

Cristina Popescu, Smaranda Gliga, Mihaela Ion, Victoria Aramă, Iulia Niculescu, Adriana Hristea, Roxana Petre, Ruxandra Moroti, Raluca Nastase, Raluca Mihăilescu, Mihaela Rădulescu, Mircea Chiotan, Iuliana Podea

### I. Introducere:

Odată cu introducerea terapiei HAART la pacienții cu infecție HIV s-a observat o semnificativă reducere a ratei mortalității. În contrapartidă însă, ca urmare a expunerii pe durate foarte lungi de timp la medicamente nelipsite de efecte adverse, se semnalează uneori probleme care pot influența negativ rata de supraviețuire. Principala problemă ce poate influența speranța de viață la pacientul infectat HIV este reprezentată de riscul de apariție a unor suferințe cardiace, risc crescut atât de boala în sine cât și de medicația antiretrovirală. Creșterea riscului de boală cardiovasculară secundar medicației ARV a fost descris atât la inhibitorii de protează cât și la inhibitorii nucleozidici de reverstranscriptază.(NRTI)

**II. Obiectiv:** aprecierea riscului de boală cardiovasculară la pacienții infectați cu HIV care au primit scheme terapeutice conținând lopinavir/ritonavir (L/r) și determinarea factorilor care au condus la creșterea acestuia.

**III. Metodologie:** studiu transversal, având drept criteriu de includere - pacient aflat de cel puțin 48 de săptămâni sub tratament cu L/r. Au fost luate în discuție două momente cheie de urmărire biologică: momentul inițierii terapiei cu L/r și momentul evaluării actuale.

Evaluarea actuală a constat în

- anamneză (fiind interesați de: fumat, apariția unor evenimente cardiovasculare în intervalul de timp scurs între momentu inițierii terapiei și momentul actual, antecedente heredocolaterale legate de riscul pentru boli cardiovasculare)
- examen clinic general, cu măsurarea TA, a greutății, a înălțimii, în vederea calculării indicelui de masă corporală.
- evaluare biologică – cu viză pe colesterol total, fracțiuni de colesterol, trigliceride, glicemie, amilază, lipază (după 12 ore de repaus alimentar)
- evaluare imunologică (CD4) și virusologică (HIV-RNA)
- efectuare EKG

Ulterior s-a evaluat background-ul fiecărui pacient, calculând cu cât s-a modificat nivelul colesterolului, LDL-colesterolului, HDL-colesterolului și al trigliceridelor de la momentul inițierii tratamentului antiviral și până în prezent. S-au calculat riscurile de boală cardiovasculară și de apariție a unui accident coronarian major la 5 ani și la 10 ani, utilizând scorul Framingham.

#### IV. Rezultate:

Au fost analizați 37 de pacienți monitorizați în secția Adulți 3 a INBI Matei Balș București.

A. Lotul astfel format are următoarele caracteristici :

- sex ratio M:F – 1,84,
- vârsta medie 38 ani (18-68 ani)
- vechimea diagnosticului de infecție HIV – 4,83 ani,
- durata medie a tratamentului cu L/r – 4,1 ani (1an-9 ani). 20 dintre pacienți se aflau la prima schemă de tratament (54,05%), 13 pacienți la a II-a schemă de tratament (35,13%) și 4 pacienți la a III-a schemă de tratament (10,81%).

#### B. Eficacitatea tratamentului

În ceea ce privește eficacitatea tratamentului: 94,59% dintre pacienți aveau viremie nedetectabilă, 5,4% viremie detectabilă, sub 5000 copii/ml, cu test de rezistență în lucru (2 pacienți aflați de 7 ani pe schema terapeutică actuală, unul cu CD4 peste 500/mmc, altul cu CD4 302/mmc). Din punct de vedere al valorii CD4- 62,16% aveau CD4 peste 500/mmc, 13,51% CD4 între 350-500/mmc și 24,32%, CD4 sub 350/mmc.

#### C. Scheme terapeutice

Toti pacienții aveau asociați la L/r, NRTI:

- 72,97% AZT + 3TC,
- 16,21% d4T + 3TC,
- 5,4% d4T+ddl,
- 2,7% ABC + 3TC,
- 2,7% ABC +ddl.

#### D. Variațiile colesterolului total

Interval
----------

**Momentul inițierii L/r**

**Momentul evaluării**

**Nr. Pacienți**

%

**Nr pacienți**

%

**Durata expunerii la L/r**

23

62,16%

14

37,83%

3,5 ani

200-225mg/dl

6

16,21%

6

16,21%

4,33 ani

225-250mg/dl

6

16,21%

8

21,62%

4,75 ani

> 250mg/dl

2

5,4%

9

24,32%

4,22 ani

62,16% din pacienți aveau la inițierea L/r colesterol total (CT) sub 200mg/dl; doar 37,83% dintre pacienți aveau în prezent CT sub 200mg/dl. (p- 0,001). 5,4% aveau la inițierea tratamentului CT peste 250mg/dl (între 250-316mg/dl) în timp ce 24,32% dintre acestia aveau la momentul evaluării CT peste 250mg/dl. (între 250 – 340mg/dl).

S-a încercat corelarea creșterii de CT cu durata tratamentului cu L/r; se observă că pacienții cu CT sub 200mg/dl au fost expuși semnificativ mai puțin timp la L/r față de cei cu CT mai mare de 200mg/dl.

**Variația colesterolului total**

**Nr pacienți**

%

scădere față de inițiere

8

21,62%

+ 1-30mg/dl

15

40,54%

+ 31-60mg/dl

6

16,21%

>61mg/dl

8

21,62%

Per ansamblul lotului s-a calculat o creștere medie a CT de 34,62mg/dl. (cu o variație între -65 și + 182mg/dl). Se observă că la majoritatea pacienților la care s-au observat creșteri ale valorii CT, acestea au fost ușoare, cu maxim 30 mg/dl. Doar la 21% dintre pacienți s-au înregistrat modificări față de baseline cu peste 60mg/dl.

#### E. Variațiile LDL colesterolului

**Interval**

**Momentul inițierii L/r**

**Momentul evaluării**

**Nr. Pacienți**

%

**Nr pacienți**

%

**Durata expunerii la L/r**

19

51,35%

15

40,54%

3,8 ani

101-150mg/dl



15

40,54%

14

37,83%

4,28 ani

>151mg/dl

3

8,1%

8

21,62%

4,12 ani

Deși valoarea normală a LDL colesterol (LDL-C) are drept limită superioară 150 mg/dl, se consideră că valoarea prag ideală pentru evitarea unor riscuri cardiovasculare este de 100mg/dl. După cum se poate observa din tabel ca urmare a tratamentului antiviral, scade proporția de pacienți cu valoare a LDL-C sub 100mg/dl (51,35% vs 40,54%), însă fără semnificație statistică. În ceea ce privește proporția de pacienți cu LDL-C peste limita superioară a normalului crește de la 8,1% la 21,62% între momentul inițierii tratamentului și momentul evaluării actuale. (  $p=0,19$  ).

Încercând a corela valoarea LDL-C la momentul evaluării cu durata expunerii la L/r nu se semnalează diferențe semnificative statistic.

**Variația LDL-C**

**Nr pacienți**

%

scădere față de inițiere

12

32,43%

+ 1-20mg/dl

8

21,62%

+ 21-40mg/dl

8

21,62%

>41mg/dl

9

24,32%

Creșterea medie a LDL-C per ansamblul lotului a fost de 18,51mg/dl ( cu o variație între – 54 și + 110mg/dl). La o treime din pacienți a scăzut LDL-C, 43% dintre pacienți au avut creșteri moderate iar aproape un sfert dintre pacienți au înregistrat creșteri importante.

#### F. Variațiile HDL- colesterolului

HDL colesterol este acea fracțiune de colesterol cu efect protectiv în aterogeneză, îngrijorătoare fiind scăderea acestuia. După cum se poate observa din tabelul de mai jos, atât la momentul inițierii cât și la momentul evaluării, peste 75% din pacienți aveau valori normale ale HDL-C. Semnificativ mai mulți pacienți au înregistrat valori „liniștitoare” ale HDL-C la momentul evaluării față de momentul inițierii L/r.

Interval

Momentul inițierii L/r

Momentul evaluării

Nr. Pacienți

%

Nr pacienți

%

>50 mg/dl

9

24,32%

18

48,64%

35-50 mg/dl

19

51,35%

11

29,72%

9

24,32%

8

21,62%

Variația HDL-C

Nr pacienți

%

creștere cu >10mg/dl

14

37,83%

crestere cu 1-10mg%

10

27,02%

scădere cu 1-10mg/dl

9

24,32%

scădere cu > 10mg/dl

4

10,81%

Per ansamlul lotului s-a semnalat o ameliorare a valorii HDL-C cu 6,48mg/dl (variație între -20 și + 32mg/dl). Doar la 4 pacienți s-au semnalat scăderi importante ale valorii HDL-C față de inițierea tratamentului.

#### G. Variațiile trigliceridelor

**Interval**

**Momentul inițierii L/r**

**Momentul evaluării**

**Nr. Pacienți**

%

**Nr pacienți**

%

**Durata expunerii la L/r**

5

13,51%

4

10,81%

4,25 ani

101-150 mg/dl



9

24,32%

8

21,62%

4,11 ani

151-250 mg/dl

14

37,83%

12

32,43%

3,5 ani

>250 mg/dl

9

24,32

13

35,13%

6,6 ani

62,15% din pacienți aveau trigliceride (TG) peste 150mg/dl la momentul inițierii față de 67,56% TG peste 150mg/dl la momentul evaluării (p=0,89). Analizarea creșterii valorii trigliceridelor în raport cu durata expunerii la L/r capătă semnificație statistică doar la valori de peste 250mg/dl (6,6 ani, vs 3,95 ani la pacienții cu valori de sub 250mg/dl).

**Variația TG**

**Nr pacienți**

**%**

scădere TG

10

27,02%

+ 1-50mg%

11

29,72%

+ 51-100mg/dl

4

10,81%

+ 101-150 mg/dl

4

10,81%

+ >151 mg/dl

8

21,62%

Per ansamblul lotului se constată o creștere a valorii medii a TG cu 66,03mg/dl (variație între -80 și + 350mg/dl). Peste 30% din pacienți au înregistrat creșteri importante ale trigliceridelor ca urmare a expunerii la medicația antiretrovirală.

H. Aprecierea riscurilor de boală cardiacă cu ajutorul scorurilor Framingham

**Grad de risc**

**Risc cardiovascular la 5 ani**  
(între

**Risc cardiovascular la 10 ani**  
(între

Nr pacienti/ %

Durata expunerii

Nr pacienti /%

Durata expunerii

18 (48,64%)

4,38 ani

12 (32,43%)

4,25 ani

1-5%

13 (35,13%)

3,53 ani

14 (37,83%)

3,78 ani

5-10%

1 (2,7%)

3 ani

6 (16,21%)

3,5 ani

10-15%

4 (10,81%)

5,75 ani

1 (2,7%)

3 ani

15-30%

-

4 (10,81%)

5,75 ani

Riscul de boală cardiovasculară la 5 ani, respectiv 10 ani, apreciat prin utilizarea scorurilor Framingham este sub 5% la majoritatea pacienților. Aparent, valoarea acestora nu se corelează cu durata expunerii la medicația ARV, însă rezultatele pot fi falsificate de numărul mic de cazuri analizate.

**Grad de risc**

**Risc de infarct miocardic la 5 ani**  
(între

**Risc de infarct miocardic la 10 ani**  
(între

Nr pacienti/ %

Durata expunerii

Nr pacienti /%

Durata expunerii

29 (78,37%)

3,44 ani

23 (62,16%)

4,21 ani

1-5%



7 (18,91%)

5 ani

7 (18,91%)

4,28 ani

5-10%

1 (2,7%)

2 ani

3 (8,1%)

5,33 ani

10-15%

-

2 (5,4%)

4 ani

15-30%

-

-

-

Riscul de infarct miocardic la 5 ani este sub 10% la toți pacienții analizați. Riscul de infarct miocardic la 10 ani a înregistrat valori peste 10% la doar doi pacienți respectiv 10 ani, apreciat cu ajutorul scorurilor Framingham este sub 10% la peste 90% dintre pacienți. Nu se pot face corelații între riscul de infarct miocardic și durata expunerii la ARV din cauza numărului mic de cazuri.

Trebuie menționat faptul că niciun pacient nu este diabetic și niciun pacient nu a avut niciun eveniment cardiac major pe durata monitorizării. Doar 4 pacienți au înregistrat valori tensionale peste 140mmHg. 6 pacienți sunt fumători.

## V. Concluzii

1. Utilizarea L/r la pacienții cu infecție HIV determină creșteri ușoare ale valorilor colesterolului total, LDL-colesterolului și trigliceridelor.

2. Creșterea valorilor colesterolului total peste 200mg/dl și creșterea trigliceridelor peste 250mg/dl se corelează cu durata expunerii la L/r.

3. L/r nu pare să contribuie decisiv la creșterea riscului de boală cardiovasculară în general și de infarct de miocard în special în condițiile în care se utilizează scorul Framingham.