

抗逆转录病毒治疗 HIV 感染病人的心血管病危险性

黄世杰

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要:自从确认蛋白酶抑制剂(PI)引起血脂紊乱效应以来,HIV 阳性病人使用抗逆转录病毒药治疗(ART)会增加冠心病危险,一直是争议性问题。2003 年大规模、前瞻性 D:A:D 临床研究报告,在用药头 4~6 年内,心肌梗死者每年相对增加 26%。大多数 PI 药均有一定血脂紊乱作用,特别是利托那韦(单药或与其他 PI 药伍用)、福沙那韦和新药替拉那韦。许多 HIV 阳性高血压病人有蛋白尿,对这些病人使用 ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂是一个较好的选择。本文着重讨论中年 HIV 阳性病人治疗后出现心血管病危险增加的情况。

关键词:艾滋病;抗逆转录酶治疗;心血管病危险性

中图分类号: R978.7; R54 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-0440(2007)04-0301-03

1996 年前后,西方世界对 HIV 感染病人广泛引入抗逆转录病毒药物的组合治疗。今天这种组合至少由 3 种不同药物组成,2 种核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)和 1 种蛋白酶抑制剂(PI)及一种非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)。HIV 感染至今仍为不能治愈的疾病,但采用上述治疗,免疫系统的功能尚可维持数十年。近来法国临床研究报告指出,在 HIV 感染病人中,心血管是引起死亡的第 4 大原因(7%),前 3 位分别是与艾滋病有关的死亡(47%),乙型或丙型肝炎(11%)及与艾滋病无关的恶性肿瘤(11%)。本文重点就血脂紊乱和心血管病危险进行论述,以及有心血管病危险因素病人该使用哪种药物。

1 接受抗逆转录病毒药治疗的 HIV 阳性病人的冠心病危险

2003 年 D:A:D 研究(抗艾滋病药副作用资料的收集研究)说明,抗逆转录病毒治疗(ART)用药头 4~6 年中,心肌梗死(MI)每年相对增加 26%。另一项研究中,Currier 等发现美国 18~33 岁病人,ART 治疗较未用 ART 者的相对危险是 2.06 ($P < 0.001$)。意大利临床研究中入选未用过 ART 的病人(1999 年 1~9 月),比较 PI 治疗对 NNRTI 治疗的 MI 发生率。MI 的年发生率在 PI 组中为 5.1/1 000,在 NNRTI 组中为 0.4/1 000, $P < 0.001$ 。其中接受

PI 治疗发生冠心病 23 人,全都有高甘油三酯血症和高胆固醇血症,而两药基线时临床特点并无区别。预测冠心病(CHD)危险的标记,如血循环中粘附分子水平异常,内皮功能障碍,已在 HIV 阳性病人中证实。但测定颈动脉内膜-中膜厚度和动脉硬化的研究则有矛盾的结果。

2 HIV 阳性病人中的 CHD 危险因素

接受 ART 治疗的艾滋病病人中常见血脂异常,血脂异常是影响心血管病的危险因素。从 2000~2001 年的临床研究发现,接受 ART 的艾滋病病毒阳性病人总胆固醇 $\geq 6.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 者占 36%,未用过 ART 者中占 9%,HIV 阴性病人占 22%。HIV 阳性接受 ART 病人中,空腹后甘油三酯 $\geq 1.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 占 55%,在未用 ART 病人中占 23%,HIV 阴性病人中占 25%。D:A:D 临床研究发现类似结果;接受 PI 药治疗病人 27% 总胆固醇 $\geq 6.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,未用过 ART 者为 8%。接受四药组合疗法病人中(2 个 NRTI 药,1 或 2 个 PI 药和 1 个 NNRTI 药),43% 病人总胆固醇 $\geq 6.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。甘油三酯水平 $\geq 2.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 者,用 PI 者为 40%,未用 ART 者 15%。接受 PI 者 23% 病人 HDL 胆固醇 $\leq 0.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,接受 NNRTI 者占 16%,且 HDL 胆固醇水平升高。在各种抗逆转录病毒疗法之间、药物类别间、类别内均存在差别。

3 处理 HIV 阳性病人的 CHD 危险

在开始使用 ART 药之前,应先评估有关 CHD

收稿日期:2007-05-17

作者简介:黄世杰,男,副研究员,研究方向:神经药理学,Tel: 010-66930670

危险的重要因素,例如空腹血脂、血糖、体重、血压、肾功能、心电图和吸烟史、家族史、既往病史和有关症状。医生应劝告血脂异常病人向膳食专家咨询有关饮食,体育运动和停止吸烟等问题。血脂、血糖或血压升高病人应计算 CHD 的危险性。如果改变生活方式不能达到目的,应考虑用药治疗。

3.1 调整饮食

单独改变饮食对接受 ART 药的血脂异常病人几乎无降脂效应,但饮食改变和体育运动相结合可降低总胆固醇、甘油三酯水平和胰岛素抵抗。已证实实用 ART 病人体育运动可减少内脏脂肪。

3.2 停止吸烟

HIV 阳性人群中最重要的 CHD 危险因素是吸烟,故使用 ART 的病人主要应停止吸烟以减少 CHD 危险。在瑞士 HIV 同期组研究中,417 名 HIV 阳性吸烟者中 34 人参加了停止吸烟研究项目,其中 50% 病人停止吸烟,12 个月后 32% 病人仍可吸烟。

3.3 改善血脂异常

3.3.1 ART 疗法 在基线时已有血脂紊乱病人,应优先使用升血脂效应较轻的药物。然而,此选项受到个体耐药问题、其他疗法中药物的相互作用和“低脂”ART 疗法的严重副作用等制约。此外,对有 CHD 危险升高病人,应试量身定量的 ART 疗法。

3.3.2 核苷类逆转录酶抑制剂 研究已显示,组合疗法中司他夫定(stavudine)可能升高甘油三酯和总胆固醇水平,并引起胰岛素抵抗。不可否认,阿巴卡韦(abacavir)对血脂的影响轻于司他夫定,但 5% 用药者可能发生威胁生命的过敏症,故使用受到限制。富马酸替诺福韦酯是每日 1 次的核苷类似物,对血脂没有或有轻微影响。

3.3.3 蛋白酶抑制剂 大多数 PI 药物均改变 HIV 阳性病人的血脂状态。一项研究入选 679 名未用过 ART 的 HIV 感染病人,研究者发现 12 个月治疗后甘油三酯增加 22%,总胆固醇增加 24%。利托那韦(litonavir)升甘油三酯作用已有充分报道,包括利托那韦加强其他 PI 药的效应。当需要用 PI 疗法时,洛匹那韦(lopinavir)/利托那韦组合常被选用,且疗效较高,但这种组合显示甘油三酯、VLDL 胆固醇和游离脂肪酸水平升高,甚至对 HIV 阴性病人也如此。新药阿扎那韦(atazanavir)较奈非那韦(nelfinavir)和洛匹那韦的血脂紊乱效应轻,而且不影响胰岛素敏感性。替拉那韦(tipranavir)与标准疗法

比,总胆固醇水平升高为 3% 对 0.3%,甘油三酯水平升高为 21% 对 11%。Gatte 等的一项小型研究中,福沙那韦(foramprenavir)/利托那韦组合组产生 3 级高甘油三酯升高为 5%,奈非那韦组为 2%。因此对血脂异常病人任何组合疗法都不应加用福沙那韦,福沙那韦仅限于未用过 PI 药的病人。

3.3.4 非核苷逆转录酶抑制剂 D: A: D 临床研究显示,NNRTI 使用的增多不增加 MI 危险。2005 年 D: A: D 同期组入选 23 400 名 HIV 感染病人,讨论了较多的 NNRTI 对 CHD 的影响。但本研究中接受 NNRTI 治疗病人用药年数少于 PI 药治疗者,从基于 PI 药疗法转换到基于 NNRTI 药疗法未很好报道降低危险效应。PI 疗法改为 NNRTI 疗法,因为 HDL 胆固醇升高而改变血脂情况,总胆固醇:HDL 胆固醇比值降低,但甘油三酯或总胆固醇水平的降低并不是必要的。

3.3.5 降脂治疗 尚未见降脂药对 ART 治疗病人 CHD 益处的报告,但对用 ART 病人血脂紊乱且有 CHD 疾病、糖尿病或 CHD 危险估计 $\geq 20\%$ 者推荐降脂饮食和药物。基于网络的评估弗里德里森危险的测算程序和评价治疗 HIV 阳性病人血脂紊乱的专门指南已有出售,应在 ART 治疗病人开始用降脂药物处理血脂紊乱前进行检验。

3.3.6 高甘油三酯血症的药物治理 甘油三酯升高是 ART 治疗病人的主要问题,在 D: A: D 研究的多变量模型中,甘油三酯升高是 CHD 危险增高的独立因素。另外,纠正高甘油三酯异常可降低冠状动脉事件的证据有限,因此在“国家胆固醇教育项目指南”中未作为主要治疗靶标。甘油三酯水平首先与葡萄糖代谢有关,故在改变 ART 疗法时应考虑对高甘油三酯病人询问他们的酒类、甜食和汽水的消费情况。严重的高甘油三酯血症($>10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)中,可能发生威胁生命的胰腺炎,因此控制饮食和降脂治疗十分重要。高甘油三酯血症可以用 ω -3 脂肪酸或纤维酸衍生物(贝特类),如吉非罗齐(gemfibrozil)治疗。

3.3.7 高胆固醇血症的药物治理 选择降脂药,例如 HMG-CoA 还原酶抑制剂普伐他汀或阿托伐他汀,对 ART 治疗病人是安全的。普伐他汀较阿托伐他汀对肝代谢影响小,但治疗冠状动脉粥样硬化的效果差。因为与 HIV 治疗药有相互作用,禁忌使用辛伐他汀和洛伐他汀。用 ART 病人一般应远离烟酸,因为烟酸对葡萄糖代谢有负面影响,使胰岛素抵

抗显著升高。2005 年抗微生物和化疗会议上报告了用 ART 和普伐他汀后 LDL 胆固醇 $>3.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 22 名 HIV 阳性病人,加用新降脂药依泽替米贝 (ezetimibe) 6 周后,甘油三酯和 LDL 胆固醇水平明显降低 (接近 20%),但 24 周随访时只降低 8%,因而需要进一步研究才能下结论。

3.4 糖尿病

用 ART 病人应监视空腹血糖水平,因为一些药物可影响葡萄糖代谢。茚地那韦 (indinavir) 由于降低葡萄糖转运体 4 活性,直接引起胰岛素抵抗。HIV 可以对糖皮质类固醇受体起共同活化剂的作用,因而增加皮质类固醇的组织敏感性。D: A: D 研究在用和未用 ART 艾滋病病人中没有发现糖尿病危险增加,但糖尿病是独立的 MI 危险因素。虽然抗糖尿病药与 NRTI 药伍用可增加乳酸血症危险,但在临床中少见。噻唑烷二酮类是 PPAR γ 激动剂,在体外可促进脂肪细胞分化,在体内增加胰岛素的敏感性,可能是增加了脂肪组织激素的表达。在 2 项随机、双盲、安慰剂对照研究中,有脂肪萎缩的艾滋病病人给予罗格列酮 $8 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 24 周或 48 周,结果胰岛素抵抗改善,但对脂肪萎缩无作用;然而要警惕总胆固醇和甘油三酯水平的升高。利托那韦和奈非那韦可降低血清格列酮浓度,因为产生了细胞色素 P450 酶 CYP2C9。另一个 PPAR γ 激动剂,吡格列酮近来显示对艾滋病病人肢体脂肪萎缩有效,但血脂无显著改变。

3.5 高血压

HIV 阳性病人中进行的血压研究常得出矛盾的结果。这可能反映 ART 药物和年龄、性别、种属的差异。2000 ~ 2001 年挪威的临床研究入选 721 名病人,没有发现用 ART 治疗的 HIV 阳性病人和匹配的 HIV 阴性对照高血压发生率的差别。而 Seaberg 等进行的包括 5 504 名 HIV 阳性男病人的同期组研究中,发现 ART 使用超过 2 年,明显增加高血压的危险。令人吃惊的是,NNRTI 药物发生高血压的危险较小,但这些发现尚需要在前瞻性、随机研究中证实。

一旦发现糖尿病高血压 ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ 或 $\geq 130/80 \text{ mmHg}$),就应该检查蛋白尿。德国同期组研究近来发现,艾滋病高血压病人 41% 有持续的肾小

球蛋白尿,而艾滋病正常血压病人则为 3%。其次,用 Cockcroft-gault 或肾病饮食调整方程计算肌酐清除率,如果清除率 $\leq 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,需要调整替诺福韦 (tenofovir) 剂量,如果清除率 $\leq 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,不可使用替诺福韦。茚地那韦对肾脏的影响是熟知的,因此有肾功能损害时应避免使用。一般来说,指导 HIV 阴性病人降低血压的原则也适用于 HIV 阳性病人。然而,医生用 ART 药治疗高血压病人时,应特别警惕噻嗪类利尿剂不良的血脂影响,以及不同的抗高血压药与 ART 药的相互作用。伍用阿扎那韦和利托那韦时,钙通道拮抗剂的血清浓度增加,导致低血压和心率缓慢。另一方面,伍用奈韦拉平 (nevirapine) 后,钙通道拮抗剂血清浓度和抗高血压作用会降低,而阿扎那韦、利托那韦和奈非那韦可加强 β -肾上腺素受体拮抗剂的作用。

同 2 型糖尿病病人一样,治疗用 ART 病人高血压和蛋白尿的最佳选择是 ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂。这些药除了降低血压外,对胰岛素抵抗和肾功能恢复还有好处。在严重肾功能不全发作前开始使用 ACE 抑制剂,可为艾滋病病人提供长期维持肾功能正常的益处。《HIV 感染病人慢性肾病处理指南》推荐,对所有作出艾滋病诊断的病人检查已有的肾病,筛查蛋白尿和评估肾功能。病人蛋白尿 ≥ 1 级或肾功能降低 (肾小球滤过率 $< 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$),应另加检查,包括蛋白尿定量分析、肾超声图,甚至肾活检。

4 结语

证据的累积提示,ART 用药与 CHD 危险增加之间相关,虽然还需要进行比较 HIV 阳性和阴性病人的前瞻性研究,以对此问题的严重性作出结论。有关估算 CHD 危险的重要因素,应在 ART 治疗开始前测定,例如空腹血脂、血糖水平、血压、心电图和有关吸烟、家庭史、既往病史和近来用药等信息。血脂和空腹血糖升高或有高血压的病人,应向膳食专家咨询,得到有关饮食、体育运动和停止吸烟等方面的建议。ART 疗法应根据指南量身定制,如果改变生活方式不能达到目的,应考虑加用药物治疗。然而,用 ART 的 HIV 阳性病人最重要的介入是支持吸烟者停止吸烟。