Přehledový článek | Review article

HIV jako rizikový faktor ischemické choroby srdeční a akutního koronárního syndromu

(HIV as a risk factor of coronary artery disease and of acute coronary syndrome)

Petra Kupková, Marcel Heczko, Vladimír Kaučák, Radim Kryza

Oddělení kardiologie, Městská nemocnice Ostrava, Ostrava, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 4. 8. 2016

Přijat: 20. 12. 2016

Dostupný online: 8. 2. 2017

Klíčová slova:

HIV

Etiologie

Ischemická choroba srdeční

Rizikové faktory

Keywords:

Coronary artery disease

Etiology

HIV

Risk factors

SOUHRN

Počet HIV pozitivních pacientů jak v rozvojových, tak ve vyspělých zemích neustále narůstá. Kromě známých komplikací HIV onemocnění, jako je např. rozvoj AIDS, existuje řada dalších potenciálně letálních komplikací, z nichž jedna je dána působením infekce HIV na koronární řečiště. U HIV pozitivních pacientů často dochází k rozvoji ischemické choroby srdeční již v mladém věku, a akutní infarkt myokardu tak nemusí být často správně diagnostikován, protože symptomy i průběh bývají obvykle atypické. Tento článek shrnuje nejnovější data o vztahu mezi HIV infekcí a koronárním onemocněním a demonstruje je na dvou kasuistikách.

© 2016, ČKS. Published by Elsevier sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

The number of HIV positive patients in the developed countries is ever growing. Apart from the obvious implications of HIV such as AIDS development, other potentially lethal complications may arise, one of which is the effect of HIV affliction on the coronary system. HIV patients may develop coronary artery disease at a very young age and the myocardial infarction in these patients can be hard to correctly diagnose at the beginning due to the often confusing clinical picture. This paper summarizes the current knowledge on the association between HIV and coronary artery disease and illustrates it on two case reports.

Úvod

HIV je celosvětově rozšířené onemocnění a počet nakažených pacientů neustále narůstá. Světová zdravotnická organizace evidovala v roce 2013 35 milionů nemocných, z nichž více než jeden milion pacientů umírá ročně na onemocnění asociované s HIV infekcí [1].

Také v České republice se zvyšuje počet HIV pozitivních pacientů. Dle údajů Národní referenční laboratoře pro HIV/AIDS při Státním zdravotním ústavu v Praze bylo ke dni 30. 4. 2016 evidováno 2 738 HIV pozitivních pacientů (2 331 mužů, 407 žen), z těchto pacientů již u 475 osob (384 mužů, 91 žen) propuklo onemocnění AIDS a 241 osob zemřelo (195 mužů, 46 žen). V roce 2015 bylo diagnostikováno celkem 266 nových případů HIV infekce (248 mužů a 18 žen), což je nejvyšší počet za posledních 20 let. Dá se však předpokládat, že toto číslo bude v roce 2016 překonáno, neboť již za první čtyři měsíce tohoto roku bylo zjištěno 118 nových případů [2].

Dostupná data uvádějí, že onemocnění koronárních tepen patří mezi hlavní příčiny mortality u pacientů nakažených virem HIV. Ve Francii je to čtvrtá nejčastější příčina úmrtí u HIV pozitivních pacientů, ve Spojených státech amerických je dokonce na třetím místě. Zavedení antiretrovirové terapie v rozvojových zemích v 90. letech výrazně prodloužilo očekávanou délku života u HIV pozitivních pacientů, což vede k tomu, že příčiny úmrtí těchto pacientů jsou stejné jako u obecné populace [3].

Patofyziologie aterosklerózy je u těchto pacientů komplexní. Kromě tradičních rizikových faktorů (věk, pozitivní rodinná anamnéza, hyperlipidemie, hypertenze, kouření) se na aterogenezi podílejí i další faktory, jako je přímé poškození endotelu viremií, chronický zánět při dlouhodobé aktivitě imunitního systému a zřejmě také přímý vliv antiretrovirové terapie [4].

Incidence tradičních rizikových faktorů, uvedených výše, je významně vyšší u HIV pozitivních pacientů. Triant a spol. ve své kohortové studii porovnávali výskyt akutního infarktu myokardu a rizikových faktorů ischemické choroby srdeční mezi skupinou HIV pozitivních (3 851) a HIV negativních (1 044 589) pacientů. Akutní infarkt myokardu byl potvrzen u 189 (4,9 %) HIV pozitivních a 26 142 (2,5 %) HIV negativních pacientů. Signifikantně vyšší výskyt hypertenze (21,2 % vs. 15,9 %), diabetu (11,5 % vs. 6,6 %) a dyslipidemie (23,3 % vs. 17,6%) byl pozorován u HIV pozitivní skupiny ve srovnání s HIV negativní skupinou. Přestože je zřejmé, že tradiční rizikové faktory hrají významnou roli v rozvoji aterosklerózy, rozdíl nebyl natolik výrazný, aby vysvětloval téměř dvojnásobně vyšší výskyt akutního koronárního syndromu, což vede k předpokladu, že specifické rizikové faktory spojené s HIV onemocněním signifikantně přispívají k akceleraci aterosklerózy u těchto pacientů [5].

V roce 1999 Russell Ross jako první prokázal, že ateroskleróza je zánětlivé onemocnění [6].

Nedávné studie potvrzují, že aterosklerotický proces je charakterizován dlouhodobě probíhajícím zánětem, který poškozuje endotel koronárních arterií. Zánět v cévních stěnách hraje zásadní roli v iniciaci, progresi a konečné fázi aterosklerózy – destabilizaci a ruptuře aterosklerotických plátů [7].

Tyto výsledky vedly vědce ke studiu vztahů mezi aterogenezi a biomarkery zánětů – především proteiny akutní fáze (např. C-reaktivní protein [CRP]) nebo cytokiny, a jejich využití ke stratifikaci kardiovaskulárního rizika. Jako nejlepší ukazatel se jeví CRP, protože nevykazuje diurnální variabilitu, je dlouhodobě stabilní v krvi a jeho vyšetření je dostupné a finančně nenáročné. Řada rozsáhlých prospektivních studií prokázala, že CRP je silný, nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění (KVO) [8,9].

Lau a spol. sledovali ve své studii s 513 pacienty souvislost mezi koncentrací CRP u HIV pozitivních pacientů a progresí onemocnění do stadia AIDS. Prokázali, že progresie byla rychlejší u pacientů, kteří měli vyšší koncentraci CRP po celou dobu sledování. Taktéž bylo prokázáno, že koncentrace CRP korelovala s počtem CD4-pozitivních lymfocytů (CD4⁺) lymfocytů a koncentrací HIV RNA. V průběhu sledování se hodnota CRP u HIV pozitivních pacientů postupně zvyšovala, což může být spojeno s vyšším rizikem kardiovaskulárních onemocnění [10].

Dobře známá je také souvislost mezi onemocněním HIV a dysfunkcí imunitního systému. Virem HIV jsou napadeny predominantně CD4⁺ lymfocyty, jejichž počet s progresí onemocnění výrazně klesá. Lichtenstein a spol. v roce 2010 prokázali vztah mezi počtem CD4⁺ lymfocytů a výskytem kardiovaskulárních příhod. Ve studii s 2 005 pacienty, z nichž u 148 pacientů došlo ke kardiovaskulární příhodě, byl nižší počet CD4⁺ lymfocytů než 500 buněk/mm³. *Snížený počet CD4(+) lymfocytů je tedy nezávislý rizikový faktor pro výskyt kardiovaskulární příhody [11].*

Další studie se zabývají možnou souvislostí mezi rizikem vzniku akutního IM a užíváním antiretrovirové terapie, výsledky však dosud nejsou jednoznačné. Studie SMART (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy) s 5 472 randomizovanými HIV pozitivními pacienty, kteří měli vyšší počet CD4⁺ lymfocytů než 350 buněk/mm³ a užívali antiretrovirovou terapii, srovnávala kontinuální a intermitentní užívání léčby a její vliv na koncentraci CD4⁺ lymfocytů. Výsledky ukázaly, že riziko kardiovaskulární příhody bylo vyšší u pacientů užívajících intermitentně terapii než u těch, kteří užívali medikaci pravidelně. Přestože na jedné straně se zdá, že antiretrovirová terapie zvyšuje riziko KVO, na straně druhé bylo prokázáno, že neužívání antiretrovirové terapie představuje taktéž rizikový faktor akutního koronárního syndromu u HIV pacientů [12].

Z výše uvedených dat vyplývá, že HIV onemocnění je asociováno s vyšším výskytem kardiovaskulárních příhod, především u mladších pacientů. Currier a spol. srovnávali incidenci KVO u 28 513 HIV pozitivních pacientů s 3 083 209 HIV negativních pacientů (užitím dat z California Medicaid) a zjistili, že incidence KVO mezi mladými muži (mladšími 34 let) a mladými ženami (mladšími 44 let) je signifikantně vyšší mezi HIV pozitivními pacienty než v kontrolní skupině [13].

Lang a spol. porovnávali výskyt akutního infarktu myokardu u HIV pozitivních pacientů a obecné populace [14]. Úmrtnost – standardizovaná na věk a pohlaví – je odhadována na 1,5 obecně, nicméně byla vyšší u žen (2,7) než u mužů (1,4). Podobné výsledky byly pozorovány u seвероamerické populace [5].

Dále za povšimnutí stojí především mladý věk pacientů, u kterých byl akutní IM diagnostikován. Ve dvou

francouzských studiích byl medián výskytu první epizody akutního koronárního syndromu (AKS) kolem 48 let, což potvrzuje teorii, že HIV infekce výrazně akceleruje rozvoj koronární aterosklerózy u nakažené populace než u běžné mladší populace [14,15].

Typický HIV pozitivní pacient, u kterého se rozvine akutní koronární syndrom, je muž ve věku kolem 40 let, což je také dokumentováno v následujících kasuistikách. Perrelo a spol. srovnávali symptomy a krátkodobou prognózu u HIV pozitivních pacientů se skupinou HIV negativních. Studijní skupina obsahovala 627 pacientů, z nichž 44 (7 %) bylo HIV pozitivních. Jednalo se nejčastěji o mladé muže s vyšší prevalencí rizikových faktorů KVO [15], kteří byli ošetřeni na urgentních příjmech obvykle s nespecifickými obtížemi, dušnost (2 % vs. 15 %, $p < 0,05$) či bolesti na hrudi (34 % vs. 82 %, $p < 0,001$) se u nich objevovaly méně často než u HIV negativních pacientů. Nejčastější formou AKS byl u těchto pacientů infarkt myokardu s elevací úseku ST (59 % vs. 24 %), zatímco u HIV negativních pacientů to byl predominantně infarkt myokardu bez elevací úseku ST (23 % vs. 38 %) či nestabilní angina pectoris (18 % vs. 38 %). Následný průběh a prognóza byly v obou skupinách stejné. Závěrem bylo prokázáno, že HIV pozitivní pacienti, kteří prodělali AKS, byli mladší, měli méně symptomů, nicméně krátkodobá prognóza byla stejná jako u obecné populace [16]. Koronarografické nálezy jsou značně variabilní, některé studie ukazují vyšší výskyt onemocnění jedné tepny [15], jiné pak vyšší prevalenci onemocnění dvou a více tepen [17]. Skóre TIMI je signifikantně nižší u HIV pozitivních pacientů než u obecné populace [18]. Vedení léčby je shodné u obou skupin pacientů – perkutánní koronární intervence (PCI) se stentingem či bez stentingu, případně aortokoronárním bypassesem (CABG) jsou metody účinné, bezpečné, s dobrým výsledkem u této skupiny pacientů [12]. Nicméně u HIV pozitivní skupiny dochází k daleko vyššímu výskytu recidivy AKS s nutností urgentní PCI v průběhu prvního roku po infarktu myokardu než u skupiny negativních pacientů, ať už na podkladě restenózy, či trombózy ve stentu [19]. Ve studii Hsueho a spol. byla zjištěna restenóza jako příčina reinfarktu u 15 z 29 HIV pozitivních pacientů, zatímco pouze u 3 z 21 HIV negativních pacientů [18].

Abychom demonstrovali výše zmíněné údaje v klinické praxi a pro lepší představivost čtenářů bychom rádi popsali dva případy HIV pozitivních pacientů, kteří byli přijati s akutním koronárním syndromem v Kardiocentru Městské nemocnice Ostrava v letech 2005 a 2016.

První kasuistika

Třiatřicetiletý HIV pozitivní muž, kuřák, bez jiných známých rizikových faktorů KVO, byl přijat na naše oddělení s atypickými bolestmi na hrudi. Pacient byl léčen antiretrovirovou terapií (inhibitory HIV proteázy, lamivudin/zidovudin). Fyzikální vyšetření bylo fyziologické, na EKG sinusový rytmus s inkompletní blokádou pravého Tawarova raménka (RBBB), úsek ST bez signifikantních ischemických změn. Při laboratorním vyšetření byla zaznamenána mírná hyperlipidemie, lehce zvýšené hodnoty troponinu I, koncentrace D-dimerů nebyly analyzovány. Vzhledem k EKG, fyzikálnímu

vyšetření a laboratorním výsledkům bylo vysloveno primární podezření na plicní embolii, která se však na CT angiografii nepotvrdila. Pacient byl přijat na kardiologii. Při kontrolním laboratorním vyšetření (po osmi hodinách) byla zaznamenána typická dynamika troponinu I, echokardiograficky byla zjištěna dobrá funkce obou komor s poruchou kinetiky anteroapikálně, následně byl pacient katetrizován s nálezem 80% stenózy proximálního ramus interventricularis anterior (RIA), který byl ošetřen implantací stentu. Sedmdesátiprocentní stenóza na arteria coronaria dextra (ACD) byla ošetřena elektivně v druhé době PCI se stentem. U hraničních stenóz na ramus diagonalis (RD) a středním RIA byl zvolen konzervativní postup. Jeden rok od infarktu byl pacient asymptomatický, bez anginy pectoris, nadále dispenzarizován v kardiologické ambulanci Městské nemocnice Ostrava (MNO).

Druhá kasuistika

Osmadvacetiletý muž, s nedávno diagnostikovaným HIV onemocněním, léčen antiretrovirovou terapií (kombinace lamivudin/zidovudin a lopinavir/ritonavir), bez dalších rizikových faktorů KVO kromě mírné hyperlipidemie, byl přijat na kardiologické oddělení pro bolesti na hrudi. Při laboratorním vyšetření byly opakovaně zjištěny lehce zvýšené hodnoty troponinu I, bez typické dynamiky svědčící pro AKS a negativní zánětlivé parametry. EKG i echokardiografie byly provedeny s normálními nálezy (dobrá funkce levé komory [LK], bez asyngií), telemetricky bez záchyty arytmií. Pacient byl propuštěn s diagnózou suspektní myokarditida, nicméně po sedmi dnech byl pacient znovu hospitalizován pro recidivu bolesti na hrudi. Na EKG byly nově zaznamenány elevace úseku ST nad přední stěnou, u pacienta byla indikována urgentní koronarografie, bifurkační léze RD1-RIA byla ošetřena primární perkutánní koronární intervencí s implantací stentu. Na kontrolním EKG se vyvinuly kmity Q na přední stěně, v laboratorním vyšetření pak byla zjištěna typická dynamika troponinu I potvrzující diagnózu infarktu myokardu. Echokardiograficky byla zjištěna středně významná systolická dysfunkce LK s ejekční frakcí (EF) 40 %. O šest měsíců později byl pacient bez obtíží, echokardiograficky se mírně zlepšila EFLK na 45–50 % s mírnou poruchou kinetiky apikolaterálně. Deset let po srdeční příhodě je pacient nadále sledován v kardiologické ambulanci MNO, stále bez kardiálních obtíží, dle poslední echokardiografie nadále trvá mírná systolická dysfunkce LK s EF 45 %.

Diskuse

U obou pacientů se jevil akutní koronární syndrom jako méně pravděpodobná vstupní diagnóza vzhledem k minimálnímu zvýšení koncentrace troponinu, nespecifickým EKG změnám a především v důsledku jejich nízkého věku. Jako primární diagnóza se zdála v úvodu pravděpodobnější akutní myokarditida či perimyokarditida, v prvním případě pak plicní embolie.

Je tedy důležité mít na paměti, že akutní koronární syndrom u HIV pozitivních pacientů může být relativně

asymptomatický a může být snadno přehlédnutelný během vyšetření. Tato pozorování jsou v souladu s ostatními publikovanými výsledky [16]. Přestože je onemocnění HIV celosvětově a také v České republice na vzestupu, HIV pozitivní pacienti se neobjevují často v kardiocentrech ve střední Evropě, a tudíž si ošetřující lékaři si nemusejí být plně vědomi všech zvláštností, které se mohou vyskytnout u HIV pozitivních pacientů s AKS.

U pacientů se správně stanovenou diagnózou se pak léčba ani krátkodobá prognóza neliší od HIV negativních pacientů, proto je důležité správně a včas diagnózu stanovit. Situaci může dále stěžovat fakt, že pacienti nemusejí o svém onemocnění dosud vědět, a tedy i mladý, relativně zdravý člověk, který přichází na centrální příjem pro nespecifické bolesti na hrudi, může být mladý HIV pozitivní pacient s akutním infarktem myokardu.

Závěry

Onemocnění HIV, které je celosvětově na vzestupu, je signifikantní rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění. Etiologie je multifaktoriální, kombinující jak tradiční, tak netradiční rizikové faktory, které akcelerují rozvoj koronární aterosklerózy, což vede k výskytu akutního koronárního syndromu u mladších pacientů. Pacienti popisovaní v tomto článku byli mladí a relativně asymptomatictí. Zavedení antiretrovirové terapie do každodenní praxe prodloužilo očekávanou délku života u HIV pozitivních pacientů, a dá se tedy předpokládat, že se s těmito pacienty v našich kardiocentrech budeme setkávat častěji. Je tedy důležité mít na paměti všechny zvláštnosti, které mohou být se srdečním onemocněním u HIV pozitivních pacientů spojeny.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Bez střetu zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři při přípravě této publikace postupovali v souladu s etickými standardy.

Informovaný souhlas

Od nemocných byl získán informovaný souhlas s publikací.

Literatura

- [1] WHO. Dostupný z: <http://www.who.int/gho/hiv/en/> (citován 29. 7. 2016).
- [2] SZU, Report of HIV/AIDS Occurrence and Spreading, National Institute of Public Health of the Czech Republic, May 2016.
- [3] F. Boccard, Acute coronary syndrome in HIV-infected patients. Does it differ from that in the general population?, *Archives of Cardiovascular Diseases* 103 (2010) 567–569.
- [4] A. Hakeem, S. Bhatti, M. Cilengiroglu, The spectrum of atherosclerotic coronary artery disease in HIV patients, *Current Atherosclerosis Reports* 12 (2010) 119–124.
- [5] V.A. Triant, H. Lee, C. Hadigan, et al., Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92 (2007) 2506–2512.
- [6] R. Ross, Atherosclerosis – an inflammatory disease, *New England Journal of Medicine* 340 (1999) 115–126.
- [7] M. Madjid, J.T. Willerson, Inflammatory markers in coronary heart disease, *British Medical Bulletin* 100 (2011) 23–38.
- [8] A.K. Shrivastava, H.V. Singh, A. Raizada, et al., C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease, *Egyptian Heart Journal* 67 (2015) 89–97.
- [9] M. Noursadeghi, R.F. Miller, Clinical value of C-reactive protein measurements in HIV-positive patients, *International Journal of STD & AIDS* 16 (2005) 438–441.
- [10] B. Lau, A.R. Sharrett, L.A. Kingsley, et al., C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression, *Archives of Internal Medicine* 166 (2006) 64–70.
- [11] K.A. Lichtenstein, C. Armon, K. Buchacz, et al., Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study, *Clinical Infectious Diseases* 51 (2010) 435–447.
- [12] Z. Fanari, S. Hammami, M.B. Hammami, et al., Acute coronary syndrome in HIV naive patient with low CD4 count and no other significant risk factors: case report and literature review, *Open Journal of Clinical and Medical Case Reports* 1 (2015) 1009.
- [13] J.S. Currier, A. Taylor, F. Boyd, et al., Coronary heart disease in HIV-infected individuals, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 33 (2003) 506–512.
- [14] S. Lang, M. Mary-Krause, L. Cotte, et al., Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4, *Archives of Internal Medicine* 170 (2010) 1228–1238.
- [15] F. Boccard, M. Mary-Krause, E. Teiger, et al., Acute coronary syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients: characteristics and 1 year prognosis, *European Heart Journal* 32 (2011) 41–50.
- [16] R. Perello, M. Calvo, O. Miro, et al., Clinical presentation of acute coronary syndrome in HIV infected adults: a retrospective analysis of a prospectively collected cohort, *European Journal of Internal Medicine* 22 (2011) 485–488.
- [17] R.K. Mishra, Cardiac emergencies in patients with HIV, *Emergency Medicine Clinics of North America* 28 (2010) 273–282.
- [18] P.Y. Hsue, K. Giri, S. Erickson, et al., Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection, *Circulation* 109 (2004) 316–319.
- [19] F. Boccard, E. Teiger, A. Cohen, et al., Percutaneous coronary intervention in HIV infected patients: immediate results and long term prognosis, *Heart* 92 (2006) 543–544.

Z anglického originálu online verze článku přeložila autorka.