

STRATEGIA ȘI METODELE MANAGEMENTULUI CLINIC ALE DISLIPIDEMIILOR DIN INFECȚIA HIV

S. Rugină, Irina Magdalena Dumitru

Universitatea "Ovidius" Constanța, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase

Cuvinte cheie

lipide, terapie HAART, lipodistrofie

Terapia antiretrovirală cu activitate înaltă a determinat scăderea dramatică a mortalității pacienților infectați cu HIV. Cu toate acestea, efecte adverse metabolice, incluzând lipodistrofia și dislipidemia, au fost raportate la pacienții cu terapie antiretrovirală (HAART). Obținerea unor succese mai mari în terapia HIV implică îmbunătățirea aderenței la medicamente prin înțelegerea profilurilor lor farmacologice și de toxicitate.

Keywords

lipids, HAART therapy, lipodystrophy

Strategy and clinically management of dyslipidemia from HIV infection

Highly active antiretroviral therapy (HAART) has lead to a dramatic decrease in the mortality of patients infected with HIV. However, metabolic side effects, including lipodystrophy and dyslipidemia, have been reported in patients treated with antiretroviral therapy (HAART). Challenges to more successful HIV therapy include improving adherence to drugs by enhancing their pharmacological and toxicity profiles.

Introducere:

Introducerea începând cu anul 1996 a tratamentului antiretroviral cu activitate înaltă (HAART), a determinat o spectaculară diminuare a unor infecții oportuniste sau a tumorilor asociate SIDA și a redus substanțial mortalitatea prin această boală. La aproximativ un an de la inițierea HAART au început să se comunice, la pacienții care primeau triplă terapie care includea și un inhibitor de protează (IP), o serie de aspecte noi ale redistribuției țesutului gras corporal și o serie de tulburări ale metabolismelor lipidic și glucidic care au schimbat radical cunoștințele din acel moment privitoare la alterările metabolice descrise la pacienții HIV+. Carr și colaboratorii au fost primii care, în 1998 au denumit aceste noi aspecte ale alterărilor metabolice – „sindromul de lipodistrofie”.

Aceste alterări ale metabolismului lipidic și hidrocarbonatelor reprezintă în mod cert factori de risc ai aterosclerozei, crescând semnificativ riscul cardiovascular la acești pacienți. Pentru a preveni aceste complicații și a reduce riscul bolii cardiovasculare este necesară diagnosticarea și tratarea adecvată a acestor tulburări metabolice.

Tratamentul alterărilor metabolismului lipidic la pacienții infectați cu HIV, în terapie HAART, trebuie să se bazeze în primul rând pe recomandările utilizate la populația generală și în mod secundar prin recomandări specifice.

Managementul clinic al dislipidemiilor cuprinde totalitatea metodelor prin care se controlează: spectrul lipidic seric, ceilalți factori de risc prezenți, bolile cardiovasculare existente.

Aceasta presupune stabilirea obiectivelor, diferențiat pentru fiecare grupă de risc rezultând că obiectivele și metodele sunt individualizate pentru dislipidemii și fiecare factor de risc sau boală cardiovasculară.

I. Obiectivele terapeutice vor fi stabilite separat pentru fiecare grupă de risc, vizând controlul dislipidemiilor precum și controlul celorlalți factori de risc și al eventualelor boli cardiovasculare. Principiul suveran este individualizarea!

II. Metodele terapeutice balansează între: modificarea stilului de viață care vizează în special dieta hipolipidică care, alături de celelalte componente ale stilului de viață va fi practică aproximativ 6 săptămâni până la 3 luni și medicație, deoarece lipsa eficienței impune terapia medicamentoasă.

III. Educația specifică este esențială pentru aderența la stilul de viață și medicație; va fi adaptată pentru fiecare pacient.

IV. Monitorizarea este metoda de comunicare și control care trebuie bine organizată și aplicată în practică; frecvența ei depinde de mulți parametri și va fi negociată cu pacientul.

V. Evaluarea anuală este necesară pentru analiza eficienței globale, din ea desprinzându-se concluzii care pot influența primele trei metode.

Una dintre cele mai importante idei este aceea că:

Managementul clinic al dislipidemiilor se face, ca și terapia ARV, pe termen nelimitat!

1. Obiectivele managementului

I. Obiectivele lipidice:

1. Obiectivul lipidic cel mai important este colesterolul LDL.

Trebuie să avem în vedere că 15% din colesterolul LDL este reprezentat de IDL.

2. Raportul col/HDL este util în evaluarea riscului cardiovascular și reflectă raportul dintre starea pro-aterogenă (colesterolul) și anti-aterogenă (HDL).

3. Trigliceridele trebuie să se constituie în obiective „lipidice”. Ele sunt puternic corelate cu colesterolul HDL (relație inversă), dar și cu LDL mici și dense (LDL tip B) care sunt extrem de aterogene. Acestea apar în sânge la valori ale trigliceridemieii >150 mg/dl.

4. Colesterolul HDL care are un rol crescut în determinismul riscului cardiovascular.

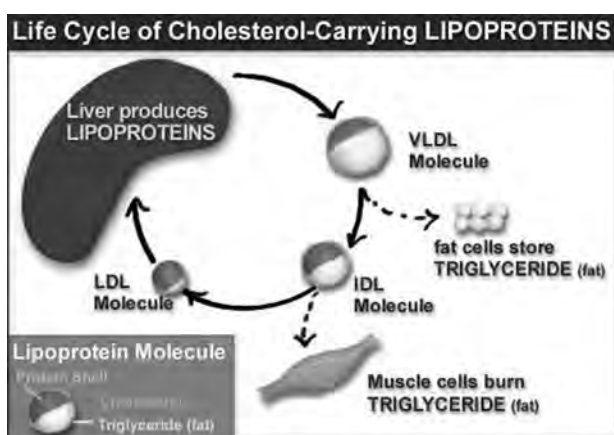


Figura1 Ciclul colesterolului

II. Factorii de risc și bolile cardiovasculare

Toți factorii de risc cardiovascular prezenți și eventualele boli cardiovasculare se constituie în obiective terapeutice care vor fi îndeplinite con-

comitent cu cele lipidice(4).

2. Metodele managementului clinic

A. Modificarea stilului de viață

Dietele hipolipidice

Dieta hipolipidică este o metodă fundamentală în tratamentul dislipidemiilor. Ea va fi indicată întotdeauna și la toate persoanele cu dislipidemii chiar și în cazul în care se introduce medicația.

a. Principiile acestei diete sunt următoarele:

- reducerea aportului caloric provenit din lipide < 30%;
- scăderea lipidelor saturate la 1/3 din totalul lipidic;
- lipidele mononesaturate și cele polinesaturate forme “trans” vor fi evitate;
- scăderea aportului de colesterol < 300 mg/zi;
- creșterea aportului de glucide complexe; fibrele alimentare să reprezinte aproximativ 20-30 g/zi;
- glucidele simple să nu depășească 10% din totalul caloric;
- cafeaua turcească va fi înlocuită de cea pregătită prin filtru.

Pentru scăderea predominantă a trigliceridelor se sugerează o dietă echilibrată caloric, evitarea excesului de glucide, suprimarea consumului de alcool.

În cazul foarte rar al sindromului chilomicrone-miei restricția lipidică va fi severă (<10% din totalul caloric)⁽¹⁾.

b. Prescripția dietei și monitorizarea:

Prescripția dietei se va face în cadrul negocierii cu pacientul. Concomitent se începe educația specifică și eventual se corectează tulburările de comportament alimentar.

Întotdeauna tratamentul se începe prin dietă hipolipidică. După 3 luni se controlează eficiența. Cele mai sensibile sunt trigliceridele. Scăderea lor este cu atât mai mare cu cât nivelul inițial a fost mai crescut. Este posibilă și normalizarea după primele 3 luni.

Colesterolul scade cu aproximativ 10-15% dar nu la toate persoanele (diferențe genetice)⁽¹⁾.

Dacă după 3 luni dieta hipolipidică este ineficientă se va intensifica educația specifică și eventual se va solicita ajutorul unui specialist nutriționist. După alte 3 luni o nouă constatare a ineficienței va decide introducerea medicației.

Alcoolul va fi limitat sau chiar suspendat în special în cazul hipertrigliceridemiilor. Efectul pozitiv asupra HDL nu este un argument pentru a fi recomandat.

Cafeaua turcească va fi înlocuită cu cafeaua la filtru, ceaiul este indicat având efect antiaterogen, iar fumatul va fi proscris.

Exercițiul fizic are efect benefic în special asupra trigliceridelor

B. Medicația hipolipidemiantă clasele de medicamente hipolipidemiante (tabel I)

Comentarii:

- În grupul statinelor gradarea efectului hipocolesterolemiat se face astfel: atorvastatin > simvastatin > pravastatin > lovastatin > fluvastatin (1).
- În grupul fibraților acțiunea hipocolesterolemiantă este mai evidentă la fenofibrat și ciprofibrat (scad col LDL cu 24-31%) față de ceilalți fibrați (unde scăderea este de doar 5-15%).
- Acțiunea unui medicament trebuie considerată global, privind efectele “vizibile” și anume scăderea colesterolemiei, scăderea trigliceridemiiei, scăderea col LDL, creșterea HDL, dar și efectele “invizibile” reale și foarte importante cum sunt: scăderea LDL mici și dense, reducerea trombogenezii.

1. Acipimox,

Modificări %

	COL	TG	LDL	HDL
1. Acid nicotinic și derivați	↓ 5-30	↓ 15-50	↓ 15-40	↓ 10-20
2. Fibrati	↓ 5-20	↓ 30-50	↓ 10-25	↓ 10-25
3. Rezine	↓ 15-30	↓ 5-15	↓ 15-30	↓ 3-8
4. Statine	↓ 20-45	↓ 5-30	↓ 25-60	↓ 3-15

Tabel I Principalele clase de medicamente hipolipidemiante și efectul lor asupra lipidelor și lipoproteinelor serice (după Hancu)

2. Bezafibrat, Ciprofibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil
3. Colestiramina
4. Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin

Alte categorii: EZETIMIDE, VYTORIN inhibă

absorbția colesterolului în intestinul subțire (scade CoA); au efecte adverse minime și sunt indicate în: hipercolesterolemia primară și hipercolesterolemia familială⁽²⁾.

Mecanisme de acțiune (tabel II)

Fibrații au 3 acțiuni importante:

- scăderea concentrației în LDL aterogene (mici și dense: fenotip B),
- creșterea HDL de volum crescut care au acțiune cardioprotectoare mai eficiente și reducerea hiperlipidemiei postprandiale.
- efectul de scădere a fibrinogenului, ceea ce induce o stare antiaterogenă și antitrombogenă.

Statinele:

- doar fluvastatina are efectul de scădere a LDL mici.
- reducerea oxidabilității LDL
- efectele favorabile pe sistemul coagulare-fibrinoliză prin reducerea fibrinogenului;

Se recomandă monitorizarea efectelor secundare

	Mecanismul
Dietă Colesterol ↓ Lipide saturate ↓ Calorii ↓	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulează captarea LDL pe calea receptorilor LDL • Scade sinteza VLDL
Acidul nicotinic (derivați)	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibă eliberarea AG din adipocite • Scade sinteza și secreția de VLDL
Fibrați	<ul style="list-style-type: none"> • Activează lipoproteinlipaza • Inhibă HGM – Co A reductaza • Stimulează catabolismul LDL și al VLDL • Inhibă lipoliza TG din adipocite
Rezine	<ul style="list-style-type: none"> • Blochează circuitul enterohepatic al acizilor biliari -> activează transformarea colesterolului în acizi biliari • Stimulează captarea LDL pe calea receptorilor LDL
Statine	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibă HMG – Co A reductaza și deci sinteza intracelulară de colesterol • Crește sinteza receptorilor LDL și deci catabolizarea LDL pe această cale
Uleiul de pește	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibă sinteza și secreția de VLDL

Tabel II Mecanismele de acțiune ale medicamentelor hipolipidemiante și ale dietelor hipolipidice (după Hancu)

dare prin instruirea pacientului pentru a ști să-și auto-observe efectele secundare, mai ales în cazul tratamentului cu statine și fibrați, unde există riscul miopatiei. În acest sens pacienții vor fi instruiți să se adreseze medicului dacă observă apariția durerilor musculare și a urinelor închise la culoare.

Tratamentul se începe cu doze minime care se cresc treptat până la atingerea obiectivelor terapeutice, apoi, în funcție de circumstanțe, ele pot fi scăzute din nou în decurs de câteva luni, dar niciodată nu se va renunța la medicație.

Datorită efectelor secundare extrem de neplăcute, rezinele și acidul nicotinic au o **utilizare limitată** deși efectele lor sunt remarcabile; efectul litogen nu este prezent în fenofibrat și ciprofibrat.

Asocieri medicamentoase

În cazul rezistenței la monoterapie se sugerează următoarele asocieri:

- Colestiramină + Statine
- Colestiramină + Fibrați;
- Fenofibrat + Fluvastatină;
- VYTORIN = Simvastatin + Ezetimibe (agent antihiperlipemiant)

Asocierea medicamentoasă prezintă avantajul creșterii efectului hipolipidemiant. Datorită faptului că dozele întrebuintate sunt cele minime sau medii, efectele secundare fie că nu apar, fie că sunt minime. În general, nu se recomandă tratament combinat fibrați + statine, datorită riscului miopatiei. Doar asocierea fenofibrat + fluvastatină este lipsită de riscuri și apare ca o variantă terapeutică cu certe avantaje în controlul dislipidemiilor și în combaterea aterogenezei.

1. Selectarea medicației hipolipidemiante

În selectarea medicamentelor se va avea în vedere:

- forma de hiperlipidemie, efectul „vizibil” cât și cel „invizibil” asupra sectorului lipidic și non-lipidic care în final ameliorează aterogeneza și trombogeneza;
- toleranța: fibrații și statinele sunt mai bine tolerate ca acipimoxul și colestiramina;
- efectele pozitive în profilaxia primară și secundară a cardiopatiei ischemice;
- posibilitatea asocierii cu alte hipolipidemiante sau cu alte medicamente utilizate în terapia bolnavilor cardiaci sau renali;
- disponibilitatea fluvastatinei pentru situațiile menționate și pentru asocierea cu fenofibratul.
- costul: statinele sunt mai scumpe ca fibrații

> acipimox > rezine.

2. Prescrierea

Prescrierea medicației hipolipidemiante se va face după o prealabilă negociere cu pacientul în timpul căreia acesta va fi informat asupra: efectelor secundare; duratei tratamentului, eficienței pe termen scurt (scăderea lipidelor), beneficiul pe termen lung (reducerea incidenței evenimentelor cardiovasculare), costului;

Momentul prescrierii va fi combinat cu elemente de educație specifică.

3. Monitorizarea

Monitorizarea este metoda de comunicare cu pacientul și de verificare a eficienței terapiei și educație, element esențial în observarea de lungă durată a pacientului, constituindu-se într-un real suport pentru acesta.

Monitorizarea poate fi realizată prin registre de dislipidemii și programe computerizate de baze de date.

Obiectivele vor viza în principal spectrul lipidic, dar și ceilalți factori, starea eventualelor boli cardiovasculare, aderența la tratament, eventualele efecte secundare.

Ritmul controalelor (controlul colesterolului, trigliceridelor și col HDL) va fi la intervale de 6 săptămâni până la atingerea obiectivelor și apoi la 3-6 luni după realizarea lor.

De asemenea, trebuie avut în vedere faptul că utilizarea pe termen lung a statinelor poate induce apariția bolilor autoimune precum: lupus eritematos diseminat, dermatomiozita și polimiozita, lichen plan pemfigoid, hepatite autoimune (3)

C. Educația specifică

Educația specifică este metoda prin care:

- se crește aderența la stilul de viață sănătos și la tratamentul medicamentos;

- se instruește pacientul în vederea auto-observării eventualelor efecte secundare.

Practicarea ei va aduce beneficii semnificative. Educația specifică vizează toți factorii de risc și eventualele boli cardiovasculare prezente. Fiecare contact cu bolnavul reprezintă o ocazie pentru a-l instrui.

D. Evaluarea

Evaluarea anuală este foarte necesară deoarece ne indică eficiența globală a managementului. Ea

Clasa medicamentului	Doza/zi	Contraindicații	Efecte adverse	Monitorizarea efectelor secundare
Acipimox	250-750 mg	Insuficiența hepatică, cardiopatie congestivă, infarct miocardic recent, guta, graviditate, perioada de alăptare, ulcer gastric, hipersensibilitate	Prurit, grețuri, congestia fetei, vărsături, intoleranța la glucoză (nu cu Acipimox), dispepsie, hiperuricemie	Glucoză, Teste funcționale hepatice, Urați
Bezafibrat Ciprofibrat Fenofibrat Gemfibrozil	200-600 mg 400 mg retard 100 mg 100-300mg 200 mg Micronizat 300-1200 mg	Insuficiență renală sau hepatică, colecistopatii, sindrom nefrotic, hipersensibilitate, graviditate, perioada de lactație	Disconfort abdominal, grețuri, erupții, mialgii (\pm miopatii), poate crește efectul anticoagulantelor	Teste funcționale hepatice, Creatinkinaza
Colestiramina	4-24 gr.	Obstrucție biliară completă, ulcer peptic, graviditate	Disconfort abdominal, constipație, diaree, poate scădea absorbția altor medicamente, creșterea trigliceridelor	Leucocite
Atorvastatin Fluvastatin Lovastatin Pravastatin Simvastatin	10-80 mg 20-80 mg 20-80 mg 10-40 mg 10-40 mg	Boli hepatice active, hipersensibilitate, graviditate, perioada de lactație	Flatulență, creșterea enzimelor hepatice și musculare (\pm miopatii), erupții	Teste funcționale hepatice, Creatinkinaza

Tabel III Posologia medicației hipolipemice; contraindicații, efecte secundare și monitorizarea lor (după Hancu)

vizează obiectivele lipidice, riscul cardiovascular, bolile cardiovasculare, calitatea vieții.

Concluziile care se stabilesc vor contribui la continuarea sau ajustarea metodelor terapeutice, a educației și monitorizării.

Lipodistrofia în HIV

HAART a prelungit supraviețuirea pacienților, dar a determinat importante efecte secundare cu impact asupra aspectului fizic și psihologic al pacienților cu lipodistrofie.

1989 – Grunfeld descrie hipertrigliceridemia asociată HIV;

Alterările metabolice apar în peste 50% din cazurile sub terapie HAART⁽²⁾.

După 1 an de terapie HAART:

- incidența dislipidemiei este de 50%,
- rezistența la insulină apare la majoritatea pacienților,

- intoleranța la glucoză și diabetul la 10% respectiv 5%;

La acești pacienți s-a dovedit dezvoltarea precoce a aterosclerozei subclinice, iar hipertrigliceridemia severă (>500mg/ml) reprezintă un risc major de pancreatită⁽²⁾.

Conduita terapeutică generală la pacienții HIV:

- modificarea TARV cu substituirea IP cu NVP, EFV, ABC⁽⁵⁾;
- prevenirea apariției tulburării prin întârzierea inițierii TARV, scheme terapeutice fără IP sau întreruperea structurată a TARV.

EFV are efecte inconstante și anume crește colesterolul iar trigliceridele scad, ABC scade colesterolul fără trigliceride, NVP scade colesterolul și trigliceridele și crește HDL⁽²⁾.

Tratamentul dislipidemiilor la pacienții cu HIV îmbracă 2 aspecte:

1. tratamentul specific dirijat, comun altor modele de lipodistrofii;
2. modificarea tratamentului antiretroviral dacă predomină hipercolesterolemia. Ținta tratamentului este LDL-ul, situație în care statinele sunt de elecție.

Pentru că aceste medicamente se metabolizează în ficat prin sistemul enzimatic al citocromului P450, apar frecvente interacțiuni cu ARV (IP, INNRTI).

Creșterea nivelului de statine determină toxicitate hepatică și musculară, motiv pentru care se monitorizează enzimele hepatice și CPK. Statinele cu mai puține interacțiuni sunt: pravastatina urmată de atorvastatina. Restul statinelor nu trebuie utilizate combinate cu IP sau INNRTI pentru riscul crescut al toxicității. Ele se pot utiliza cu ARV-uri cu care nu prezintă interacțiune, scăzând colesterolul și LDL-ul.

La pacienții care primesc un IP, este necesară modificarea schemei de tratament.

Când hipertrigliceridemia este tulburarea dominantă, medicamentul de elecție este reprezentat de fibrați, Gemfibrozil.

Acidul nicotinic este util, dar este hepatotoxic.

Managementul terapeutic al lipodistrofiei la HIV - grupe de tratamente alternative⁽²⁾:

1. Derivați hormonal

- hormoni de creștere, testosteronul, acetatul de megestrol, talidomida, pentoxifilina (inhibitor de citokine, scade TG);

2. **Dieta:** dieta hipolipemiantă, ulei de pește;

3. **Exercițiul fizic**

4. **Suplimente:** L-carnitina, Riboflavina, vitamine;

5. **Chirurgia:**

- în *hipertrofe* sunt indicate liposucția (inclusiv asistată prin ultrasunete), infiltrarea subcutană cu soluții de fosfatidilcolină
- în *atrofie* sunt indicate: implantul de grăsime, metacrilat, colagen, acid hialuronic, gel de silicon.

Bibliografie selectiva:

1. **Hancu N** – Obezitatea și Dislipidemiile în practica medicală, Ed. INFOMedica,1998
2. **Rodriguez RP** – Manual de Nutricion y SIDA, Fundacion Wellcome Espana, 2002
3. **Noel B** – Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy systematic revue - European Academy of Dermatology and Venerology , 2006 17-22
4. **Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C et al.** – Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodistrophy,Clin.Infect.Dis.,2001;32:130-139
5. **Negredo E, Paredes R, Fumaz CR et al.** – Virological, immunological and clinical impact of switching from protease inhibitor to nevirapine or efavirenz in patients with long-lasting supression – 40th ICAAC Toronto,2000 (Abstract 473)