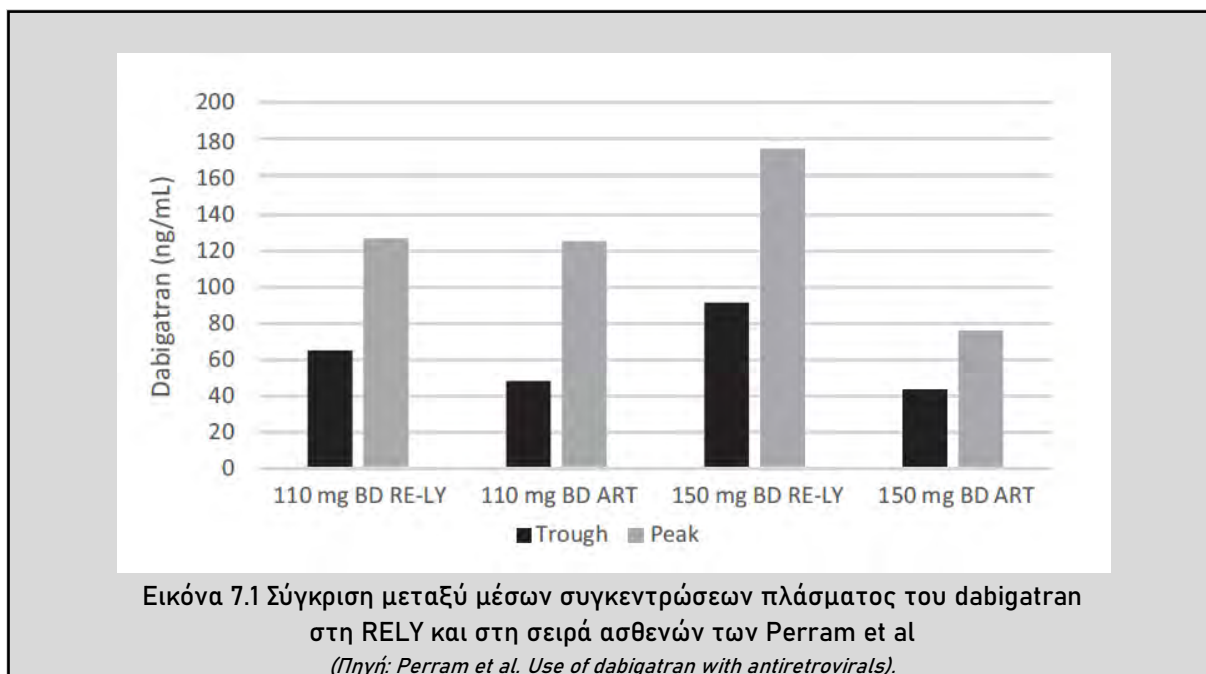
Το dabigatran μεταβολίζεται κυρίως από τους νεφρούς και ο ηπατικός μεταβολισμός δε διαδραματίζει σημαντικό ρόλο. Παρόλα αυτά λαμβάνεται με τη μορφή προ-φαρμάκου (dabigatran etexilate) το οποίο αποτελεί υπόστρωμα για την Pgp γλυκοπρωτεΐνη για την είσοδό του στην κυκλοφορία. Η Pgp γλυκοπρωτεΐνη αναστέλλεται από τους αναστολείς πρωτεάσης (PIs). Ταυτόχρονη λήψη PI και dabigatran οδηγεί σε σημαντική αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του τελευταίου. Αυτό μπορεί να αποφευχθεί εάν η λήψη dabigatran πραγματοποιείται 2 ώρες πριν τη λήψη του PI⁸⁰. Συμπερασματικά φαίνεται ότι *το dabigatran έχει τη μικρότερη αλληλεπίδραση με την ART σε σχέση με τα DOACs* και μπορεί να θεωρηθεί ως το DOAC εκλογής στους HIV ασθενείς.

Θα μπορούσε να πει κανείς πως το πλεονέκτημα της έλλειψης ανάγκης παρακολούθησης της αντιπηκτικής δράσης των DOACs μέσω δοκιμασιών πήξης ή της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα όταν χορηγούνται στο γενικό πληθυσμό, μετατρέπεται σε μειονέκτημα στην περίπτωση των ασθενών με HIV που λαμβάνουν ART. Προς το παρόν δεν υπάρχουν μελέτες που να προτείνουν τροποποίηση δόσης των DOACs αναλόγως δοκιμασιών πήξης ή των επιπέδων τους στο πλάσμα σε ασθενείς HIV υπό ART.

Τα δεδομένα για τη χρήση DOACs στους HIV ασθενείς υπό ART στην καθημερινή πρακτική περιορίζονται κυρίως σε case reports ή case series. Μία πρόσφατη σειρά από το King's College⁸¹ περιέγραψε τα χαρακτηριστικά 12 HIV ασθενών υπό ART με μη ανιχνεύσιμο HIV-RNA, μέσης ηλικίας 60 ετών που έλαβαν DOACs για VTE. Έξι ασθενείς έλαβαν dabigatran, τρεις rivaroxaban, δύο arixaban και ένας edoxaban. Κατά την παρακολούθησή τους, σε ειδικά αφιερωμένο ιατρείο αντιπηκτικής αγωγής, 3 ασθενείς παρουσίασαν αιμορραγικές επιπλοκές.

Μία άλλη σειρά 14 ασθενών από νοσοκομείο της Αυστραλίας⁸² υπό dabigatran λόγω κολπικής μαρμαρυγής χρησιμοποίησε τη μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα και τη σύγκριση με τα αντίστοιχα δεδομένα της μελέτης RELY για την προσαρμογή της δοσολογίας. Οι ασθενείς ήταν σχετικά χαμηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου (CHADSVASc score 2.5), μέσης ηλικίας 64 ετών. Η έναρξη dabigatran έγινε σε όλους τους ασθενείς στη δοσολογία 110mg bid και ακολούθως αυξήθηκε σε 150mg bid σε πέντε ασθενείς των οποίων τα κατώτερα

επίπεδα του dabigatran (trough level) ήταν < 69.3 ng/ml. Παρόλη την αύξηση, τα κατώτερα επίπεδα παρέμειναν < 40 ng/ml στο 60% αυτών των ασθενών. Η ύπαρξη cobicistat ως συστατικό της ART επέφερε απρόβλεπτα αποτελέσματα στα επίπεδα του dabigatran: Ένας ασθενής υπό dabigatran 110mg bid χρειάστηκε μείωση της δοσολογίας σε 75 mg bid, λόγω αυξημένων επιπέδων (through 222 ng/ml, peak 338 ng/ml) ενώ ο δεύτερος ασθενής παρά την αύξηση της δόσης του dabigatran σε 150mg bid εξακολουθούσε να έχει μη ανιχνεύσιμα επίπεδα στον ορό. Γενικά, στους ασθενείς της σειράς το εύρος των συγκεντρώσεων του dabigatran στον ορό ήταν ανάλογο με του πληθυσμού της μελέτης RELY, με τη διαφορά ότι τα επίπεδα στη δόση 150mg bid ήταν σημαντικά μικρότερα (Εικόνα 7.1). Έχει ενδιαφέρον το εύρημα ότι το cobicistat όντας πολύ ισχυρός αναστολέας CYP3A επηρεάζει τη φαρμακοκινητική του dabigatran αν και ο ηπατικός μεταβολισμός του τελευταίου θεωρείται επουσιώδης.



Μετά από μέση παρακολούθηση 1 έτους δεν παρουσιάστηκε αιμορραγική ή θρομβοεμβολική επιπλοκή σε αυτή τη σειρά των 14 ασθενών.

Η πρώτη αναδρομική μελέτη παρατήρησης μεγάλου αριθμού HIV ασθενών υπό DOACs δημοσιεύτηκε τον Μάρτιο του τρέχοντος έτους 2020⁸³ και αφορούσε συγκεκριμένη κοόρτη ασθενών στις ΗΠΑ μεταξύ 2011 και 2017. Η μελέτη ανέδειξε ότι η χρήση DOACs αυξάνεται στους HIV ασθενείς: από τους 236 ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή (25% λόγω DVT, 20% λόγω PE, 11% λόγω AF) το 56% λάμβανε βαρφαρίνη και το 44% DOAC, χωρίς διαφορές μεταξύ των χαρακτηριστικών των ασθενών. Η χρήση βαρφαρίνης παρουσίασε σταδιακή πτώση μεταξύ 2011-2017: από το 97% στο 57%, ενώ ταυτόχρονα τα DOACs αυξήθηκαν από 3% στο 43% (p<0.0001). Παρά τις συστάσεις και τα δεδομένα φαρμακοκινητικής που αναφέρθηκαν παραπάνω, το rivaroxaban ήταν το πιο συχνά συνταγογραφούμενο DOAC (66.7%),

ακολουθούμενο από το arivabam (19%) και το dabigatran (11%). Επιπλέον 41% των ασθενών υπό rinviroxaban λάμβαναν ART που περιείχε ritonavir ή cobicistat ως booster, δηλαδή ένα συνδυασμό που απαγορεύεται. Παρόλα αυτά τα αιμορραγικά επεισόδια που καταγράφηκαν ήταν περισσότερα υπό βαρφαρίνη (12) παρά υπό DOACs (7), ενώ 6 από τις 7 αιμορραγίες υπό DOACs αφορούσαν το rinviroxaban. Φυσικά τα παραπάνω δεδομένα πρέπει να εξεταστούν υπό το πρίσμα των εγγενών μειονεκτημάτων μιας αναδρομικής μελέτης, αλλά αναδεικνύουν την ανάγκη οι γιατροί που ασχολούνται με την αντιπηκτική αγωγή να έχουν αυξημένη επαγρύπνηση για τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις της με την αντιρετροϊκή θεραπεία.

Καθώς πιθανότατα η χρήση των DOACs στους ασθενείς HIV αυξάνεται στις αναπτυσσόμενες χώρες, μελλοντικές προοπτικές μελέτες καθώς και μελέτες που θα χρησιμοποιούν τεχνικές παρακολούθησης της αντιπηκτικής τους δράσης θα είναι πολύ χρήσιμες για να καθοδηγήσουν τον τρόπο λήψης τους και τις αλληλεπιδράσεις τους με την ART.

7.4 Συμπεράσματα

Πριν την οποιαδήποτε φαρμακευτική παρέμβαση σε HIV ασθενή πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πολλαπλές πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με την αντιρετροϊκή θεραπεία.

Η ασπιρίνη, οι αναστολείς της βιταμίνης K, οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους, η κλασική μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη και το argatroban δεν έχουν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Οι αναστολείς πρωτεάσης (PIs) και οι μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs) είναι οι κατηγορίες της αντιρετροϊκής αγωγής με τις περισσότερες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τα νεότερα αντιαμοπεταλιακά, λόγω του μεταβολισμού τους μέσω του κυτοχρώματος P450.

Η χρήση των αμέσως δρώντων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs) αυξάνεται σταδιακά στους HIV ασθενείς, παρόλο που η λήψη αντιρετροϊκής θεραπείας ήταν κριτήριο αποκλεισμού στις μελέτες φάσης 3 των αναστολέων του παράγοντα X και παρά τις φαρμακευτικές τους αλληλεπιδράσεις με την αντιρετροϊκή θεραπεία.

Το dabigatran φαίνεται να είναι το DOAC εκλογής στην HIV λοίμωξη.

ΑΝΤΙ ΕΠΙΛΟΓΟΥ

Η HIV λοίμωξη την εποχή του SARS-CoV-2

Η σχέση μεταξύ αθηροσκλήρωσης, θρόμβωσης και HIV λοίμωξης άρχισε να αποτελεί αντικείμενο επισταμένης έρευνας αρκετά αργά μετά την ανακάλυψη του ιού και της αντιρετροϊκής θεραπείας. Ο λόγος φαίνεται να είναι απλός: οι ασθενείς με HIV που έχουν πρόσβαση στη σύγχρονη ART -κάτι που είναι ο κανόνας στις αναπτυγμένες χώρες του δυτικού κόσμου- ζουν σήμερα περισσότερο κι έτσι οι συνέπειες του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου γίνονται εμφανείς. Η κατανόηση της αθηροθρόμβωσης ως χρόνιας φλεγμονώδης νόσου του ενδοθηλίου σε συνδυασμό με τη χρόνια ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος που επιφέρει ο HIV, συνδυάζονται με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου και τις δυσμενείς επιπτώσεις της ART στο μεταβολικό προφίλ με αποτέλεσμα η HIV λοίμωξη να αναγνωρίζεται πλέον ως παράγοντας κινδύνου τόσο για αθηροκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο όσο και φλεβική θρομβοεμβολική νόσο.

Η όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας μετά τη διάγνωση της HIV λοίμωξης είναι ο βασικός τρόπος μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών με HIV, καθώς ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός του ιού μέχρι την έναρξη ART και κυρίως η διακοπή της ART αυξάνει τον κίνδυνο αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης. Από εκεί και πέρα, για τον ασθενή HIV υπό αποτελεσματική θεραπεία, ο προσδιορισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου απαιτεί το συνυπολογισμό τόσο των κλασικών προδιαθεσικών παραγόντων όσο και του ιστορικού της HIV λοίμωξης.

Παρόλα αυτά, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των HIV ασθενών φαίνεται ότι υποτιμάται από την ιατρική κοινότητα: οι στατίνες, η κύρια φαρμακευτική παρέμβαση για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, υποσυνταγογραφούνται στους HIV ασθενείς ακόμα και για τη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου. Σε αντίθεση με το γενικό πληθυσμό, δεν υπάρχουν μελέτες χρήσης στατινών ή άλλων αντιθρομβωτικών παραγόντων με κλινικά καταληκτικά σημεία. Στην περίπτωση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, τα κλινικά δεδομένα είναι ακόμα λιγότερα. Ο HIV αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα VTE, αλλά οι αλγόριθμοι διάγνωσης της δεν έχουν επαληθευθεί στους HIV ασθενείς, ενώ οι τελευταίοι δεν επωφελούνται της ανακάλυψης των DOACs λόγω του φόβου των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.

Την ίδια στιγμή που οι παραπάνω παρατηρήσεις ισχύουν για τις χώρες του δυτικού κόσμου, εάν στρέψουμε το βλέμμα μας στην Αφρική, όπου ζουν τα 2/3 των ασθενών με HIV (25.7 εκατομμύρια ασθενείς), η συζήτηση για τις παρεμβάσεις μείωσης του καρδιαγγειακού και θρομβωτικού κινδύνου ίσως να φαντάζει πολυτέλεια. Ο στόχος του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας είναι καταρχήν η αύξηση των διαγνώσεων (καθώς εκατομμύρια ασθενείς πάσχουν χωρίς να το γνωρίζουν) και η πρόσβαση στην ART. Το 2018 οι AIDS-σχετιζόμενοι νόσοι στοίχισαν τη ζωή σε

470.000 ανθρώπους στην υποσαχάρια Αφρική. Τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στην παρούσα εργασία από τις αναπτυσσόμενες χώρες φανερώνουν έναν «άλλο κόσμο» με απουσία ART ή πλημμελή πρόσβαση σε παλαιότερους αντιρετροϊκούς παράγοντες, ελλιπή ιατρική παρακολούθηση με αποτέλεσμα συνεχιζόμενο πολλαπλασιασμό του ιού. Η προκύπτουσα αύξηση της επίπτωσης της αθηροσκλήρωσης και της θρόμβωσης κατ'αυτόν τον τρόπο σχεδόν αντισταθμίζει τα οφέλη από την ART.

Την περίοδο που γράφτηκε η παρούσα εργασία, η ανθρωπότητα δοκιμάζεται από την πανδημία από τον SARS-CoV2, η οποία μέχρι την ώρα που γράφονται αυτές οι γραμμές (Μάιος 2020) έχει προκαλέσει περισσότερα από 4 εκατομμύρια κρούσματα και 290.000 θανάτους εντός 5 μηνών, έχοντας ως επίκεντρο τις αναπτυσσόμενες χώρες, των οποίων τα συστήματα υγείας αποδείχθηκαν ανεπαρκή. Για τον περιορισμό της πανδημίας χρειάστηκαν πρωτόγνωρα μέτρα κοινωνικής απομάκρυνσης και απομόνωσης από πλευράς κυβερνήσεων.

Η εξάπλωση της πανδημίας στην υποσαχάρια Αφρική απειλεί να «γυρίσει πίσω το ρολόι της ιστορίας της HIV λοίμωξης στην περιοχή» σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.⁸⁴ Η εμπειρία από τις αναπτυσσόμενες χώρες δείχνει ότι ο SARS-CoV2 παρέλυσε την περίθαλψη και την παρακολούθηση χρονίως πασχόντων για πολλούς λόγους: προτροπή προς τους ασθενείς να μην επισκέπτονται τους ιατρούς και τα νοσοκομεία εκτός αν είναι απαραίτητο, φόβος των ασθενών λόγω της επιδημίας, παύση λειτουργίας εξωτερικών και τακτικών ιατρείων. Δημοσιεύσεις από Ιταλία και Ισπανία αναφέρουν μείωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και των εγκεφαλικών και μία αύξηση των θανάτων που δεν μπορεί εξ ολοκλήρου να αποδοθεί στον SARS-CoV2. Μία ανάλογη κατάσταση στην υποσαχάρια Αφρική για 6 μήνες υπολογίζεται από τον ΠΟΥ ότι θα μπορούσε να οδηγήσει σε περισσότερους από 500.000 επιπλέον θανάτους από AIDS-σχετιζόμενες νόσους μεταξύ 2020-2021. «Η πανδημία SARS-CoV2 δεν πρέπει να γίνει δικαιολογία να σταματήσουν οι προσπάθειες εξάλειψης του HIV. Είναι υπαρκτός ο κίνδυνος να θυσιαστούν τα κέρδη του αγώνα ενάντια στο AIDS προς όφελος του αγώνα ενάντια στον κορονοϊό».

Ακόμα όμως και στις αναπτυσσόμενες χώρες, η εξάπλωση της πανδημίας SARS-CoV2 σε «κλειστούς πληθυσμούς» με αυξημένη επίπτωση HIV (χρήστες ιν ναρκωτικών, φυλακές, μετανάστες) απειλεί να στοιχίσει ανθρώπινες ζωές προκειμένου να μην «διαδοθεί» στην κοινότητα. Οι χιλιάδες νεκρών ηλικιωμένων στους οίκους ευγηρίας των ευρωπαϊκών χωρών δυστυχώς αποδεικνύουν του λόγου το αληθές.

Η παρούσα εργασία προσπάθησε να τονίσει τις συνέπειες στο επίπεδο της αθηροσκλήρωσης και της θρόμβωσης της καθυστερημένης έναρξης ART ή ακόμα και της προσωρινής διακοπής της. Ας ελπίσουμε ότι η επιδημία SARS-CoV2 δε θα γίνει η αφορμή να δούμε αυτές τις συνέπειες τα χρόνια που έρχονται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ¹ Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας-HIV λοίμωξη <https://eody.gov.gr/disease/aids/>
- ² Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J et al. *Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis*. HIV Med. 2017 Apr;18(4):256-266
- ³ Smith CJ, Ryom L, Weber R et al. *Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration*. Lancet. 2014 Jul 19;384(9939):241-248.
- ⁴ EACS guidelines version 10.0 (Nov 2019) <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> [Τελευταία πρόσβαση στις 15 Μαΐου 2020]
- ⁵ GBD 2017 HIV collaborators. *Global, regional and national incidence, prevalence and mortality of HIV, 1980-2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2017*. Lancet HIV. 2019 Dec;6(12):e831-e859.
- ⁶ Cerrato E, Calcagno A, D'Ascenzo F et al. *Cardiovascular disease in HIV patients: from bench to bedside and backwards*. Open Heart. 2015 Mar 20;2(1):e000174.
- ⁷ Shah ASV, Stelzle D, Lee KK et al. *Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV. Systematic review and meta-analysis*. Circulation. 2018 Sep 11;138(11):1100-1112.
- ⁸ Bain LE, Kum AP, Ekukwe NC et al. *HIV, cardiovascular disease, and stroke in sub-Saharan Africa*. Lancet HIV. 2016 Aug;3(8):e341-e342.
- ⁹ Hansson GK. *Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease*. N Engl J Med. 2005 Apr 21;352(16):1685-1695.
- ¹⁰ Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. *Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein*. N Engl J Med. 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
- ¹¹ The SMART Study Group. *CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment*. N Engl J Med 2006;355:2283-2296.
- ¹² Siedner MJ. *START or SMART? Timing of antiretroviral therapy initiation and cardiovascular risk for people with human immunodeficiency virus infection*. Open Forum Infect Dis. 2016 Feb 9;3(1):ofw032.
- ¹³ Neuhaus J, Jacobs D, Baker J et al. *Markers of inflammation, coagulation and renal function are elevated in adults with HIV infection*. J Infect Dis 2010;201:1788-1795.
- ¹⁴ Kuller LH, Tracy R, Belloso W et al. *Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection*. PLoS Med. 2008 Oct 21;5(10):e203.
- ¹⁵ Grund B, Baker J, Deeks S et al. *Relevance of Interleukin-6 and D-dimer for serious non-AIDS morbidity and death among HIV-positive adults on suppressive antiretroviral therapy*. PLoS One. 2016;11:e0155100.
- ¹⁶ Funderburg NT, Mayne E, Sieg SF et al. *Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation*. Blood. 2010 Jan 14;115(2):161-167.
- ¹⁷ Hemkens LG, Bucher HC. *HIV infection and cardiovascular disease*. Eur Heart J. 2014 Jun 1;35(21):1373-1381
- ¹⁸ Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F et al. *Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection*. N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):795-807.
- ¹⁹ Lo J, Plutzky J. *The biology of atherosclerosis: general paradigms and distinct pathogenic mechanisms among HIV infected patients*. J Infect Dis. 2012 Jun;205 Suppl 3:S368-374.
- ²⁰ Dinh DM, Volpe GE, Duffalo C et al. *Intestinal microbiota, microbial translocation and systemic inflammation in chronic HIV infection*. J Infect Dis. 2015 Jan 1;211(1):19-27.
- ²¹ Pereyra F, Lo J, Triant VA et al. *Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers*. AIDS. 2012 Nov 28;26(18):2409-2412.

-
- ²² Hsue PY, Hunt PW, Schnell A et al. *Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis*. AIDS. 2009 Jun 1;23(9):1059-1067.
- ²³ Promer K, Karris MY. *Current treatment opinions for HIV elite controllers: a review*. Curr Treat Options Infect Dis. 2018 Jun;10(2):302-309.
- ²⁴ Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA et al. *Characteristics, prevention, and management of cardiovascular disease in people living with HIV. A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation. 2019 Jul 9;140(2):e98-e124.
- ²⁵ Eckard AR, Meissner EG, Singh I. *Cardiovascular disease, statins and HIV*. J Infect Dis. 2016 Oct 1;214 Suppl 2:S83-92.
- ²⁶ Hsue PY, Deeks SG, Hunt PW. *Immunologic basis of cardiovascular disease in HIV-infected adults*. J Infect Dis. 2012 Jun;205 Suppl 3:S375-382.
- ²⁷ Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W et al. *Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study*. Lancet HIV. 2018 Jun;5(6):e291-e300.
- ²⁸ *2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk*. Atherosclerosis. 2019 Nov;290:140-205.
- ²⁹ *2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American college of cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. Circulation. 2019 Sep 10;140(11):e596-e646.
- ³⁰ <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/>. [Τελευταία πρόσβαση στις 14 Μαΐου 2020].
- ³¹ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. Lancet. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-952.
- ³² Triant VA, Perez J, Regan S et al. *Cardiovascular risk prediction functions underestimate risk in HIV infection*. Circulation. 2018 May 22;137(21):2203-2214.
- ³³ Maggi P, De Socio GV, Cicalini S. et al. *Statins and aspirin in the prevention of cardiovascular disease among HIV-positive patients between controversies and unmet needs: review of the literature and suggestions for a friendly use*. AIDS Res Ther. 2019 May 24;16(1):11.
- ³⁴ Mocroft A, Ledergerber B, Zilmer K et al. *Short-term clinical disease progression in HIV-1 positive patients taking combination antiretroviral therapy: the EuroSIDA risk-score*. AIDS. 2007 Sep 12;21(14):1867-1875.
- ³⁵ Tate JP, Justic AC, Hughes MD et al. *An internationally generalizable risk index for mortality after one year of antiretroviral therapy*. AIDS. 2013 Feb 20;27(4):563-572.
- ³⁶ Friis-Moller N, Thiebaut R, Reiss P et al. *Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010 Oct;17(5):491-501.
- ³⁷ D'Ascenzo F, Cerrato E, Calcagno A et al. *High prevalence at computed coronary tomography of non-calcified plaques in asymptomatic HIV patients treated with HAART: a meta-analysis*. Atherosclerosis. 2015 May;240(1):197-204.
- ³⁸ Ma GS, Cotter BR. *HIV and cardiovascular disease: much ado about nothing?* Eur Heart J. 2018 Jun 14;39(23):2155-2157.
- ³⁹ Tarr PE, Ledergerber B, Calmy A et al. *Subclinical coronary artery disease in Swiss HIV-positive and HIV-negative persons*. Eur Heart J. 2018 Jun 14;39(23):2147-2154.
- ⁴⁰ Engel T, Raffenberg M, Marzolini C et al. *HIV and aging – Perhaps not as dramatic as we feared?* Gerontology. 2018;64(5):446-456.
- ⁴¹ Rasmussen LD, May MT, Kronborg G et al. *Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark*. Lancet HIV. 2015 Jul;2(7):e288-298.

-
- ⁴² Alencherry B, Erem G, Mirembe G et al. *Coronary artery calcium, HIV and inflammation in Uganda compared with the USA*. *Open Heart*. 2019 May 22;6(1):e001046.
- ⁴³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02344290>, <https://www.retrievetrial.org/> [Τελευταία πρόσβαση στις 12 Μαΐου 2020]
- ⁴⁴ Lo J, Lu MT, Ihenachor EJ et al. *Effects of statin therapy on coronary artery plaque volume and high-risk plaque morphology in HIV infected patients with subclinical atherosclerosis: a randomized, double-blind placebo-controlled trial*. *Lancet HIV*. 2015 Feb;2(2):e52-63.
- ⁴⁵ Longenecker CT, Sattar A, Gilkeson R et al. *Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients with treated HIV infection*. *AIDS*. 2016 Sep 10;30(14):2195-2203.
- ⁴⁶ Aberg JA, Sponseller CA, Ward DJ et al. *Pitavastatin versus pravastatin in adults with HIV-1 infection and dyslipidaemia (INTREPID): 12 week and 52 week results of a phase 4, multicentre, randomised, double-blind, superiority trial*. *Lancet HIV*. 2017 Jul;4(7):e284-e294.
- ⁴⁷ Justice A, Freiberg MS, Lo Re V. *Should everyone ageing with HIV take a statin?* *Lancet HIV*. 2015 Feb;2(2):e36-37.
- ⁴⁸ De Socio GV, Ricci E, Parruti G et al. *Statins and aspirin use in HIV-infected people: gap between European AIDS Clinical Society guidelines and clinical practice: the results from HIV-HY study*. *Infection*. 2016 Oct;44(5):589-597.
- ⁴⁹ O'Brien MP, Hunt PW, Kitch DW et al. *A randomized placebo controlled trial of aspirin effects on immune activation in chronically human immunodeficiency virus-infected adults on virologically suppressive antiretroviral therapy*. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Jan 19;4(1):ofw278.
- ⁵⁰ Suchindran S, Regan S, Meigs JB et al. *Aspirin use for primary and secondary prevention in HIV-infected and HIV-uninfected patients*. *Open Forum Infect Dis*. 2014 Oct 20;1(3):ofu076.
- ⁵¹ Jacobson JM, Bosinger SE, Kang M et al. *The effect of chloroquine on immune activation and interferon signatures associated with HIV-1*. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016 Jul;32(7):636-647.
- ⁵² Gupta SK, Dubé MP, Stein JH et al. *A pilot trial of pentoxifylline on endothelial function and inflammation in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy*. *AIDS*. 2016;30:2139-2142.
- ⁵³ Hsue P, Ribaldo H, Deeks S et al. *Safety and impact of low-dose methotrexate on endothelial function and inflammation in individuals with treated human immunodeficiency virus: AIDS clinical trials group study A5314*. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1877-1886.
- ⁵⁴ Baker JV, Wolfson J, Peterson T, et al. *Factor X inhibition reduces coagulation but not inflammation in persons with HIV*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). March 4-7, 2019. Seattle. Abstract 36.
- ⁵⁵ Kent SJ, Hough S, Kelleher D et al. *Vorapaxar for HIV-associated inflammation and coagulopathy (ADVICE): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet HIV*. 2018;5(10):e553-e559.
- ⁵⁶ Pastori D, Mezzaroma I, Pignatelli P et al. *Atrial fibrillation and human immunodeficiency virus type-1 infection: a systematic review. Implications for anticoagulant and antiarrhythmic therapy*. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Mar;85(3):508-515.
- ⁵⁷ Hsu JC, Li Y, Marcus GM et al. *Atrial fibrillation and atrial flutter in human immunodeficiency virus infected persons: incidence, risk factors and association with markers of HIV disease severity*. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 4;61(22):2288-2295.
- ⁵⁸ Sardana M, Hsue PY, Tseng ZH. *Human immunodeficiency virus infection and incident atrial fibrillation*. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 17;74(11):1512-1514.
- ⁵⁹ Thiara DK, Liu CY, Raman F et al. *Abnormal myocardial function is related to myocardial steatosis and diffuse myocardial fibrosis in HIV-infected adults*. *J Infect Dis*. 2015 Nov 15;212(10):1544-1551.
- ⁶⁰ Mondy KE, Gottdiener J, Overton ET et al. *High Prevalence of Echocardiographic Abnormalities among HIV-infected Persons in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy*. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 1;52(3):378-386.
- ⁶¹ West TA, Perram J, Holloway CJ. *Use of direct oral anticoagulants for treatment of atrial fibrillation in patients with HIV: a review*. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017 Nov;12(6):554-560.

-
- ⁶² Sico JJ, Chang CC, So-Armah K et al. *HIV status and the risk of ischemic stroke among men.* Neurology. 2015 May 12;84(19):1933-1940.
- ⁶³ Chau KH, Scherzer R, Grunfeld C et al. *CHA2DS2-VASc score, warfarin use, and risk for thromboembolic events among HIV-infected persons with atrial fibrillation.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2017 Sep 1;76(1):90-97.
- ⁶⁴ Schechter ME, Andrade BB, He T et al. *Inflammatory monocytes expressing tissue factor drive HIV and HIV coagulopathy.* Sci Transl Med. 2017 Aug 30;9(405).
- ⁶⁵ Saif MW, Grenber B. *HIV and thrombosis: a review.* AIDS Patient Care STDS. 2001 Jan;15(1):15-24.
- ⁶⁶ Musselwhite LW, Sheikh V, Norton TD et al. *Markers of endothelial dysfunction, coagulation and tissue fibrosis independently predict venous thromboembolism in HIV.* AIDS. 2011 Mar 27;25(6):787-795.
- ⁶⁷ Howard JFB, Rokx C, Smit C, et al. *Incidence of a first venous thrombotic event in people with HIV in the Netherlands: a retrospective cohort study.* Lancet HIV. 2019 Mar;6(3):e173-e181.
- ⁶⁸ Alvaro-Meca A, Ryan P, Micheloud D et al. *Trends in pulmonary embolism in patients infected with HIV during the combination antiretroviral therapy era in Spain: a nationwide population-based study.* Sci Rep. 2018 Aug 14;8(1):12137.
- ⁶⁹ Alvaro-Meca A, Ryan P, Martinez-Larrull E et al. *Epidemiological trends of deep venous thrombosis in HIV infected subjects (1997-2013): a nationwide population-based study in Spain.* Eur J Intern Med. 2018 Feb;48:69-74.
- ⁷⁰ Hodkinson KE, Mahlangu JN. *Deep-vein thrombosis in the era of high HIV and tuberculosis prevalence: a prospective review of its diagnosis and treatment in a quaternary centre.* S Afr Med J. 2017 Sep 22;107(10):859-863.
- ⁷¹ Vululi ST, Bugeza S, Zeridah M et al. *Prevalence of lower limb deep venous thrombosis among adult HIV positive patients attending an outpatient clinic at Mulago Hospital.* AIDS Res Ther. 2018 Jan 25;15(1):3.
- ⁷² Mampuya FK, Steinber WJ, Raubenheimer JE. *Risk factors and HIV infection among patients diagnosed with deep vein thrombosis at a regional/tertiary hospital in Kimberley, South Africa.* S Afr Fam Pract. 2018 Jan;60:107-113.
- ⁷³ Borges AH, O'Connor JL, Phillips AN et al. *Factors associated with D-dimer levels in HIV-infected individuals.* PLoS One. 2014 Mar 13;9(3):e90978.
- ⁷⁴ Mwandama CK, Andrews B, Lakhi S. *Prevalence of deep vein thrombosis and associated factors in adult medical patients admitted to the University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia.* Medical Journal of Zambia. 2016;43(4):224-30.
- ⁷⁵ Bulajic B, Welzel T, Vallabh K. *Clinical presentation and diagnostic work up of suspected pulmonary embolism in a district hospital emergency centre serving a high HIV/TB burden population.* Afr J Emerg Med. 2019 Sep;9(3):134-139.
- ⁷⁶ Goodier M. *Clinical utility of the modified Wells score in combination with the D-dimer assay in the prediction of deep venous thrombosis in a local population.* Thesis. University of the Witwatersrand, Johannesburg.
- ⁷⁷ Kanyi J, Karwa R, Pastakia SD et al. *Venous thromboembolism requiring extended anticoagulation among HIV-infected patients in a rural, resource-constrained setting in Western Kenya.* Ann Pharmacother. 2017 May;51(5):380-387.
- ⁷⁸ Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. *The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation.* Eur Heart J. 2018 Apr 21;39(16):1330-1393.
- ⁷⁹ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV.* Department of Health and Human Services. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. [Τελευταία πρόσβαση 10 Μαΐου 2020]

-
- ⁸⁰ Egan G, Hughes CA, Ackman ML. *Drug interactions between antiplatelet or novel oral anticoagulant medications and antiretroviral medications*. Ann Pharmacother. 2014 Jun;48(6):734-40.
- ⁸¹ Oliveira R, Patel RK, Taylor C et al. *Direct oral anticoagulants for the management of venous thromboembolism in patients with HIV - a single centre experience*. Br J Haematol. 2019 Sep;186(5):e148-e151.
- ⁸² Perram J, O'Dwyer E, Holloway C. *Use of dabigatran with antiretrovirals*. HIV Med. 2019 May;20(5):344-346.
- ⁸³ George JM, Kuriakose SS, Monroe A et al. *Utilization of Direct Oral anticoagulants in people with HIV: Observational Data from the DC Cohort*. Clin Infect Dis. 2020 Mar 17. [Epub ahead of print].
- ⁸⁴ World Health Organization. The cost of inaction: COVID-19-related service disruptions could cause hundreds of thousands of extra deaths from HIV. <https://www.who.int/news-room/detail/11-05-2020-the-cost-of-inaction-covid-19-related-service-disruptions-could-cause-hundreds-of-thousands-of-extra-deaths-from-hiv>. [Τελευταία πρόσβαση στις 15 Μαΐου 2020].