

Hypertenze u HIV pozitivních pacientů

Z. Pozdíšek¹, O. Ludka¹, V. Musil¹, J. Vlašínová¹, S. Snopková², P. Lokaj¹, J. Špinar¹

¹ Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

² Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Souhrn: Přežívání HIV pozitivních pacientů užívajících vysoce účinnou antiretrovirovou terapii (HAART) se významně zlepšilo. I když klasických srdečních komplikací, jako je např. perikarditida či myokarditida, touto léčbou ubylo, je u HIV pozitivních pacientů popisováno poměrně široké spektrum metabolických odchylek. Hodnotili jsme výskyt hypertenze u HIV pozitivních pacientů s ohledem na jejich vysoké kardiovaskulární riziko. Vyšetřili jsme 40 HIV pozitivních pacientů (28 mužů a 12 žen) dispenzarizovaných v brněnském AIDS centru. Všichni probandi podstoupili 24hodinové ambulantní monitorování krevního tlaku jako součást kardiologického vyšetření. K souboru probandů byl sestaven kontrolní soubor zdravých dobrovolníků se srovnatelným zastoupením věku a pohlaví. Hodnocen byl 24hodinový průměr systolického krevního tlaku (STK), diastolického krevního tlaku (DTK) a tepové frekvence (TF). Ve skupině zdravých dobrovolníků byly zjištěny následující průměrné hodnoty: STK 124,1 ± 8,6 mm Hg, DTK 71,6 ± 6,9 mm Hg a HR 67,9 ± 9,7/min. Ve skupině HIV pozitivních pacientů jsme našli tyto hodnoty: STK 118,5 ± 9,3 mm Hg, DTK 76,8 ± 5,7 mm Hg a TF 78,6 ± 9,7/min. Všechny rozdíly byly statisticky významné na hladině významnosti $p < 0,05$. 14 probandů (35 %) z obou skupin mělo hypertenzi definovanou jako STK vyšší než 125 mm Hg a/nebo DTK vyšší než 80 mm Hg. Prevalence hypertenze u HIV pozitivních pacientů byla tedy v našem souboru srovnatelná s prevalencí hypertenze v kontrolní skupině zdravých dobrovolníků. HIV pozitivní pacienti v našem souboru měli nižší hodnoty STK, ale vyšší hodnoty DTK a tepové frekvence.

Klíčová slova: hypertenze – HIV pozitivní pacient – HAART

Hypertension in HIV positive patients

Summary: Survival of HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy (HAART) has significantly improved. Although traditional heart complications of the infection such as pericarditis or myocarditis have become rather rare owing to the therapy, wide range of metabolic abnormalities have been described. We focused on the evaluation of prevalence of hypertension among HIV positive patients with respect to their high cardiovascular risk. We examined 40 HIV positive patients (28 males and 12 females) followed in AIDS center in Brno. All probands underwent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring as a part of their cardiological examination. 40 age- and gender-matched healthy controls were recruited. We evaluated the average value of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure as well as the average value of heart rate (HR) within 24 hours of monitoring. Following values were found in the group of healthy controls: SBP 124.1 ± 8.6 mm Hg, DBP 71.6 ± 6.9 mm Hg and HR 67.9 ± 9.7/min. HIV positive patients presented with the following values: SBP 118.5 ± 9.3 mm Hg, DBP 76.8 ± 5.7 mm Hg and HR 78.6 ± 9.7/min. All the differences were statistically significant at $p < 0.05$. We diagnosed 14 patients with hypertension defined as SBP higher than 125 mm Hg and/or DBP higher than 80 mm Hg in both of the groups. Prevalence of hypertension in HIV positive patients was comparable to that seen in healthy controls. HIV positive patients had lower SBP but higher DBP and HR.

Key words: hypertension – HIV-positive patients – HAART

Úvod

Zavedení vysoce účinné antiretrovirové terapie (HAART) do terapie HIV pozitivních pacientů dramatickým způsobem snížilo morbiditu a mortalitu těchto nemocných. V posledních letech je však stále častěji diskutována otázka toxicity této léčby, především pak inhibitorů proteázy [1]. V popředí klinických a laboratorních nálezů u HIV pozitivních pacientů stojí lipo-dystrofie (charakterizovaná redistribu-

bucí tuku s jeho akumulací v oblasti břicha, hrudníku a dorzocervikální oblasti se současným úbytkem tukové tkáně v obličeji a na končetinách), dále pak hyperlipidemie, inzulinová rezistence a hyperglykemie. Tyto metabolické poruchy jsou u HIV pozitivních pacientů léčených HAART velmi časté, se zvýšením hladin plazmatických lipidů se podle některých prací může potýkat 70–80 % nemocných [2]. U hypertenze jako další součásti metabo-

lického syndromu jsou dostupná data konflíkní, její skutečná prevalence není přesně známa [3].

S HIV pozitivitou jsou však spojená i jiná onemocnění srdce a cév, sice vzácnější, o to však závažnější, kam patří především dilatační kardiomyopatie, plicní hypertenze, vaskulitidy, endokarditidy, perikardiální výpotky nebo intrakardiální tumory.

Z pohledu patofyziologie těchto poruch zůstává stále mnoho nejasného,

neboť poruchy metabolismu lipidů byly u HIV pozitivních známe ještě před rutinním zavedením HAART do praxe. Iniciální pokles celkového, HDL- a LDL-cholesterolu v časných fázích onemocnění následovaný hypertriglyceridemií v pokročilejších stadiích AIDS byl poměrně charakteristický a srovnatelný se situací u chronických infekcí, u nichž tyto změny souvisejí s patologickou aktivitou cytokinů [2].

Na kardiovaskulární morbiditě se tedy nemusí podílet jen vlastní infekce HIV nebo právě HAART, ale i oportunní infekce či medikamenty používané v jejich léčbě, neoplazie, intravenózní abúzus drog, ale samozřejmě i klasické rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění [4].

Jako mechanismy s možným uplatněním v patofyziologii hypertenze u HIV pozitivních se uvádí především leukocytoklastická vaskulitida, ateroskleróza, aneurysmatické postižení renálních tepen s narušením perfuze ledvin a proteázovými inhibitory indukovaná inzulinová rezistence se zvýšením sympatikotonie a retence sodíku, zmiňována bývá v této souvislosti i glukokortikoidová rezistence [5].

Cíl

Posoudit hodnoty krevního tlaku a výskyt hypertenze u HIV pozitivních pacientů léčených vysoce aktivní anti-retrovirovou terapií ve srovnání s všeobecnou populací dobrovolníků srovnatelného věku a pohlaví pomocí 24hodinového monitorování krevního tlaku.

Soubor pacientů

40 HIV pozitivních pacientů (28 mužů a 12 žen) průměrného věku $42,2 \pm 10,8$ let v pravidelné dispenzarizaci AIDS centra při Klinice infekčních chorob FN Brno-Bohunice. Průměrná výška nemocných byla $177 \pm 7,9$ cm, průměrná hmotnost $71 \pm 10,7$ kg. Všichni nemocní byli klinicky stabilní, netrpěli akutním horečnatým onemocněním. Žádný z pacientů neužíval antihypertenzní medikaci, zatímco HAART uží-

vali všichni probandi. K souboru nemocných pacientů byl sestaven soubor zdravých dobrovolníků (28 mužů a 12 žen) průměrného věku $42,5 \pm 10,8$ roků, průměrné výšky $178 \pm 7,7$ cm a průměrné hmotnosti $73 \pm 10,9$ kg. Rozdíly ve všech výše uvedených parametrech mezi souborem nemocných a kontrolním souborem nebyly statisticky významné.

Metodika

Všichni HIV pozitivní pacienti podstoupili po vyjádření ústního souhlasu komplexní kardiologické vyšetření včetně 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku, které je předmětem tohoto sdělení. Studie probíhala v souladu s Helsinskou deklarací. K měření byl použit přístroj Schiller BR-102 plus (Schiller AG, Baar, Švýcarsko). Manžeta byla umístěna na ne-dominantní paži, pokud hodnota krevního tlaku na této paži nebyla vyšší než 10 mm Hg (měřeno standardním rtuťovým tonometrem) ve srovnání s druhou paží. V denních hodinách (6–22 hod) bylo měření prováděno každých 20 min, v nočních hodinách (22–6 hod) bylo měření prováděno každých 40 min. Selhání přístroje definované jako méně než 70 % úspěšných měření nenastalo u žádného probanda. Hodnoceny byly 24hodinové průměry systolického krevního tlaku, diastolického krevního tlaku a tepové frekvence. U 25 ze 40 probandů byla hodnocena i senzitivita baroreflexu (BRS – BaroReflex Sensitivity) za podmínek řízeného dýchání 20 dechů/min v sedě na přístroji Finapress Ohmeda [6] s cílem posoudit úroveň autonomní regulace krevního oběhu. Ostatní se na vyšetření buď nedostavili, nebo kvalitou záznamu neumožňovala metodicky správné hodnocení. Jako cut-off pro patologickou hodnotu BRS jsme použili < 3 ms/mm Hg, která byla ve studii ATRAMI [7] u pacientů po infarktu myokardu nezávislým prediktorem nepříznivé prognózy. Zdraví dobrovolníci absolvovali jen 24hodinové monitorování krevního tlaku.

Výsledky

24hodinový průměr systolického krevního tlaku byl $124,1 \pm 8,6$ mm Hg v kontrolní skupině a $118,5 \pm 9,3$ mm Hg ve skupině HIV pozitivních ($p = 0,008$). U diastolického krevního tlaku byl 24hodinový průměr v kontrolní skupině $71,6 \pm 6,9$ mm Hg a $76,8 \pm 5,7$ mm Hg ve skupině HIV pozitivních ($p = 0,0005$). Průměr tepové frekvence v kontrolní skupině byl $67,9 \pm 9,7$ tepů/min a ve skupině HIV pozitivních $78,6 \pm 3,7$ tepů/min ($p < 0,001$). Pro účely stanovení diagnózy hypertenze jsme použili 24hodinový průměr systolického krevního tlaku vyšší než 125 mm Hg a/nebo 24hodinový průměr diastolického krevního tlaku vyšší než 80 mm Hg dle současně platných doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi z roku 2003 [8]. Tuto hodnotu překročilo 14 (35 %) jedinců v kontrolní skupině a 14 (35 %) jedinců ve skupině HIV pozitivních pacientů (ns). Patologické hodnoty BRS vykazovalo 5 (20 %) z 25 vyšetřených HIV pozitivních pacientů.

Diskuse

Ve srovnání s metabolickými poruchami jsou dostupná data týkající se prevalence hypertenze u HIV pozitivních pacientů skromnější. Mattana et al [9] popisuje normální hodnoty krevního tlaku u těchto pacientů, Bergersen et al [10] uvádí stejný výskyt hypertenze u HIV pozitivních ve srovnání s jejím výskytem u všeobecné populace, dále si všímá možného vlivu HAART a konstatuje, že HIV pozitivní léčení těmito režimy měli jen nesignifikantně vyšší výskyt hypertenze ve srovnání s pacienty bez této léčby. Hadigan et al [11] a Sattler et al [12] popisují vyšší hodnoty krevního tlaku u HIV pozitivních s lipodystrofií. Gazzaruso et al [3] v souboru 287 HIV pozitivních léčených HAART průměrného věku 41 let diagnostikuje hypertenzi u 34 % probandů a jen u 2,4 % kontrol. V tomto souboru nebyla nalezena souvislost mezi terapií HAART a hypertenzí.

Neexistují specifická doporučení pro léčbu hypertenze u HIV pozitivních pacientů, všeobecně lze uplatňovat známé zásady terapie hypertenze [13]. Na rozdíl od hypolipidemií a antiarytmik se nemusíme v případě antihypertenziv potýkat s tolika složitými farmakokinetickými interakcemi s HAART. Nelze však říci, že by byly lékové interakce zanedbatelné. Pro rutinní antihypertenzní léčbu jsou významné zejména interakce nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy s blokátory kalciových kanálů a beta-blokátory [13].

Naše výsledky nepotvrzují vyšší výskyt hypertenze u HIV pozitivních pacientů ve srovnání s kontrolním vzorkem všeobecné populace. Nižší systolický a vyšší diastolický krevní tlak u HIV pozitivních jedinců má ve srovnání se zdravými kontrolami spíše statistický než klinický význam vzhledem k absolutním hodnotám těchto parametrů. Zajímavým nálezem byla vysoce signifikantně vyšší hodnota tepové frekvence u HIV pozitivních pacientů, což by spolu s relativně vysokým výskytem patologických hodnot baroreflexní senzitivity hodnocené poměrně přísným kritériem mohlo poukazovat na poruchu autonomních regulací v této skupině pacientů. Publikovaná data uvádí výskyt autonomní neuropatie u HIV pozitivních pacientů v širokém rozmezí, Glück et al [14] uvádí na souboru 61 pacientů výskyt porušené autonomní regulace oběhu u 15 % probandů, navíc nachází souvislost se stadiem onemocnění, Rüttimann et al [15] v menším souboru 25 pacientů nachází známky autonomní dysfunkce dokonce u 60 % z nich. Naše výsledky tak dobře zapadají do tohoto rozmezí.

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že kardiovaskulární riziko HIV pozitivních pacientů léčených HAART není zanedbatelné a vzhledem k jejich v současnosti relativně dobré prognóze představuje reálnou hrozbu. Hypertenze jako samostatná jednotka pravděpodobně není v našich podmínkách zcela typickou součástí tohoto rizikového profilu, zatímco autonomní dysfunkce je relativně častým jevem.

Literatura

1. Fantoni M, Del Borgo C, Autore C. Evaluation and management of metabolic and coagulative disorders in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17(Suppl 1): S162–S169.
2. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Hyperlipidaemia in patients with HIV-1 infection receiving antiretroviral therapy: epidemiology, pathogenesis, clinical course and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 89–99.
3. Gazzaruso C, Bruno R, Garzaniti A et al. Hypertension among HIV patients: prevalence and relationship to insulin resistance and metabolic syndrome. *J Hypertens* 2003; 21: 1377–1382.
4. Sudano I, Spieker LE, Noll G et al. Cardiovascular disease in HIV infection. *Am Heart J* 2006; 151: 1147–1155.
5. Barbaro G, Fischer SD, Lipshultz SE. Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 115–124.
6. Honzikova N, Fiser B, Semrad B. Critical value of baroreflex sensitivity determined by spectral analysis in risk stratification after myocardial infarction. *Laciny Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1965–1967.
7. La Rovere MT, Digger JT, Marcus FI et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes*

After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478–484.

8. Guidelines Committee. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053.
9. Mattana J, Siegel FP, Sankaran RT et al. Absence of age-related increase in systolic blood pressure in ambulatory patients with HIV infection. *Am J Med Sci* 1999; 23: 232–237.
10. Bergersen BM, Sandvik L, Dunlop O et al. Prevalence of hypertension in HIV-positive patients on highly active retroviral therapy (HAART) compared with HAART-naïve and HIV-negative controls: results from a Norwegian study of 721 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 731–736.
11. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 130–139.
12. Sattler FR, Qian D, Louie S et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15: 2001–2010.
13. Lipshultz SE, Fischer SD, Lai WW et al. Cardiovascular risk factors, monitoring, and therapy for HIV-infected patients. *AIDS* 2003; 17(Suppl 1): S96–S122.
14. Gluck T, Degenhardt E, Scholmerich J et al. Autonomic neuropathy in patients with HIV: course, impact of disease stage, and medication. *Clin Auton Res* 2000; 10: 17–22.
15. Rüttimann S, Hilti P, Spinass GA et al. High frequency of human immunodeficiency virus-associated autonomic neuropathy and more severe involvement in advanced stages of human immunodeficiency virus disease. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2441–2443.

MUDr. Zbyněk Pozdíšek

www.fnbrno.cz

e-mail: zbynek.pozdissek@seznam.cz

Doručeno do redakce: 22. 1. 2008

Přijato po recenzi: 25. 3. 2008