

УДК 616.98:578.828ВІЛ-036.12-085:616.1

Х.І. Возна

ВПЛИВ ВИСОКОАКТИВНОЇ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Наведені сучасні дані щодо ризику серцево-судинних захворювань серед ВІЛ-інфікованих хворих, які перебувають на безперервній та інтермітуючій високоактивній антиретровірусній терапії. Особлива

увага приділена питанню вивчення патофізіологічних механізмів розвитку таких ускладнень.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція/СНІД, серцево-судинна система, антиретровірусна терапія.

Коли у 80-90-х роках минулого століття вірус імунодефіциту людини (ВІЛ-1) розпочав свою тріумфальну ходу по планеті, заражаючи та вбиваючи мільйони людей, здавалось, що у простій формулі “інфекція – хвороба – смерть” немає альтернативи [1]. Медіана виживання після зараження ВІЛ складала близько 10 років, а після постановки діагнозу СНІД – приблизно від двох до чотирьох років [26]. Поява антиретровірусної терапії у 1987-90-х роках була пов’язана з великими надіями та першими скромними успіхами нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) – зальцитабіном, диданозином і ставудином [2].

Згодом була запропонована двокомпонентна схема [2], а з 1996 р., коли для лікування хворих на ВІЛ-інфекцію почали призначати ще й інгібітори протеази, започаткувалася епоха високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ).

Зазначена комбінована терапія дозволила різко скоротити захворюваність і смертність ВІЛ-інфікованих. Адже пацієнти, які розпочали антиретровірусну терапію, коли кількість CD4+ складала 201-350 клітин/мм³, мали рівень смертності 15,4 на 1000 людино-років порівняно з 56,4 на 1000 людино-років осіб, які такої терапії не отримували [26].

ВААРТ дозволяє інфікованим людям вести майже нормальний спосіб життя, принаймні у країнах, де ВІЛ-позитивні особи мають повний доступ до зазначених ліків. Антиретровірусні препарати (АРВ-препарати), що нині використовуються в клініці, дозволяють добитися і підтримати в пацієнтів практично повну супресію вірусу навіть у разі його високої медикаментозної стійкості, відновити функцію імунної системи, знизити частоту захворюваності та смертності, пов’язаних з ВІЛ-інфекцією. СНІД-асоційовані інфекції та злоякісні новоутворення зараз є досить рідкісною подією у пацієнтів, які перебувають на ВААРТ [1, 35].

Досягнення у профілактиці та лікуванні ВІЛ-інфекції сприяли збільшенню середньої тривалості життя пацієнтів, внаслідок чого серед таких хворих зросла кількість різноманітних ускладнень, асоційованих не з ВІЛ-інфекцією, а з віком (серцево-судинні захворювання (ССЗ), хвороби нирок, печінки, пухлини, що не пов’язані зі

СНІДом) [17, 28, 42]. Ризик появи таких захворювань зріс в 1,5-2 рази [24].

Одночасно з початком застосування комбінованої антиретровірусної терапії з’явилися повідомлення про реєстрацію несприятливих подій серед ВІЛ-інфікованих, які перебувають на ВААРТ, зокрема метаболічних ускладнень.

Метаболічні порушення у ВІЛ-інфікованих хворих, які перебувають на ВААРТ. Інгібітори протеаз (ІП) блокують каталітичну ділянку протеази ВІЛ-1. Ця ділянка гомологічна з частинами двох людських білків, які регулюють ліпідний обмін: цитоплазматичним ретинолзв’язуючим білком I (CRABP-1) та рецептором ліпопротеїдів низької щільності (LRP). Є гіпотеза, хоча й без значної експериментальної підтримки, що така гомологічність дозволяє ІП втручатися в роботу цих білків та спричиняти метаболічні й соматичні зміни (дисліпідемію, резистентність до інсуліну, підвищений рівень С-пептиду та ліподистрофію). Є також докази того, що ІП безпосередньо перешкоджають поглинанню глюкози інсулін-чутливими тканинами, такими, як жирова та м’язова, шляхом селективного пригнічення переносника глюкози GLUT4 [2].

Підтвердженням цих даних є те, що використання ритонавіру окремо або в поєднанні з деякими іншими інгібіторами протеази, такими, як індинавір або лопінавір, за даними літератури, пов’язане зі змінами ліпідного профілю сироватки крові (зменшення кількості ліпопротеїдів високої щільності і збільшення ліпопротеїдів низької щільності, загального холестерину, тригліцеридів). Крім того, застосування цих препаратів сприяє змінам у розподілі жирових відкладень, таких, як втрата жирового шару під шкірою на руках, ногах, щоках, зменшення сідниць, накопичення внутрішньочеревного жиру. Таке центральне ожиріння є ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, включаючи інфаркт міокарда (ІМ) [18, 22]. Використання деяких із цих агентів пов’язане й зі збільшенням резистентності до інсуліну [18, 33]. ІП також порушують функцію ендотелію та стимулюють формування атерогенних бляшок [31].

Аналогічні метаболічні ускладнення були виявлені при використанні АРВ-препаратів ін-

ших груп. Показано, що використання нуклеозидного інгібітора зворотної транскриптази – аналога тимідину, зокрема ставудину, призводить до зростання рівня тригліцеридів у сироватці крові, сприяє розвитку резистентності до інсуліну та підшкірної жирової атрофії (яка, в свою чергу, також пов'язана з резистентністю до інсуліну) [39]. Проатерогенні зміни ліпідного профілю сироватки крові спостерігаються і при використанні нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, особливо ефавіренца [12].

Варто зазначити, що інгібітори протеаз першого покоління (такі, як індинавір, лопінавір) порівняно з препаратами другого покоління (атазанавір, дарунавір) спричиняють значно більші метаболічні порушення [34], тоді як нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ефавіренц) – більше зростання рівнів загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності порівняно з новими інгібіторами протеаз [9].

Антиретровірусна терапія та ризик ішемічної хвороби серця. Група американських вчених провела обсерваційне дослідження серед ВІЛ-позитивних учасників Kaiser Permanente Medical Care Program в Північній Каліфорнії до та після використання ІІІ, а також до та після будь-якої антиретровірусної терапії [26]. Дані цього дослідження продемонстрували статистично значущий зв'язок між частотою випадків ішемічної хвороби серця, відповідно, госпіталізації з цього приводу, та впливом ІІІ (з поправкою на вік після двох років терапії показник склав 1,17). Відносний ризик розвитку ІМ, однак, був незначним.

Аналіз історій хвороб 18 603 ВІЛ-інфікованих хворих, які перебували на антиретровірусній терапії протягом 3,49 року, показав тільки незначне збільшення ризику ІМ серед пацієнтів, які отримували інгібітори протеаз [13]. Тоді як у когорті 5 672 амбулаторних хворих з ВІЛ-1, які спостерігалися в дев'яти клініках СНІДу США, у період з січня 1993 року і до січня 2002 року, частота ІМ значно збільшилася після запровадження ІІІ у 1996 р. Ризик ІМ після впливу ІІІ склав 7,1 у некоректованій моделі і 6,5 з поправкою на куріння, стать, вік, цукровий діабет, гіперліпідемію та гіпертонію [13, 26].

Ретроспективний аналіз клінічного перебігу ВІЛ-інфекції у чоловіків, які перебували на обліку в центрах СНІДу у Франції, показав, що вплив ІІІ був пов'язаний з вищим ризиком розвитку ІМ (відносний ризик 2,56). Стандартизований коефіцієнт захворюваності ВІЛ-інфікованих чоловіків, які перебували на антиретровірусній терапії з включенням інгібіторів протеаз менш ніж 18 міс., відносно до французького чоловічого населення, склав 0,8; для пацієнтів, які перебували на терапії протягом 18-29 міс. – 1,5 та зріс до показника 2,9 у ВІЛ-позитивних чоловіків, які лікувалися протягом більш ніж 30 міс. Ці результати демонструють наслідковий зв'язок між тривалістю впливу ІІІ та виникненням ІМ [13, 26].

Під час 16-ої Конференції з ретровірусів і опортуністичних інфекцій (CROI, 2009) було представлено декілька досліджень про ризики серцево-судинних захворювань серед людей із ВІЛ.

Французьке дослідження ANRS Co4 [15], представлене ученими з Університету П'єра і Марі Кюрі в Парижі, проаналізувало історії хвороб 11 000 людей, що живуть з ВІЛ. У 289 пацієнтів був інфаркт міокарда з 2000 по 2006 р. Цих пацієнтів порівнювали з тими людьми, які були тієї ж статі й віку, але в яких не було серцевих нападів. Передусім нападам сприяли традиційні фактори ризику – обтяжений сімейний анамнез, куріння, високий кров'яний тиск і рівень ліпідів у крові. Проте вчені також виявили, що одним з незалежних факторів ризику був прийом препаратів з класу інгібіторів протеази. Статистично вагомо ризик зростав лише при прийомі лопінавіру/ритонавіру (калетри) (ризик нападу вище на 38 % у рік) і фосампренавіру (лексиви) або ампренавіру (агенерази) (ризик у рік вище на 55 %).

Інше дослідження D:A:D [6] показало, що прийом калетри або криксивану (індинавіру) пов'язаний із вищим ризиком для серця. За кожен рік прийому криксивану ризик серцевого нападу зростав на 12 %, а за кожен рік прийому калетри ризик зростав на 13 %. При цьому препарати з інших класів – такі, як невірапін (вірамуно) або ефавіренц (стокрин, сустива, атрипла) не підвищували ризику серцевого нападу. Важливо відзначити, що це відносний, а не абсолютний ризик. Останній становить менше 0,4 %. Обидва зазначені дослідження показали, що препарат абакавір (зіаген, тризивір) підвищує ризик серцевих нападів. Інше дослідження (STEAL) [47], проведене вченими з Університету Нового Південного Уельсу (Австралія), показало, що в пацієнтів, які приймають абакавір, у середньому вищий ризик серцевих проблем. Навіть якщо ВІЛ-інфіковані хворі лише розпочали лікуватися абакавіром цього року, то їх відносний ризик ІМ зростає у два рази. Серед людей, які приймали цей препарат у минулому менше року, ризик нападів був трохи вищий. Проте при прийомі абакавіру більше року ризик переставав зростати. Інші препарати того ж класу не підвищували ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій.

Потрібно підкреслити, що хоча відносний ризик від прийому абакавіру здається великим, абсолютний ризик невисокий. Майже у всіх випадках, коли в пацієнта, який приймав абакавір, був серцевий напад, у нього також виявляли інші фактори ризику. Для молодих ВІЛ-інфікованих некурців із нормальним кров'яним тиском і нормальним рівнем ліпідів у крові такий ризик – дуже малий. Найчастіше серцеві напади виникали в людей старшого віку (ризик подвоювався кожні 10 років) і в курців.

Ще одне велике мультикогортне D:A:D дослідження показало зв'язок між використанням

нуклеозидного інгібітора зворотної транскриптази абакавіру та підвищенням частоти інфаркту міокарда (про що свідчив високий рівень ризику ІМ згідно з оцінкою Framingham) серед ВІЛ-інфікованих осіб з вже існуючими ризиками серцево-судинних захворювань [44]. Аналіз даних SMART дослідження [30] та результати іншого ретроспективного датського дослідження [3] підтвердили ці висновки.

Відомості інших довгострокових клінічних досліджень про такий взаємозв'язок дуже різні [4, 10, 11, 15, 22, 42].

Bedimo R. та ряд інших науковців дійшли висновку про те, що частота несприятливих серцево-судинних подій зростає зі збільшенням тривалості терапії абакавіром [10, 45].

А от згідно з опублікованим FDA (США) мета-аналізі 26 проспективних інтервенційних досліджень не виявлено асоціації між використанням абакавіру в схемах лікування ВІЛ-інфікованих і випадками ІМ [32].

Значна увага дослідників приділялась й питанню вивчення патофізіологічних механізмів, за допомогою яких абакавір міг вплинути на розвиток ІМ [11, 25, 30, 46]. У той час, як SMART пов'язувало застосування препарату із зростанням маркерів системного запалення [30], інші дослідження, такі, як MACS [25] та HEAT [46] продемонстрували зниження рівня системних прозапальних цитокінів незалежно від того чи входив абакавір до схем ВААРТ. Ще в одній доповіді було наголошено на тому, що зазначений препарат пригнічує функцію ендотелію і пов'язаний зі зниженням потік-опосередкованої дилатації плечової артерії [8].

Слід приділити увагу й проспективному обсерваційному дослідженню 23 468 пацієнтів, що включало 11 когорт в Європі, Австралії та США. Популяція пацієнтів у цьому дослідженні була молодішою, із середнім віком 39 років, приблизно чверть ВІЛ-інфікованих складала жінки. На початку дослідження майже 70 % пацієнтів перебували на антиретровірусній терапії зі включенням ІІІ (вона тривала 1,6 року), у приблизно 35 % хворих до схеми лікування входили нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), а 18 % ВІЛ-інфікованих не лікувались взагалі. Наприкінці дослідження вже 93,6 % пацієнтів отримували різні схеми ВААРТ (середня тривалість лікування становила 6,9 року). Протягом всього періоду спостереження трапилося 126 випадків ІМ, причому частота цього ускладнення зростала зі збільшенням тривалості ВААРТ, особливо якщо до схеми лікування входили ІІІ. Відносний ризик серцевого нападу після поправки на інші фактори становив 1,16, якщо ж пацієнти отримували тільки ІІІ, то такий ризик становив 1,15. При використанні ННІЗТ не було встановлено такої чіткої закономірності. Однак ризик розвитку інфаркту зріс на 16 % у ВІЛ-позитивних пацієнтів, до схеми лікування яких входили як ІІІ, так і ННІЗТ [13, 21, 26].

У період з кінця січня 1993 р. по червень 2001 р. американськими вченими проведений ретроспективний аналіз серцево-судинних та цереброваскулярних подій серед 36 766 ВІЛ-інфікованих пацієнтів. У цілому близько 70 % пацієнтів отримували НІЗТ, 42 % – ІІ і 26 % – ННІЗТ, а середня тривалість лікування становила відповідно 17 місяців, 16 місяців та 9 місяців. У цьому дослідженні не було виявлено жодного зв'язку між використанням антиретровірусних препаратів і ризиком розвитку серцево-судинних та цереброваскулярних ускладнень [26]. В іншому американському дослідженні також не виявили взаємозв'язку між розвитком інфаркту міокарда у ВІЛ-позитивних пацієнтів і перебуванням на антиретровірусній терапії з або без включення ІІІ. У цьому випадку ризик інфаркту міокарда становив 6,2 випадку на 1000 пацієнтів на рік як для хворих, які отримували ІІІ, так і для тих, хто їх не отримував. Проте цей показник був приблизно у два рази вищим, ніж той, що спостерігався в загальній популяції серед людей того ж віку. Дослідники роблять висновок про те, що ВІЛ-інфіковані пацієнти мають підвищений ризик розвитку інфаркту міокарда [13].

Порушення серцевого ритму. Інгібітори протеази ВІЛ, такі, як лопінавір, нелфінавір, ритонавір та саквінавір, є причиною дозозалежного блоку HERG гена, пов'язаного з роботою калієвих каналів, що у свою чергу може призвести до QT пролонгації. Подовження QT інтервалу є предиктором серцево-судинної смертності, навіть за відсутності явної хвороби серця та пов'язане з високим ризиком розвитку потенційно летальних шлуночкових аритмій, особливо тріпотіння-мерехтіння шлуночків. Ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази ефавіренц також є причиною QT подовження і тяжкої шлуночкової аритмії [29]. Проте у двох інших проспективних дослідженнях [36, 38] не виявили кореляції між подовженням інтервалу QT та застосуванням ІІІ.

Шлуночкові порушення ритму спостерігалися на тлі відновлення імунної системи [23]. У пацієнтів, які отримували лопінавір/ритонавір, у тому числі в комбінації з атазанавіром, виникали порушення провідності, блокади ніжок пучка Гіса та порушення роботи синусового вузла [19, 48].

Вплив ВААРТ на судини. Вивчався також вплив ВААРТ на розвиток захворювання периферичних судин. Проведено вимірювання товщини інтима-медіа та оцінка серцево-судинного ризику серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів. У цій популяції спостерігалася висока поширеність атеросклеротичних бляшок усередині стегнової та сонної артерій, проте їх наявність не була пов'язана з використанням ІІІ. Протилежні результати були представлені в іншому дослідженні, в якому значно частіше, ніж очікувалось, спостерігались передчасні пошкодження сонних артерій у пацієнтів, які лікувались ІІІ [43].

Важливим фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань є гіпертонія. У проана-

лізованій нами літературі є декілька досліджень, присвячених вивченню впливу ВААРТ на розвиток артеріальної гіпертензії, результати яких суперечливі [7, 16, 20, 40]. В одному з досліджень показано більш низький ризик розвитку підвищеного артеріального тиску серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували ІП, у порівнянні з ВІЛ-негативними особами [40.]. Інші ж показали, що гіпертонія пов'язана з ІП-індукованою ліподистрофією та метаболічними порушеннями [16, 20]. Проте в одному випадку така асоціація не збереглася після урахування інших факторів ризику, таких, як вік [14]. Seaberg з колегами повідомили про зростання поширеності систолічної гіпертензії (> 140 мм рт. ст.) у зв'язку зі збільшенням тривалості ВААРТ [7].

Поздовжнє обсерваційне дослідження проведене Heidi M. Crane та співавторами з університету Вашингтона [16] показало, що серед 444 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які знаходились на ВААРТ, у 83 осіб спостерігалось збільшення систолічного артеріального тиску (САТ) на 10 мм рт.ст. або більше, у 33 – зріс показник діастолічного артеріального тиску (ДАТ) на 10 мм рт.ст. або більше та 11 хворим вперше встановили діагноз «артеріальна гіпертензія».

Середній САТ, виміряний під час ВААРТ, був значно вищий у порівнянні з цим показником, виміряним до лікування (124,6 проти 121,6 мм рт.ст.). Середній ДАТ як під час терапії, так і до початку ВААРТ – схожий (74,1 порівняно з 73,7 мм рт.ст.). Показник середнього САТ значно нижчий серед жінок порівняно з чоловіками, як до початку ВААРТ (116,1 проти 122,4 мм рт.ст.), так і під час лікування (118,9 проти 124,6 мм рт.ст.). В афро-американців із більшою імовірністю на тлі терапії підвищувався артеріальний тиск. Пацієнти з кількістю CD4⁺-лімфоцитів ≤ 50 клітин/мкл вдвічі частіше схильні до розвитку підвищеного АТ порівняно з хворими, в яких цей показник був понад 200 клітин/мкл.

Як клас, ІП та ННІЗТ не були пов'язані з розвитком гіпертонії в нескоригованому аналізі. Проте при вивченні впливу окремих антиретровірусних препаратів було виявлено, що лопінавір/ритонавір пов'язані з розвитком підвищеного артеріального тиску, опосередковано за рахунок збільшення індексу маси тіла. Навпаки, пацієнти, які отримували атазанавір, мали вдвічі нижчий ризик розвитку артеріальної гіпертензії у порівнянні з пацієнтами, що отримували ефавіренс або ж лопінавір/ритонавір навіть після поправки на зміни ІМТ.

У цьому дослідженні також було показано, що пацієнти, які отримували тенофовір/ламівудин, були більш схильні до розвитку підвищеного артеріального тиску, ніж ВІЛ-позитивні, схеми лікування яких були на основі зидовудину та ламівудину. Такі результати можна пояснити тим, що тенофовір пригнічує функції нирок. Крім того, виявлено, що монотерапія зидовудином асоційована зі зменшенням ризику гіпертонії серед жінок.

У ВІЛ-інфікованих хворих, особливо з перерозподілом жирової тканини, також можуть виникнути аномалії коагуляції з розвитком тромбозів як вен, так і артерій, асоційованих із використанням інгібіторів протеаз у схемах ВААРТ.

Наслідки припинення АРВ терапії. Слід зауважити, що проведене SMART дослідження довело, що без лікування ВІЛ-інфекція збільшує ризик несприятливих серцево-судинних подій, а пацієнти, які отримують безперервну антиретровірусну терапію, мають нижчий ризик розвитку кардіоваскулярних захворювань порівняно з тими, хто отримує інтермітуючу терапію з метою підтримання кількості CD4⁺ на рівні 250 клітин/мм³ [37]. Це, а також ряд інших спостережень когорти ВІЛ-інфікованих стверджують, що такі пацієнти повинні розпочинати ВААРТ за значно вищих показників CD4⁺ задля зменшення ризику інфаркту міокарда та інших серцево-судинних уражень [5, 21, 27, 41]. Тим не менше, на сьогодні немає рандомізованих даних, які б порівнювали ризик ССЗ серед ВІЛ-позитивних хворих, які перебувають на антиретровірусній терапії та АРТ-наївних пацієнтів.

Висновки

1. Більшість повідомлень даної проблематики стосуються в основному питання розвитку інфаркту міокарда на тлі вживання антиретровірусних препаратів. Дані дуже суперечливі, обмаль досліджень стосуються вивчення структурно-функціонального стану серцево-судинної системи на тлі прийому різних схем високоактивної антиретровірусної терапії. Проте вони все ж таки показують, що абсолютний ризик, пов'язаний із неконтрольованою ВІЛ-інфекцією, значно вищий, ніж ризик розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи при використанні високоактивної антиретровірусної терапії. Адже головною метою такої терапії є стійке пригнічення вірусного навантаження ВІЛ, і будь-які зміни схеми терапії з метою зменшення негативного впливу антиретровірусних препаратів на метаболічні процеси, не виправдані, якщо при цьому підвищується ризик вірусологічної невдачі лікування.

2. Профілактика та рання діагностика кардіоваскулярної патології у ВІЛ-інфікованих осіб повинні стати невід'ємною частиною сучасного підходу до ведення таких пацієнтів. Надзвичайно важливим є розуміння природи та перебігу ВІЛ-асоційованих серцево-судинних уражень, що, у свою чергу, сприятиме відповідному моніторингу і ранньому терапевтичному втручанням, а також забезпечить основу для оцінки наслідків нових антиретровірусних терапевтичних режимів на серцево-судинну систему.

Література

1. Дьяченко А.Г. Блеск и нищета антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции / А.Г. Дьяченко, П.А. Дьяченко, Е.Н. Горобченко // Ж. клін. та експерим. мед. досліджень. – 2013. – Т. 1, № 4. – С. 372-384.

2. Лечение ВИЧ-инфекции / [Альтфельд М., Беренс Г., Браун П. и др.]; под. ред. К.Хоффман, Ю.К.Рокштро. – М.: Р.Валент, 2012. – 736 с.
3. Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: a population-based nationwide cohort study / N. Obel, D.K. Farkas, G. Kronborg [et al.]. // *HIV Med.* – 2010. – № 11. – P. 130-136.
4. ACTG A5001/ALLRT Protocol Team. No association of abacavir use with risk of myocardial infarction or severe cardiovascular disease events: results from ACTG A5001 / [C. Benson, H. Ribaud, E. Zheng et al.] // Abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – Montreal, 2009 (February 8-11 2009). – P. 721.
5. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel / M.A. Thompson, J.A. Aberg, P. Cahn [et al.] // *JAMA.* – 2010. – № 304. – P. 321-333.
6. Aquataine, AHOD, ATHENA, INSIGHT, EuroSIDA, ICONA, Nice, SHCS, St Pierre cohorts, and D:A:D Study Group. Risk of myocardial infarction with exposure to specific ARV from the PI, NNRTI, and NRTI drug classes: The D:A:D Study / [J. Lundgren, P. Reiss, S. Worm et al.] // Abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – Montreal, 2009 (February 8-11 2009). – P. 44LB.
7. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003 / E.C. Seaberg, A. Munoz, M. Lu [et al.] // *AIDS.* – 2005. – № 19. – P. 953-960.
8. Association of abacavir and HIV disease factors with endothelial function in patients on long-term suppressive ART / P. Hsue, Y. Wu, A. Schnell [et al.] // *Ibid.* – P. 723.
9. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1 / E.S. Daar, C. Tierney, M.A. Fischl [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2011. – № 154. – P. 445-456.
10. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular disease in the HAART era / R. Bedimo, A. Westfall, H. Drechsler, P. Tebas // Abstracts of the 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. – Cape Town, South Africa, 2009. – P. MOAB202.
11. Behrens G.M. Abacavir and cardiovascular risk / G.M. Behrens, P. Reiss // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2010. – № 23. – P. 9-14.
12. Behrens G.M. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults / G.M. Behrens // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – № 352. – P. 1721-1722.
13. Boccard F. Cardiovascular complications and atherosclerotic manifestations in the HIV-infected population: type, incidence and associated risk factors / Franck Boccard // *AIDS.* – 2008. – № 22 (suppl 3). – P. S19-S26.
14. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study / N. Friis-Moller, R. Weber, P. Reiss [et al.]. // *IDS.* – 2003. – № 17(8). – P. 1179-1193.
15. Clinical Epi Group of the French Hospital Database on HIV. Impact of specific NRTI and PI exposure on the risk of myocardial infarction: a case-control study nested within FHDH ANRS CO4 / [S. Lang, M. Mary-Krause, L. Cotte et al.] // Abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – Montreal, 2009 (February 8-11 2009). – P. 43LB.
16. Crane Heidi M. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy / Heidi M. Crane, Stephen E. Van Rompaey, Mari M. Kitahata // *AIDS.* – 2006. – № 20 (7). – P. 1019-1026.
17. Deeks S.G. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity / S.G. Deeks, A.N. Phillips // *BMJ.* – 2009. – Vol. 338. – P. 3172.
18. Effects of HIV infection and antiretroviral therapy on the heart and vasculature / Michael P. Dubé, Steven E. Lipshultz, Carl J. Fichtenbaum [et al.] // *Circulation.* – 2008. – № 118. – P. 36-40.
19. Electrocardiogram abnormalities with atazanavir and lopinavir/ritonavir / C.R. Rathbun, M.D. Liedtke, S.M. Blevins [et al.] // *HIV Clin. Trials.* – 2009. – № 10. – P. 328-336.
20. Elevated blood pressure in HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy / D.C. Chow, S.A. Souza, R. Chen [et al.] // *HIV Clin. Trials.* – 2003. – № 4. – P. 411-416.
21. Epidemiological Evidence for Cardiovascular Disease in HIV-Infected Patients and Relationship to Highly Active Antiretroviral Therapy / J.S. Currier, D.J. Lundgren, A. Carr [et al.] // *Circulation.* – 2008. – № 118. – P. 29-35.
22. Frank J. Cardiovascular Disease in HIV Infection / J. Frank, Jr. Palella, J.P. Phair // *Curr. Opin. HIV AIDS.* – 2011. – № 6 (4). – P. 266-271.
23. Immune reconstitution inflammatory syndrome and human immunodeficiency virus-associated myocarditis / J.S. Rogers, S. Zakaria, K.A. Thom [et al.] // *Mayo. Clin. Proc.* – 2008. – № 83. – P. 1275-1279.
24. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease / V. A. Triant, H. Lee, C. Hadigan, S. K. Grinspoon // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 2506-2512.
25. Inflammatory biomarkers and abacavir use in the Women's Interagency HIV Study and the Multicenter AIDS Cohort Study / F.J. Jr. Palella, S.J. Gange, L. Benning [et al.] // *AIDS.* – 2010. – № 24 (11). – P. 1657-1665.
26. James H. Stein Managing Cardiovascular Risk in Patients With HIV Infection / James H. Stein // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2005. – № 38 (2). – P. 115-123.
27. Jason V. Baker Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection / Jason V. Baker, Jens D. Lundgren // *European Heart Journal.* – 2011. – № 32. – P. 945-951.
28. Lars G. Hemkens HIV infection and cardiovascular disease / Lars G. Hemkens, Heiner C. Bucher // *European Heart Journal.* – 2014. – № 35. – P. 1373-1381.
29. Mahmoud U. Sani. QTc Interval Prolongation in Patients with HIV and AIDS / Mahmoud U. Sani, Basil N. Okeahialam // *Journal Of The National Medical Association.* – 2005. – № 97 (12). – P. 1657-1661.
30. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study / S. Emery, J.A. Neuhaus, A.N. Phillips [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2008. – № 197 (8). – P. 1133-1144.
31. Molecular mechanisms of HIV protease inhibitor-induced endothelial dysfunction / X. Wang, H. Chai, Q. Yao, C. Chen // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2007. – № 44 (5). – P. 493-499.
32. No association of myocardial infarction with ABC use: An FDA Meta-analysis / XA-CE. Ding, C. Cooper, P. Miele [et al.] // Abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – Boston, 2009. – P. 808.
33. No impairment of endothelial function or insulin sensitivity with 4 weeks of the HIV protease inhibitors atazanavir or lopinavir-ritonavir in healthy subjects without HIV infection: a placebo-controlled trial / M.P. Dube, C. Shen, M. Greenwald, K.J. Mather // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – № 47 (4). – P. 567-574.
34. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study / J.M. Molina, J. Andrade-

- Villanueva, J. Echevarria [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2010. – № 53. – P. 323-332.
35. Palmisano L. A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges / Lucia Palmisano, Stefano Vella // Ann Ist Super Sanità. – 2011. – № 47 (1). – P. 44-48.
 36. Prevalence and risk factors of prolonged QTc interval in HIV-infected patients: results of the HIV-HEART study / N. Reinsch, C. Buhr, P. Krings [et al.] // HIV Clin. Trials. – 2009. – № 10. – P. 261-268.
 37. Priscilla Y. Hsue Immunologic Basis of Cardiovascular Disease in HIV-Infected Adults / Priscilla Y. Hsue, Steven G. Deeks, Peter W. Hunt // The Journal of Infectious Diseases. – 2012. – № 205. – P. 375-382.
 38. Relationship between HIV protease inhibitors and QTc interval duration in HIV-infected patients: a cross-sectional study / B. Charbit, A. Rosier, D. Bollens [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2009. – № 67. – P. 76-82.
 39. Resistin levels in human immunodeficiency virus-infected patients with lipotrophy decrease in response to rosiglitazone / D. Kamin, C. Hadigan, M. Lehrke [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – № 90 (6). – P. 3423-3426.
 40. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population / M. Saves, G. Chene, P. Ducimetiere [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2003. – № 37. – P. 292-298.
 41. Risk for opportunistic disease and death after reinitiating continuous antiretroviral therapy in patients with HIV previously receiving episodic therapy: a randomized trial / W.M. El-Sadr, B. Grund, J. Neuhaus [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2008. – № 149. – P. 289-299.
 42. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: A Systematic Review / C. Bavinger, E. Bendavid, K. Niehaus [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – № 8 (3). – P. e59551.
 43. Risk of Cardiovascular Disease in a Cohort of HIV-Infected Adults: A Study Using Carotid Intima-Media Thickness and Coronary Artery Calcium Score / Alexandra Mangili, Jul Gerrior, Alice M. Tang [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2006. – № 43. – P. 1482-1489.
 44. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study / S.W. Worm, C. Sabin, R. Weber [et al.] // J. Infect. Dis. – 2010. – № 201 (3). – P. 318-330.
 45. Samuel A.B. HIV and Cardiovascular Disease / A.B. Samuel // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – № 53 (1). – P. 92-93.
 46. Similar reductions in markers of inflammation and endothelial activation after initiation of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine: The HEAT Study / G. McComsey, K. Smith, P. Patel [et al.] // Abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – Montreal, 2009 (February 8-11 2009). – P. 683LC.
 47. STEAL Study Investigators. Simplification with fixed-dose tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine in adults with suppressed HIV replication: The STEAL Study, a randomized, open-label, 96-week, non-inferiority trial / D. Cooper, M. Bloch, A. Humphries [et al.] // Abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – Montreal, 2009 (February 8-11 2009). – P. 576.
 48. Transient cardiac arrhythmias related to lopinavir/ritonavir in two patients with HIV infection / S.K. Chaubey, A.K. Sinha, E. Phillips [et al.] // Sex Health. – 2009. – № 6. – P. 254-257.

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОАКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

К.И. Возная

Резюме. Приведены современные данные относительно риска сердечно-сосудистых заболеваний среди ВИЧ-инфицированных больных, находящихся на непрерывной и интермиттирующей высокоактивной антиретровирусной терапии. Особое внимание уделено вопросу изучения патофизиологических механизмов развития таких осложнений.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция/СПИД, сердечно-сосудистая система, антиретровирусная терапия.

INFLUENCE OF HAART ON THE FUNCTIONAL STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM (REFERENCE REVIEW)

Kh.I. Vozna

Abstract. The article deals with the current data on the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients who are on intermittent and continuous antiretroviral treatment. Special attention is paid to the study of the pathophysiological mechanisms of such complications.

Key words: HIV/AIDS, cardiovascular system, antiretroviral treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 1 (73). – P. 216-221

Надійшла до редакції 18.12.2014 року