

Kardiovaskularni sustav i infekcija virusom humane imunodeficijencije

Nicola PETROSILLO¹⁾, primarijus, dr. med., specijalist infektolog
Stefania CICALINI¹⁾, dr. med., specijalist infektolog
Rok ČIVLJAK²⁾, dr. med., specijalist infektolog

- 1) Nacionalni institut za infektivne bolesti »Lazzaro Spallanzani«, Rim, Italija
 2) Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb

Ključne riječi

AIDS
dilatacijska kardiomiopatija
endokarditis
HAART
HIV
miokarditis
perikardni izljev
plućna hipertenzija

Key words

AIDS
dilated cardiomyopathy
pericardial effusion
endocarditis
HAART
HIV
pulmonary hypertension
myocarditis

Primljeno: 2005–04–13

Received: 2005–04–13

Prihvaćeno: 2005–05–25

Accepted: 2005–05–25

Znanstveni rad

Iako su rana klinička opažanja ukazivala da virus humane imunodeficijencije (HIV) pošteđuje srce, novija istraživanja dokazuju da se kardiovaskularne bolesti u tijeku infekcije HIV-om susreću sve češće. Na pojavnost ovih bolesti utječu brojni čimbenici: produljenje života osoba zaraženih HIV-om, sve učinkovitije antiretrovirusno liječenje, smanjenje imunosupresije a time i rjeđa pojava oportunističkih infekcija, kao i nuspojave nekih lijekova. Klinički oblici kardiovaskularnih bolesti u tijeku infekcije HIV-om uključuju: miokarditis, dilatacijsku kardiomiopatiju, endokarditis, perikardni izljev i perikarditis, tumore srca povezane s AIDS-om (Kaposijev sarkom i maligni limfomi) te plućnu hipertenziju. Uvođenjem vrlo učinkovite antiretrovirusne terapije (HAART) znatno se promijenila pojavnost kardiovaskularnih manifestacija u sklopu infekcije HIV-om. S jedne strane HAART je modificirao klinički tijek HIV-bolesti, produljio preživljenje te poboljšao kvalitetu života osoba zaraženih HIV-om. S druge strane, HAART se dovodi u vezu s ranijom pojavom i napredovanjem ateroskleroze odnosno koronarne bolesti i bolesti perifernih arterija. Stoga se u cilju ranog otkrivanja i adekvatnog liječenja kardiovaskularnih bolesti povezanih s HIV-om preporuča detaljan periodički monitoring kardiovaskularnog sustava svih osoba zaraženih HIV-om, osobito onih u kojih su prisutni i drugi predisponirajući čimbenici rizika. Ovaj članak prikazuje kliničke aspekte osnovnih kardiovaskularnih manifestacija u tijeku infekcije HIV-om s osobitim osvrtom na novija saznanja o patogenezi i liječenju ovih bolesti.

Cardiovascular system and human immunodeficiency virus infection

Scientific paper

Although early clinical observations suggested that human immunodeficiency virus (HIV) spared the heart, subsequent experience has shown that cardiovascular diseases in the course of HIV infection are becoming more frequent. The frequency of these diseases is influenced by different variables such as survival prolongation in HIV-infected patients, advances in antiretroviral treatment, improvement of immunosuppression and reduction in the occurrence of opportunistic infections, adverse effects of some drugs. Cardiac abnormalities in patients with HIV infection may include myocarditis, dilated cardiomyopathy, endocarditis, pericardial effusion and pericarditis, AIDS-related heart tumors (Kaposi's sarcoma and malignant lymphomas), and pulmonary hypertension. Introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens have greatly altered cardiovascular manifestations of HIV. On one hand, HAART has significantly modified the course of HIV disease, lengthened survival, and improved the quality of life of HIV-infected patients. On the other hand, HAART is associated with acceleration of atherosclerotic arterial disease, both peripheral and coronary. Therefore, detailed periodically cardiovascular monitoring is warranted for all HIV-infected patients, especially those with other known underlying cardiovascular risk factors, for early identification and appropriate treatment of HIV-related cardiovascular diseases. This article reviews clinical aspects of principal HIV-associated cardiovascular diseases with an emphasis on new knowledge about pathogenesis and treatment of such conditions.

Uvod

Prvi spomen zahvaćenosti kardiovaskularnog sustava u tijeku infekcije HIV-om potječe iz 1983. godine kada su Autran i suradnici [1] objavili obdukcijski nalaz jedne bolesnice s AIDS-om kod koje je Kaposijev sarkom bio zahvatio srce. Uslijedili su brojni prikazi koji su potvrdili učestalost zahvaćenosti kardiovaskularnog sustava u tijeku infekcije HIV-om, sa širokim spektrom manifestacija, s učestalošću koja u različitim studijama varira od 28 do 73 % (Tablica 1) [2–10].

Retrospektivni podaci prikupljeni od 1997. do 2000. godine u Nacionalnom institutu za infektivne bolesti »Lazzaro Spallanzani« u Rimu, na osnovi oko 900 ehokardiografskih nalaza HIV-pozitivnih bolesnika ukazali su na prisutnost različitih kardiovaskularnih bolesti u oko 11 % bolesnika. U tijeku je studija u kojoj se od 2001. godine sistematski prikupljaju podaci o čimbenicima koji utječu na patološki ehokardiografski nalaz. Tablica 2 prikazuje podatke prikupljene tijekom dvogodišnjeg razdoblja (2001.–2002. godina) praćenjem 354 bolesnika od kojih je 51,7 % imalo neku od kardiovaskularnih bolesti

Tablica 1. Kardiovaskularni poremećaji povezani s HIV-om [2–10]

Table 1. HIV-related cardiovascular disorders [2–10]

	PREVALENCIJA PREVALENCE	INCIDENCIJA INCIDENCE
Dilatacijska kardiomiopatija Dilated cardiomyopathy	10–30 %	
Miokarditis Myocarditis	30–50 %	
Perikardni izljev Pericardial effusion	12–40 %	11% godišnje kroz dvije uzastopne godine nakon postavljanja dijagnoze AIDS-a; u eri prije uvođenja HAART-a. (annual incidence through two consecutive years after AIDS diagnosed; in pre-HAART era)
Infekcijski endokarditis Infective endocarditis	6–34 % u intravenskih ovisnika (among IDU)	
Nebakterijski trombotički endokarditis Nonbacterial thrombotic endocarditis	3–15 % u bolesnika s AIDS-om prije ere HAART-a (among AIDS-patients in pre-HAART era)	
Neoplazme srca – Kaposijev sarkom Cardiovascular malignancy – Kaposi's sarcoma	10–28 % u bolesnika s AIDS-om prije ere HAART-a (among AIDS-patients in pre-HAART era)	
Primarna plućna hipertenzija Primary pulmonary hypertension		0,5 %
Disfunkcija lijevog ventrikula Left ventricular dysfunction	6–8 %	15 % u djece (kumulativna incidencija u 2-godišnjem promatranom razdoblju) in children (cumulative incidence in 2-year period)
Infarkt miokarda Myocardial infarction	–	<ul style="list-style-type: none"> • 1,42/1000 osoba/godinu u bolesnika liječenih IP (per 1000 persons/year in patients treated with PI) • 3,5/1000 osoba/godinu u bolesnika liječenih HAART-om (per 1000 persons/year in patients treated with PI)

Legenda: AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije; HAART – vrlo učinkovita antiretrovirusna terapija (od engl. Highly Active Antiretroviral Therapy); HIV – virus humane imunodeficijencije; IP – inhibitori proteaze

Legend: AIDS – Acquired Immunodeficiency Syndrome; HAART – Highly Active Antiretroviral Treatment; HIV – Human Immunodeficiency Virus; IDU – intravenous drug users; PI – protease inhibitors

Tablica 2. Kardiovaskularne bolesti otkrivene u 183 (51,7 %) od 354 bolesnika zaraženih HIV-om podvrgnutih eho-kardiografskom pregledu u Nacionalnom institutu za infektivne bolesti »Lazzaro Spallanzani« u Rimu (siječanj 2001. – prosinac 2002.) [11]

Table 2. Cardiovascular diseases revealed in 183 (51 %) from 354 patients with HIV infection underwent echocardiography at National Institute for Infectious Diseases »Lazzaro Spallanzani«, Rome (from January 2001 to December 2002) [11]

	n	%
Dilatacijska kardiomiopatija Dilated cardiomyopathy	20	5,6
ASD, VSD ASD, VSD	3	0,8
Disfunkcija lijevog ventrikula Left ventricular dysfunction	20	5,6
Infekcijski endokarditis Infective endocarditis	10	2,8
Plućna hipertenzija Pulmonary hypertension	51	14,4
Hipertrofija lijevog ventrikula Left ventricular hypertrophy	29	8,2
Hipokinezija/akinezija lijevog ventrikula Left ventricular	27	7,6
Tumor desnog atrija Right atrial tumor	1	0,3
Prolaps mitralne valvule Mitral valve prolapse	6	1,7
Bolesti valvula Valvular heart diseases	16	4,5
Perikardni izljev Pericardial effusion	14	3,9

Legenda: ASD – atrijski septumski defekt; VSD – ventrikulski septumski defekt
Legend: ASD – atrial septal defect; VSD – ventricular septal defect

[11]. Učestalije otkrivanje kardiovaskularnih bolesti povezanih s HIV-om vjerojatno je posljedica i strožih kriterija pri odabiru bolesnika koji se podvrgavaju ehokardiografskom pregledu.

Kardiovaskularne bolesti koje se javljaju u tijeku infekcije HIV-om obuhvaćaju bolesti miokarda, endokarda i perikarda, plućnu hipertenziju povezanu s HIV-om te razne oblike vaskularnih poremećaja. Posljednjih godina, osobito uvođenjem vrlo učinkovite antiretrovirusne terapije (HAART, od engl. Highly Active Antiretroviral Therapy), uočena je ranija pojava infarkta miokarda i drugih koronaropatija osobito među bolesnicima koji su liječeni inhibitorima proteaze [12–18]. Ova su stanja posljedica poremećaja metabolizma lipida i ugljikohidrata koji nastaju u bolesnika liječenih ovim lijekovima.

1. Bolesti miokarda

Opisana su četiri oblika bolesti miokarda koja se mogu pojaviti u tijeku infekcije HIV-om: limfocitni miokarditis (uzrokovano oportunističkim infektivnim patogenima), neupalna nekroza miokarda, dilatacijska kardiomiopatija i kardiomiopatija usljed tumorske infiltracije (neoplastična /maligna kardiomiopatija).

Miokarditis

Histološka slika miokarditisa nađena je u 30–50 % obdukcijских nalaza bolesnika s AIDS-om, ali je u manje od 20 % slučajeva identificiran specifični uzrok [8, 9, 19–21]. Među infektivnim uzročnicima, najčešće su za miokarditis u tijeku infekcije HIV-om odgovorni *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis* i *Cryptococcus neoformans*. Osim toga, opisani su i slučajevi miokarditisa uzrokovani s *Mycobacterium avium intracellulare*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, citomegalovirusom (CMV), virusom herpesa simplex (HSV) i coxsackievirusima skupine B [9].

Novija istraživanja ukazuju na to da i sam HIV može inficirati miokard, te da su skoro svi slučajevi bolesti ventrikla otkriveni u osoba zaraženih HIV-om posljedica ranije preboljelog miokarditisa. U histološkim preparatima miokarda bolesnika umrlih od AIDS-a, molekularnim dijagnostičkim metodama kao što je hibridizacija *in situ*, identificiran je sam HIV ili njegovi sastavni dijelovi, poput proteina p17, p24 i gp120/160, neovisno o tome jesu li bolesnici imali manifestnu bolest srca ili ne [22, 23]. U većini slučajeva kardiomiociti s pozitivnim hibridizacijskim signalom su izolirani i nisu okruženi upalnim stanicama. Uz to, prisustvo virusne sekvence nukleotida nije nužno povezana s prisutnošću limfocitnih infiltrata što upućuje na to da je sam HIV kardiotropan, premda još nije jasan mehanizam kojim HIV ulazi u CD4-negativne stanice kakve su i stanice miokarda.

Čini se da važnu ulogu u etiopatogenezi miokarditisa ima i koinfekcija drugim kardiotropnim virusima. Uz pomoć molekularnih dijagnostičkih metoda utvrđena je infekcija miokarda CMV-om u 48 % bolesnika s disfunkcijom lijevog ventrikula koji su bili podvrgnuti biopsiji miokarda [23]. U miokardu 42 % bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom koji su umrli od AIDS-a i bili podvrgnuti obdukciji dokazana je prisutnost kardiotropnih virusa, prvenstveno CMV i adenovirusa [24].

Pretpostavlja se da bi kardiomiopatija povezana s HIV-om (HIV-kardiomiopatija) mogla biti posljedica neposrednog djelovanja HIV-a na stanice miokarda ili interakcije HIV-a s drugim kardiotropnim virusima. U oba slučaja, posredstvom aktivacije specifičnih citokina dolazi do pokretanja upalnog procesa koji je odgovoran za oštećenje tkiva i postupni razvoj kliničke slike kardiomiopatije [25].

S kliničkog stajališta, miokarditis može biti asimptomatska bolest, ali može imati i progresivni oblik s brzim razvojem zatajivanja srca i naglim smrtnim ishodom. Rane kliničke manifestacije miokarditisa su nespecifične, poput vrućice, osjećaja umora i iznemoglosti, zaduhe pri naporu, tahikardije i bolova u prsima. S napredovanjem bolesti se javljaju simptomi i znaci popuštanja srca (zaduha u mirovanju, nabrekle jugularne vene, edemi i dr.), poremećaji srčanog ritma (supraventrikulska tahikardija, ventrikulske ekstrasistole) i smetnje provođenja (A-V blokovi i blokovi grana). Pri kliničkom pregledu se može registrirati kardiomegalija, prisutnost srčanih šumova zbog disfunkcije valvula, parafoni tonovi i galopni ritam.

Na dijagnozu miokarditisa treba posumnjati kad god se pojave simptomi zatajivanja miokarda (tahikardija, aritmija, dekompenzacija srca); u krvi su povišene vrijednosti srčanih enzima (osobito izoenzima CK-MB i troponina). Predmnijevana dijagnoza miokarditisa potvrđuje se elektrokardiografskim (elevacija S-T spojnice, inverzni T val, aritmija) i ehokardiografskim pregledom (dilatacija lijevog ventrikla uz smanjenje ejekcijske frakcije), iako se konačna dijagnoza temelji na nalazu biopsije miokarda [26].

Histološki razlikujemo tri oblika miokarditisa. U jednom se u histološkom preparatu vide multifokalni ili difuzni infiltrati limfocita s nekrozom kardiomiocita, u drugom se vide samo infiltrati limfocita bez nekroze, dok se u trećem obliku vide žarišta monocitnih infiltrata [27].

U sklopu infekcije HIV-om opisuje se još jedan oblik miokarditisa – neupalna nekroza miokarda – koja se odlikuje žarišnim nekrozama miocita s pridruženim upalnim infiltratima koji prvenstveno zahvaćaju miokard lijeve klijetke i septuma. Ova vrsta miokarditisa mogla bi biti u vezi s fenomenom protražiranog stresa usljed ekcesivne stimulacije katekolaminima, ili usljed spazma mikrovaskulature koji uzrokuje tranzitornu žarišnu ili difuznu ishemiju s nekrozom, ali bez upalne reakcije. S druge strane, i neki virusi, poput CMV i samog HIV-a mogu uzrokovati nekrozu bez upalne reakcije [28].

Dilatacijska kardiomiopatija

Dilatacijska kardiomiopatija predstavlja najvažniju kardiovaskularnu manifestaciju u tijeku infekcije HIV-om, s prevalencijom od 10–30 % prema ehokardiografskim i obdukcijским nalazima [29–32].

Etiopatogeneza dilatativne kardiomiopatije nije u potpunosti razjašnjena, a prema danas najprihvatljivijoj hipotezi ona je posljedica miokarditisa povezanog s HIV-om. Štoviše, spominju se još neki mogući uzroci kao npr. prehrambeni deficit, autoimuni procesi, kardiotskičnost lijekova koji se primjenjuju u liječenju same infekcije HIV-om ili oportunističkih infekcija, vaskularni poremećaji poput hipoksije ili vazospazma zbog prekomjernog lučenja cirkulirajućih kateholamina, i drugo [33].

Prehrambeni deficit, koji se uglavnom javlja u terminalnom stadiju HIV-bolesti, može utjecati na kardijalnu funkciju, što djelomično potvrđuje činjenica da primjena selena u djece s kardiomiopatijom pridonosi oporavku funkcije lijevog ventrikula [8, 9, 34–36]. Također i razine vitamina B12, karnitina, hormona štitnjače te hormona rasta mogu biti promijenjene u tijeku infekcije HIV-om, a njihov deficit se također dovodi u vezu s nastankom disfunkcije lijevog ventrikula [34, 35].

U patogenezi kardiomiopatije povezane s HIV-om važnu ulogu mogla bi imati i antimiozinska autoantitijela koja često nalazimo u HIV-pozitivnih bolesnika s kardiomiopatijom [37].

Od lijekova koji se primjenjuju u liječenju oportunističkih bolesti, a za koje se također smatra da pridonose razvoju kardiomiopatije, najviše se spominju amfotericin B, foskarnet, interferon i antineoplastični kemoterapeutici za liječenje Kaposijevog sarkoma (doksorubicin, vinblastin) [8, 9, 38].

Što se tiče antiretrovirusnih lijekova, opisani su slučajevi kardiomiopatije povezani s primjenom zidovudina i u djece i u odraslih [38–41]. Studije na životinjama su pokazale da zidovudin može biti odgovoran za razvoj kardiomiopatije zbog oštećenja mitohondrija, a ova povezanost uočena je nedavno i u jednog HIV-pozitivnog bolesnika koji je liječen nukleozidnim analogima reverzne transkriptaze [42]. S druge strane, jedna prospektivna studija provedena na 440 djece rođene od HIV-pozitivnih majki koja su bila podvrgnuta periodičnim ehokardiografskim pregledima nije pokazala niti jedan slučaj strukturne ili funkcionalne promjene lijevog srca koji bi se doveo u vezu s perinatalnom ekspozicijom zidovudinu [43].

Jedno od najzanimljivijih opažanja o kardiomiopatiji povezanoj s HIV-om je njena udruženost s encefalopatijom, što su pokazale kliničke studije provedene i na djeci i odraslima. Naime, uočeno je da pojava encefalopatije može negativno utjecati na klinički tijek kardiomiopatije povezane s HIV-om te da bolesnici s encefalopatijom češće umiru od kardijalnih uzroka u odnosu na bolesnike bez encefalopatije [44]. U jednoj prospektivnoj studiji, djeca zaražena HIV-om u kojih se razvila encefalopatija češće su imala zatajivanje lijevog ventrikula te su češće umirala od kongestivnog zatajivanja srca u odnosu na djecu bez encefalopatije [45]. Jedna je druga studija pokazala da je prevalencija kardiomiopatije bila značajno veća u HIV-pozitivne djece s encefalopatijom u odnosu na onu bez encefalopatije (30 % u odnosu na 2 %) [46]. I u odraslih bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom povezanom s HIV-om ehokardiografskim se praćenjem vidjelo da bolesnici s encefalopatijom, neovisno o trajanju kardiomiopatije, imaju veći stupanj oštećenja funkcije srca te da češće umiru od posljedica kongestivnog zatajivanja srca [47].

Opisuju se različiti patogenetski mehanizmi nastanka kako miokarditije tako i encefalopatije [44]. Gubitak

neurona u tijeku razvoja HIV-encefalopatije dovodi se u vezu s intenzivnom replikacijom virusa koja dovodi do intenzivne aktivacije makrofaga i oslobađanja medijatora upale. I medijatori upale i virusni proteini HIV-a mogu djelovati kao neurotoksini uzrokujući apoptozu neurona [46]. Posljedično oštećenje autonomnog živčanog sustava, osobito njegovog parasimpatičkog dijela, determinira povećanje adrenergičke aktivnosti s posljedičnim povećanjem potrošnje kisika od strane srčanog tkiva te slomom regulacije β -adrenergičkih receptora što sve dovodi do progresivnog oštećenja kontraktilne sposobnosti kardiomiocita.

Pojedine se manifestacije kardiomiopatije i encefalopatije povezane s HIV-om dovode u izravnu vezu i s djelovanjem samog HIV-a. Na ovo ukazuje i činjenica da su sekvence nukleotida HIV-a dokazane u multinuklearnim orijaškim stanicama kore mozga u 79 % bolesnika s encefalopatijom i dilatacijskom kardiomiopatijom koji su umrli od kongestivnog zatajivanja srca, te da su u tih bolesnika češće nađene nukleotidne sekvence HIV-a i unutar stanica miokarda u odnosu na bolesnike s dilatacijskom kardiomiopatijom bez encefalopatije [47].

Ostale kliničke manifestacije mogle bi se dovesti u vezu s djelovanjem specifičnih citokina i njihovim citotoksičnim i neurotoksičnim učinkom [22, 46]. Stanice miokarda i mozga koje predstavljaju rezervoar, kao što su makrofagi i dendritičke stanice, mogu imati veoma važnu ulogu u nastanku i progresiji kardiomiopatije i encefalopatije. Interakcija između CD8+ stanica i dendritičkih stanica, koja je odgovorna za primarni imunološki odgovor na HIV i za prezentaciju antigena limfocitima T, može potaknuti oslobađanje citokina koji djeluju kardiotoksično i neurotoksično, kao što su faktor nekroze tumora α (TNF- α), interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6) i interleukin 10 (IL-10). Osim toga, dendritičke stanice kroz dulje vrijeme mogu na svojoj površini predočavati HIV što može inducirati progresivno oštećenje tkiva zbog kroničnog dugotrajnog oslobađanja citotoksičnih citokina, a što u konačnici dovodi do razvoja kliničke slike obje bolesti, ovisno o stupnju imunosupresije bolesnika [44].

Neke su retrospektivne studije pokazale da profilaksa oportunističkih infekcija i smanjenje incidencije encefalopatije primjenom antiretrovirusnih lijekova mogu znatno smanjiti učestalost ili pak poboljšati klinički tijek kardijalnih patoloških stanja povezanih s HIV-om. U jednoj retrospektivnoj studiji provedenoj između 1989. i 1998. godine u Italiji, u kojoj je ehokardiografskim praćenjem bilo uključeno 1042 bolesnika, incidencija kardijalnih patoloških stanja povezanih s HIV-om smanjena je sa 51,8 % na 18,6 % uvođenjem HAART-a. Smanjenje se osobito odnosilo na dilatacijsku kardiomiopatiju čija je incidencija smanjena sa 8,1 % na 1,8 %, te na perikardni izljev čija je incidencija smanjena sa 13,5 % na 3,4 % [48].

Dilatacijska kardiomiopatija odgovorna je za većinu slučajeva smrti kardijalne geneze u sklopu AIDS-a, a gotovo redovito se javlja u uznapredovalom stadiju HIV-bolesti i u bolesnika s veoma niskim brojem CD4+ limfocita, što odražava teško oštećenje imunološkog sustava, iako nije dokazana povezanost između progresije disfunkcije lijeve klijetke i niskog broja CD4+ limfocita [45]. Osim toga, uočeno je da se disfunkcija lijeve klijetke može pojaviti i u ranim stadijima HIV-infekcije [2].

Dilatacijska kardiomiopatija ima kratkoročno lošu prognozu; ovisno o stadiju infekcije HIV-om, medijan preživljenja bolesnika s ehokardiografski potvrđenom disfunkcijom lijevog ventrikula iznosi 101 dan u odnosu na 472 dana u bolesnika s normalnom funkcijom lijevog ventrikula [3].

Ehokardiografski nalaz u sklopu dilatativne kardiomiopatije može pokazati dilataciju srčanih komora, difuznu hipokineziju lijevog ventrikula te smanjenje ejectiveske frakcije lijevog ventrikula.

Dilatacija desnog ventrikula, koja se u literaturi opisuje rjeđe od one lijevog ventrikula, gotovo je uvijek udružena s primarnom plućnom hipertenzijom ili sekundarnom usljed plućne embolije, oportunističkih infekcija i neoplazmi.

2. Bolesti endokarda

Endokarditis

U bolesnika zaraženih HIV-om opisuju se dva oblika endokarditisa: marantički endokarditis i infekcijski endokarditis (IE) [7, 8, 49].

Marantički endokarditis, koji se još naziva i nebakterijski trombotički endokarditis, najčešća je bolest endokarda povezana s HIV-om, a nalazimo ga kao obdukcijски nalaz u 3,7–15 % bolesnika s AIDS-om u eri prije uvođenja HAART-a [7–10, 30, 31]. To je jedan oblik neinfekcijskog endokarditisa za koji je karakteristično prisustvo slobodnih (flotirajućih) vegetacija građenih od depozita fibrina i trombocita, a bez neovaskularizacije i bez upalnih promjena u priležećem subendokardu. Vegetacije mogu biti solitarne ili multiple, veličine do 2–3 cm, a najčešće su smještene na atrijskoj strani atrioventrikulskih zalistaka ili na ventrikulskoj strani semilunarnih zalistaka; nerijetko se otkidaju uzrokujući perifernu embolizaciju (u sistemsku ili plućnu cirkulaciju) s posljedičnom ishemijom i/ili hemoragijskim infarktima pluća, srca, slezene, bubrega, mozga. U slučaju prolazne bakterijemije mogu se naknadno kolonizirati mikroorganizmima koji cirkuliraju u krvi [8].

IE u bolesnika zaraženih HIV-om najčešće je povezan s intravenskim uzimanjem droge, a rijetko se javlja u bolesnika koji nisu ovisnici. S tim u vezi je najčešći uzročnik IE *Staphylococcus aureus*, a najčešće sjelo endokarditisa

je trikuspidna valvula [50]. Rjeđi su uzročnici IE gljive, od kojih su najčešće *Candida spp.* i *Aspergillus spp.* [51].

Početak, kliničke manifestacije i tijek bolesti ne razlikuju se bitno u HIV-pozitivnih ovisnika u odnosu na one HIV-negativne. Ipak, čini se da je stupanj imunosupresije, koji se očituje brojem CD4+ limfocita u mm³ periferne krvi, značajan klinički parametar u procjeni prognoze HIV-pozitivnih bolesnika s IE. Jedno istraživanje provedeno na intravenskim ovisnicima s IE pokazalo je da je smrtnost bila znatno veća među HIV-pozitivnim ovisnicima s uznapredovalom HIV-infekcijom u odnosu na HIV-negativne ovisnike ili one s asimptomatskom HIV-infekcijom [50]. Isto tako se pokazalo da je smrtnost od IE obrnuto proporcionalna broju CD4+ limfocita pri čemu je najveća smrtnost bila među bolesnicima s brojem CD4+ limfocita <200/mm³ [52, 53].

Jedno drugo multicentrično retrospektivno istraživanje, provedeno u Italiji od 1984.–1999. godine na 895 bolesnika s IE, pokazalo je da je 12 % bolesnika s IE bilo zaraženo HIV-om. Smrtnost, koja je iznosila 17,8 %, je bila značajno povezana sa zahvaćenošću lijevog srca, a najveća je bila među HIV-pozitivnim bolesnicima s uznapredovalim stadijem HIV-infekcije i brojem CD4+ limfocita <200/mm³ [54].

I među našim HIV-pozitivnim bolesnicima s IE koji su u našem Institutu liječeni od 1985. do 2002. godine (80 bolesnika), smrtnost je bila visoka (25 % u odnosu na 12 % u HIV-negativnih bolesnika) i u značajnoj korelaciji sa stupnjem imunosupresije. U trenutku postavljanja dijagnoze IE, 53 % HIV-pozitivnih bolesnika imalo je <200/mm³ CD4+ limfocita, a smrtnost među njima iznosila je 33 %, dok je smrtnost u preostalim bolesnika koji su imali >200/mm³ CD4+ limfocita iznosila 14 % (odds ratio (OR) = 12; p < 0,07).

3. Bolesti perikarda

Perikardni izljev

Perikardni izljev jedna je od češćih kardijalnih manifestacija u tijeku infekcije HIV-om, a najčešće ima asimptomatski tijek, ili se javlja u sklopu akutnog perikarditisa, s manje ili više obilatim izljevom, ili pak u sklopu kroničnog konstriktivnog perikarditisa.

U eri prije uvođenja HAART-a, jedna je prospektivna studija u kojoj su bolesnici s AIDS-om bili podvrgnuti periodičnim kontrolnim ehokardiografskim pregledima kroz dvije uzastopne godine od postavljanja dijagnoze AIDS-a, pokazala godišnju incidenciju perikardnog izljeva od 11 % [4]. Brojne su druge studije ukazale na pojavu perikardnog izljeva s učestalošću koja varira od 12–40 %, s najvećom učestalošću od 60 % među bolesnicima s AIDS-om koji su umrli od kardiovaskularnih uzroka [19, 21, 55].

Perikardni izljev u sklopu infekcije HIV-om dovodi se u vezu s oportunističkim infekcijama, neoplazmama (Kaposijev sarkom, non-Hodgkinov limfom) ili pak infarktomiokarda, ali u većini slučajeva etiološka dijagnoza ostane nedokazana.

Kao najčešći infektivni uzročnici perikardnog izljeva dokazani su *Staphylococcus aureus*, *M. tuberculosis*, *M. avium intracellulare*, *C. neoformans*, *Nocardia asteroides*, *H. capsulatum*, CMV, coxsackievirusi i HSV [3].

Perikardni izljev povezan s HIV-om najčešće ima blagi, klinički asimptomatski oblik, ali ponekad može doći i do nakupljanja veće količine izljeva što može uzrokovati i tamponadu srca. U eri prije uvođenja HAART-a, godišnja incidencija tamponade srca među bolesnicima s AIDS-om iznosila je oko 1 %, dok je u bolesnika s AIDS-om koji su imali i perikardni izljev iznosila oko 9 % [4]. Šestomjesečna smrtnost bolesnika s perikardnim izljevom bila je skoro 9 puta veća u odnosu na ostale bolesnike [4]. Pojava perikardnog izljeva u tijeku infekcije HIV-om povezuje se sa znatno većim mortalitetom, neovisno o broju CD4+ limfocita [2, 4].

Perikardni izljev češće se nađe u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću i češći je u osoba s nižim brojem CD4+ limfocita te u bolesnika s nekom od oportunističkih infekcija ili neoplazmi.

Što se tiče klinike, kod akutnih oblika perikarditisa vidamo slične kliničke slike kao i u HIV-negativnih bolesnika. Bolesnici se žale na prekordijalnu ili retrosternalnu bol koja se širi u vrat ili lijevo rame, prisutna je vrućica, opći algički sindrom, osjećaj opće slabosti, tahikardija. Auskultacijom srca može se čuti perikardijalno trenje. Ako dođe do organizacije izljeva, može nastupiti tamponada srca s razvojem hipotenzije, tahikardije, dispneje, nabreklih vena vrata, hepatosplenomegalije, a ponekad i do smrti.

Kronični konstriktivni perikarditis najčešće se razvija u sklopu tuberkuloznog perikarditisa, a klinički se očituje hepatomegalijom, najčešće bez splenomegalije, edema, ascitesom te nabreklih venama vrata.

Za postavljanje dijagnoze perikardnog izljeva potrebno je učiniti elektrokardiogram, rendgenogram toraksa i ehokardiogram. Kada se sumnja na infektivnu etiologiju, za postavljanje etiološke dijagnoze može se učiniti i perikardiocenteza i biopsija perikarda.

4. Neoplazme srca

Kaposijev sarkom i maligni limfomi gotovo su jedine neoplazme koje mogu biti lokalizirane u srcu bolesnika zaraženih HIV-om [6]. Studije objavljene osamdesetih godina, koje su temeljene na obdukcijским nalazima bolesnika s AIDS-om, uglavnom homo/biseksualnih muškaraca, pokazale su učestalost zahvaćanja srca Kaposijevim sarkomom između 12 i 28 % [6, 56].

Zahvaćenost srca malignim limfomima još je rjeđa, a uglavnom se radi o sekundarnim manifestacijama limfoma neke druge primarne lokalizacije; najčešće su to non-Hodgkin limfomi tipa Burkitt i imunoblastični limfomi limfocita B [6].

Uvođenjem HAART-a znatno je smanjena učestalost i Kaposijevog sarkoma i non-Hodgkin limfoma u HIV-pozitivnih bolesnika, pa tako i njihovih kardijalnih oblika, što je posljedica poboljšanja imunološkog statusa tih bolesnika, ali i prevencije oportunističkih infekcija, osobito infekcija humanim herpesvirusom 8 (HHV8) i Epstein-Barrovim virusom (EBV) koji se dovode u etiološku vezu s nastankom ovih neoplazmi [57].

5. Plućna hipertenzija povezana s HIV-om

Primarna plućna hipertenzija definira se kao stanje karakterizirano povišenim srednjim sistoličkim tlakom u plućnoj arteriji (STPA) >25 mm Hg u mirovanju, odnosno >30 mm Hg za vrijeme fizičke aktivnosti, u odsutnosti drugih vidljivih uzroka povišenog tlaka.

U odnosu na opću populaciju u kojoj se primarna plućna hipertenzija javlja s učestalošću od 0,02 %, u bolesnika zaraženih HIV-om uočena je njena povećana učestalost, čak i do 0,5 % [5, 58–61]. Ovaj podatak doveo je do sumnje da bi ove dvije bolesti mogle biti međusobno povezane.

Histološka slika plućne hipertenzije povezane s HIV-om ne razlikuje se bitno od one kod primarne plućne hipertenzije, iako do sada nije razjašnjeno koja je uloga samog HIV-a, bilo izravna ili neizravna, u patogenezi ove bolesti. Pretpostavlja se da uloga HIV-a nije izravna, obzirom da nije potvrđeno prisustvo samog HIV-a u plućnom vaskularnom endotelu [62], ali je on nađen u alveolarnim makrofagima koji kao odgovor na infekciju virusom oslobađaju TNF- α , hidroksilne anione i proteolitičke enzime [63, 64]. Osim toga, utvrđeno je da je gp120 HIV-a u stanju potaknuti stanice monocitno-makrofagnog reda na hiperprodukciju TNF- α i endotelina 1 (ET-1). TNF- α i IL-6, čija je produkcija povećana u bolesnika zaraženih HIV-om, mogu na razini endotela potaknuti veliku produkciju ET-1 [64].

U jednoj studiji provedenoj na 20 bolesnika s plućnom hipertenzijom povezanom s HIV-om u Institutu Spallanzani nađeno je da je u plazmi bolesnika s plućnom hipertenzijom prisutna puno veća koncentracija IL-6 i ET-1 u odnosu na HIV-pozitivne bolesnike bez plućne hipertenzije [0,82±0,03 pg/mL vs 0,2±0,03 za IL-6 ($p<0,001$); 6,0±3 vs 1,0±0,1 za ET-1 ($p<0,001$)]. Osim toga, koncentracija IL-6 i ET-1 bila je u znatnoj korelaciji sa stupnjem plućne hipertenzije obzirom na STPA, ali ne i s brojem CD4+ limfocita i razinom viremije u krvi [11].

U bolesnika s plućnom hipertenzijom povezanom s HIV-om dokazana je i povećana prisutnost trombocitnog

faktora rasta (PDGF) na nivou endotela plućne cirkulacije. Povećana koncentracija PDGF-a zajedno s hiperprodukcijom drugih citokina i ET-1, može potaknuti hiperplaziju glatkih mišićnih stanica stijenki krvnih žila te inducirati morfološke i funkcionalne promjene na endotelnim stanicama koje u konačnici dovode do nastanka patohistoloških promjena tipičnih za primarnu plućnu hipertenziju [62].

Utvrđeno je da u patogenezi plućne hipertenzije povezane s HIV-om određenu ulogu imaju i genetski čimbenici; antigeni tkivne podudarnosti HLA-DR6 i DR52 češće su prisutni u HIV-pozitivnih bolesnika s plućnom hipertenzijom povezanom s HIV-om nego u HIV-pozitivnih bolesnika bez nje [64].

Prema jednoj drugoj hipotezi, u bolesnika s plućnom hipertenzijom povezanom s HIV-om dolazi do aktivacije α_1 -adrenergičkih receptora na glatkim mišićnim stanicama stijenke krvnih žila u plućnoj cirkulaciji. Ovu aktivaciju najvjerojatnije inducira hipoksija, bilo zbog naglih promjena tlaka u plućnoj cirkulaciji bilo zbog povećane koncentracije cirkulirajućeg adrenalina i noradrenalina, s posljedičnom hipertrofijom/hiperplazijom glatkih mišićnih stanica stijenke krvnih žila i povećanom kontraktilnošću. I u bolesnika s AIDS-om utvrđena je dugotrajna aktivacija srži nadbubrežne žlijezde s posljedičnom kroničnom hiperprodukcijom kateholamina [10].

Uz to, u bolesnika zaraženih HIV-om često je prisutna i koinfekcija s virusom hepatitisa B (HBV) odnosno virusom hepatitisa C (HCV), a brojne su studije dokazale povećanu jetrenu produkciju i smanjenu metabolizaciju ET-1 u bolesnika s cirozom jetre. Naime, u bolesnika koji su imali plućnu hipertenziju povezanu s HIV-om i cirozu jetre zbog infekcije HBV/HCV-om nađene su znatno više vrijednosti STPA nego u HIV-pozitivnih bolesnika s plućnom hipertenzijom bez ciroze jetre [64].

Tablica 3 prikazuje zbirne podatke o kliničkim obilježjima 76 bolesnika s plućnom hipertenzijom povezanom s HIV-om koji su objavljeni u publikacijama od 1987. do 1998. godine, uključujući i bolesnike liječene u Institutu Spallanzani. Analizom podataka nađeno je da su bolesnici s AIDS-om imali znatno više vrijednosti STPA u odnosu na druge bolesnike s asimptomatskom i simptomatskom HIV-infekcijom (85,4±17 vs 71,8±15 mm Hg; $p<0,013$), dok broj CD4+ limfocita nije bio povezan sa stupnjem plućne hipertenzije. Osim toga, vrijednosti STPA bile su više u bolesnika s cirozom jetre zbog infekcije HBV/HCV-om nego u bolesnika bez ciroze, iako ova razlika nije bila statistički značajna. Medijan preživljenja izračunat za 60 bolesnika za koje su bili dostupni podaci iznosio je 300 dana (95 % CI = 214–386) [65].

Klinička slika plućne hipertenzije razvija se usporedo s napredovanjem disfunkcije desnog srca, a kreće se od asimptomatskog stanja preko teškog kardijalnog deficita s razvojem plućnog srca pa sve do konačnog nastupa smrti

Tablica 3. Klinička obilježja 76 bolesnika s plućnom hipertenzijom povezanom s HIV-om [65]**Table 3.** Clinical characteristics of 76 patients with HIV-related pulmonary hypertension [65]

Spol/Sex M (M) Ž (F)	47 (61,8 %) 29 (38,2 %)
Dob (godine, medijan) Age (years, median)	33+7,9
Klinički stadij bolesti / Clinical stage (podaci dostupni za 72 bolesnika)/ (data for 72 patients)	
AIDS	20 (27,8 %)
Simptomatska infekcija HIV-om/ Symptomatic HIV infection	14 (19,4 %)
Asimptomatska infekcija HIV-om/ Asymptomatic HIV infection	38 (52,8 %)
Limfociti CD4+ (CD4+ lymphocytes) /mm ³ (podaci dostupni za 56 bolesnika)/ (data for 56 patients)	300 ± 250
STPA (SPAP) mm Hg (podaci dostupni za 48 bolesnika)/ (data for 48 patients)	76,2 + 16,8
Ciroza jetre zbog HBV/HCV-infekcije Liver cirrhosis due to HBV/HCV infection (podaci dostupni za 48 bolesnika)/ (data for 48 patients)	11 (22,9%)
Klinički simptomi/Clinical symptoms (podaci dostupni za 52 bolesnika)/ (data for 52 patients)	
Dispneja / Dyspnea	37
Periferni edemi /Peripheral edema	9
Bol u prsima / Chest pain	5
Sinkopa / Syncopa	6
Kašalj / Cough	5
Raynaudom fenomen / Raynaud's phenomenon	1

Legenda: AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije; HBV – virus hepatitisa B; HCV – virus hepatitisa C; HIV – virus humane imunodeficijencije; M – muški; STPA – sistolički tlak u plućnoj arteriji; Ž – ženski

Legend: AIDS – Acquired Immunodeficiency Syndrome; F – female; HBV – hepatitis B virus; HCV – hepatitis C virus; HIV – Human Immunodeficiency Virus; M – male; SPAP – Systolic pulmonary arterial pressure

usljed kongestivnog zatajivanja srca. U većine bolesnika jedan od najranijih simptoma bolesti je dispneja u naporu ili mirovanju. Ostali češći simptomi su bolovi u prsima, epizode kratkotrajne nesvjestice i sinkope te periferni edemi. U 10 % bolesnika javlja se Raynaudov fenomen koji ukazuje na lošu prognozu. U nekih bolesnika javlja se disfonija zbog kompresije dilatirane plućne arterije na povratni živac. Hemoptiza je jedan od rjeđih simptoma.

U HIV-pozitivnih bolesnika s plućnom hipertenzijom važno je isključiti i druge uzroke plućne hipertenzije, poput zlouporabe droge, valvulopatije, prirodne kardiomiopatije, postojeći endokarditis trikuspidne valvule.

Kod sumnje na plućnu hipertenziju najvažnije je čim prije učiniti ehodopplerkardiografiju kako bi se odredio

STPA, ali i isključili sekundarni uzroci plućne hipertenzije, kao što su urođene kardiopatije, stenoza mitralne valvule te prisutnost spojeva unutar srca. Potrebno je učiniti i rendgensku snimku pluća i srca uz pomoć koje se također mogu isključiti neki sekundarni uzroci plućne hipertenzije, poput kronične opstruktivne bolesti i intersticijskih bolesti pluća.

U bolesnika s plućnom hipertenzijom u kojih se sumnja na emboliju pluća indicirana je perfuzijsko-ventilacijska scintigrafija. U svih bolesnika u kojih se perfuzijskom scintigrafijom pluća utvrde perfuzijski defekti potrebno je učiniti i plućnu angiografiju. Kateterizacija desnog srca pretraga je izbora za potvrdu dijagnoze plućne hipertenzije.

Liječenje plućne hipertenzije povezane s HIV-om ne razlikuje se bitno od liječenja primarne plućne hipertenzije, a temelji se prvenstveno na primjeni vazodilatatora.

Vazodilatacijski lijekovi koji se primjenjuju u liječenju plućne hipertenzije povezane s HIV-om obuhvaćaju antagoniste kalcija i epoprostenol. Mogu se koristiti i diuretici koji smanjuju venski prliv u bolesnika sa zatajivanjem desnog srca, te terapija kisikom koji inducira vazodilataciju alveolarnih kapilara. A kako je uočen povećan rizik od tromboza, preporuča se i primjena antikoagulantne terapije.

Antagonisti kalcija djeluju tako što induciraju vazodilataciju plućnih arterija i time smanjuju srednji plućni tlak, ali u većine bolesnika izazivaju i sistemsku arterijsku hipotenziju usljed čega može doći do sekundarne hipoperfuzije plućne cirkulacije s posljedičnim pogoršanjem plućne hipertenzije.

Epoprostenol, analog prostaciklina, učinkovit je u snižavanju plućne vaskularne rezistencije, a time i snižavanju plućne hipertenzije, ali ima kratak poluživot što zahtijeva njegovu primjenu u obliku kontinuirane intravenzne infuzije. Beraprost je peroralna formulacija analoga prostaciklina koji se primjenjuje u bolesnika s primarnom plućnom hipertenzijom u kojih djeluje tako što smanjuje srednji plućni tlak za više od 20 % te povećava preživljavanje tih bolesnika u usporedbi s bolesnicima koji se liječe na tradicionalan način.

Ostali lijekovi koji su se pokazali korisnima u liječenju primarne plućne hipertenzije su sildenafil, koji ima vazodilatacijski učinak prvenstveno na plućnu cirkulaciju, bosentan, antagonist receptora za ET-1, a oba su dostupna u oblicima za peroralnu primjenu.

Prema mišljenju pojedinih stručnjaka, plućna hipertenzija povezana s HIV-om predstavlja jasnu indikaciju i za primjenu antiretrovirusnih lijekova. Ehokardiografskim praćenjem bolesnika uočeno je, naime, da je u bolesnika s plućnom hipertenzijom povezanom s HIV-om koji su uzimali antiretrovirusnu terapiju došlo do stabilizacije ili redukcije plućne hipertenzije, dok je u nelije-

čenih bolesnika s vremenom došlo do porasta STPA. Ipak, slučajevi plućne hipertenzije uočeni su i u bolesnika na antiretrovirusnoj terapiji s niskim stupnjem viremije [66].

6. Bolesti arterija

Prva opažanja da se u tijeku infekcije HIV-om javljaju i promjene na krvožilnom sustavu uočena su u HIV-pozitivne djece u koje su nađena dva oblika arteriopatija: arteriitis sa stvaranjem fuziformnih aneurizmi i arterioskleroza s posljedičnim okluzijama krvnih žila. Najčešće su ovim promjenama zahvaćene arterije mozga, ali mogu biti zahvaćene i krvne žile srca s posljedičnim nastankom aneurizmi koronarnih arterija usljed čega nastaju endovaskularne tromboze i infarkt miokarda [67].

U osoba zaraženih HIV-om opisan je širok spektar promjena koje zahvaćaju krvne žile; ove promjene mogu nastati kao posljedica imunoloških zbivanja koje potiče sam HIV, direktnog učinka HIV-a, ali i drugih infektivnih agensa (poput CMV) kao i učinka nekih lijekova [68].

Nedavno je u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze (IP) opisan povećan rizik ubrzane ateroskleroze koronarnih arterija i karotida [12,13,69–76]. Preliminarni rezultati jedne studije provedene pri Institutu Spallanzani na 67 HIV-pozitivnih bolesnika liječenih HAART-om, koji su bili podvrgnuti kolor-doppleru ogranaka aorte, pokazali su zadebljanje sloja intime-medie stijenke krvnih žila u 46,3 % ispitanika, a prisutnost ateromatoznih plakova nađena je u 23,9 % ispitanika.

Primjena IP dovodi se u vezu i s razvojem akutnih koronarnih sindroma odnosno povećanom učestalošću infarkta miokarda u HIV-pozitivnih bolesnika [12,13,16]. U jednoj kohorti od 5672 bolesnika zaraženih HIV-om liječenih između 1993. i 2002. godine, uočena je značajno veća učestalost infarkta miokarda od 1996. godine kada su u liječenje uvedeni IP. Incidencija infarkta miokarda, iako sveukupno niska, iznosila je oko 1,42/1000 osoba po godini praćenja u bolesnika liječenih IP (19/3247 bolesnika) u odnosu na 0,46/1000 osoba/godinu u bolesnika koji nisu uzimali IP (2/2425 bolesnika) [15].

Jedna je druga studija provedena na 23 490 HIV-pozitivnih bolesnika liječenih HAART-om pokazala da se incidencija infarkta miokarda povećava s duljinom trajanja liječenja (sa 2,2/1000 osoba/godinu u prvoj godini na 6,4/1000 osoba/godinu u sedmoj godini. Općenito, povećanje relativnog rizika za infarkt miokarda iznosi oko 27 % godišnje u prvih 7 godina liječenja. Pa ipak, u promatranom razdoblju od ukupno 36 199 osoba/godinu infarkt miokarda razvio se samo u 129 bolesnika [17].

S druge strane, neke studije uopće nisu dokazale postojanje povećanog rizika razvoja koronaropatija i smrti zbog kardijalnih uzroka u osoba na terapiji HAART-om [77]. Ipak, obzirom da se radilo o retrospektivnim studijama kraćeg trajanja, teško je sa sigurnošću isključiti uzroč-

nu povezanost primjene IP i razvoja koronaropatije. Stoga, kliničke studije koje prate povezanost vaskularnih bolesti s primjenom IP zahtijevaju dulji period praćenja kako bi se uočila njihova pojava, te konačno razjasnila uloga ovih lijekova u patogenezi sistemske i koronarne ateroskleroze.

Zaključak

Kardiovaskularni sustav često je zahvaćen različitim promjenama u tijeku infekcije HIV-om, osobito u terminalnom stadiju HIV-bolesti. Najčešći klinički oblici kardiovaskularnih bolesti su miokarditis, dilatacijska kardiomiopatija, endokarditis, perikardni izljev i perikarditis, tumori srca povezani s AIDS-om (Kaposijev sarkom i maligni limfomi) te plućna hipertenzija. Sve šira primjena HAART-a, koja je značajno poboljšala kvalitetu života i produljila preživljenje bolesnika zaraženih HIV-om, utjecala je međutim i na spektar kardiovaskularnih manifestacija povezanih s HIV-om. Iako je s jedne strane uvođenje HAART-a smanjilo učestalost nekih manifestacija, poput dilatacijske kardiomiopatije, perikardnog izljeva, neoplazmi i oportunističkih infekcija srca, s druge strane sve je češća pojava stanja, kao što su koronaropatije i infarkt miokarda, koja se barem u jednoj mjeri mogu dovesti u vezu s primjenom HAART-a. Stvarna dimenzija ovog problema međutim još uvijek nije definirana. Bolesnike zaražene HIV-om, osobito one s preegzistirajućim čimbenicima rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, treba podvrgnuti detaljnim periodičkim kardiološkim pregledima već u početnim stadijima bolesti poradi ranije identifikacije i pravovremenog liječenja eventualno otkrivenih patoloških stanja.

Literatura

- [1] Autran B, Gorin I, Leibowitch M, i sur. AIDS in a Haitian woman with cardiac Kaposi's sarcoma and Whipple's disease. *Lancet* 1983;1:767–8.
- [2] Blanchard DG, Hagenhoff C, Chow LC, McCann HA, Dittrich HC. Reversibility of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals: a serial echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1270–6.
- [3] Currie PF, Jacob AJ, Foreman AR, Elton RA, Brett RP, Boon NA. Heart muscle disease related to HIV infection: prognostic implications. *BMJ* 1994;309:1605–7.
- [4] Heidenreich PA, Eisenberg MJ, Kee LL, i sur. Pericardial effusion in AIDS. Incidence and survival. *Circulation* 1995;92:3229–34.
- [5] Himelman RB, Dohrmann M, Goodman P, i sur. Severe pulmonary hypertension and cor pulmonale in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1989;64:1396–9.
- [6] Jenson HB, Pollock BH. Cardiac cancers in HIV-infected patients. U: Lipshultz SE, ur. *Cardiology in AIDS*. New York: Chapman & Hall; 1998, str. 225–63.
- [7] Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, Siegel RJ. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J* 1987;113:773–84.

- [8] Yunis NA, Stone VE. Cardiac manifestations of HIV/AIDS: a review of disease spectrum and clinical management. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18:145–54.
- [9] Rerkpattanapipat P, Wongpraparut N, Jacobs LE, Kotler MN. Cardiac manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2000;160:602–8.
- [10] Fisher SD, Lipshultz SE. Epidemiology of cardiovascular involvement in HIV disease and AIDS. *Ann N Y Acad Sci* 2001;946:13–22.
- [11] Petrosillo N. Osobni podaci.
- [12] Henry K, Melroe H, Huebsch J, i sur. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1328.
- [13] Currier JS, Taylor A, Boyd F, i sur. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:506–12.
- [14] Tabib A, Leroux C, Mornex JF, Loire R. Accelerated coronary atherosclerosis and arteriosclerosis in young human-immunodeficiency-virus-positive patients. *Coron Artery Dis* 2000;11:41–6.
- [15] Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, Greenberg AE, Janssen RS; HIV Outpatient Study (HOPS) investigators. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002;360:1747–8.
- [16] Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D; Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003;17:2479–86.
- [17] The DAD Study Group. Combination antiretroviral therapy and risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993–2003.
- [18] Flynn TE, Bricker LA. Myocardial infarction in HIV infected men receiving protease inhibitors. *Ann Intern Med* 1999;131:548.
- [19] Fink L, Reichel N, Sutton M. Cardiac abnormalities in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1984;54:1161–3.
- [20] Reilly JM, Cunnion RE, Anderson DW, i sur. Frequency of myocarditis, left ventricular dysfunction and ventricular tachycardia in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1988;62:789–93.
- [21] Corallo S, Mutinelli MR, Moroni M, i sur. Echocardiography detects myocardial damage in AIDS: prospective study in 102 patients. *Eur Heart J* 1988;9:887–92.
- [22] Grody W, Cheng L, Lewis W. Infection of the heart by the human immunodeficiency virus. *Am J Cardiol* 1990;66:203–6.
- [23] Herskowitz A, Wu TC, Willoughby SB, i sur. Myocarditis and cardiotropic viral infection associated with severe left ventricular dysfunction in late-stage infection with human immunodeficiency virus. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1025–32.
- [24] Bowles NE, Kearney DL, Ni J, i sur. The detection of viral genomes by polymerase chain reaction in the myocardium of pediatric patients with advanced HIV disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:857–65.
- [25] Fisher SD, Bowles NE, Towbin JA, Lipshultz SE. Mediators in HIV-associated cardiovascular disease: a focus on cytokines and genes. *AIDS* 2003;17Suppl 1:29–35.
- [26] Narula N, Narula J, Dec GW. Endomyocardial biopsy for non-transplant-related disorders. *Am J Clin Pathol* 2005;123Suppl: 106–18.
- [27] Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, i sur. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987;1:3–14.
- [28] Twu C, Liu NQ, Popik W, i sur. Cardiomyocytes undergo apoptosis in human immunodeficiency virus cardiomyopathy through mitochondrion- and death receptor-controlled pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:14386–91.
- [29] Herskowitz A, Vlahov D, Willoughby S, i sur. Prevalence and incidence of left ventricular dysfunction in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 1993;71:955–8.
- [30] Himelman RB, Chung WS, Chernoff DN, Schiller NB, Hollander H. Cardiac manifestations of human immunodeficiency virus infection: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1030–6.
- [31] Levy WS, Simon GL, Rios JC, Ross AM. Prevalence of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus infection. *Am J Cardiol* 1989;63:86–9.
- [32] De Castro S, d'Amati G, Gallo P, i sur. Frequency of development of acute global left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus infection. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1018–24.
- [33] Arshad A, Bansal A, Patel RC. Cardiac complications of human immunodeficiency virus infection: diagnostic and therapeutic considerations. *Heart Dis* 2000;2:133–45.
- [34] Miller TL. Cardiac complications and nutritional disorders. U: Lipshultz SE, ur. *Cardiology in AIDS*. New York: Chapman & Hall; 1998, str. 307–16.
- [35] Hoffman M, Lipshultz SE, Miller TL. Malnutrition and cardiac abnormalities in HIV-infected patients. U: Miller TL, Gorbach S, ur. *Nutritional aspects of HIV infection*. London: Arnold; 1999, str. 33–9.
- [36] Chariot P, Perchet H, Monnet I. Dilated cardiomyopathy in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 1999;340:732.
- [37] Currie PF, Goldman JH, Caforio AL, i sur. Cardiac autoimmunity in HIV-related heart muscle disease. *Heart* 1998;79:599–604.
- [38] Fantoni M, Autore C, Del Borgo C. Drugs and cardiotoxicity in HIV and AIDS. *Ann N Y Acad Sci* 2001;946:179–99.
- [39] Herskowitz A, Willoughby SB, Baughman KL, Schulman SP, Bartlett JD. Cardiomyopathy associated with antiretroviral therapy in patients with HIV infection: a report of six cases. *Ann Intern Med* 1992;116:311–3.
- [40] d'Amati G, Kwan W, Lewis W. Dilated cardiomyopathy in a zidovudine-treated AIDS patient. *Cardiovasc Pathol* 1992;1: 317–20.
- [41] Domanski MJ, Sloas MM, Follmann DA, i sur. Effect of zidovudine and didanosine treatment on heart function in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1995;127: 137–46.
- [42] Frerichs FC, Dingemans KP, Brinkman K. Cardiomyopathy with mitochondrial damage associated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *N Engl J Med* 2002;347:1895–6.
- [43] Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, i sur. Absence of cardiac toxicity of zidovudine in infants. *Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study Group*. *N Engl J Med* 2000;343:759–66.
- [44] Antinori A, Giancola ML, Alba L, Soldani F, Grisetti S. Cardiomyopathy and encephalopathy in AIDS. *Ann N Y Acad Sci* 2001;946:121–9.
- [45] Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, i sur. Left ventricular structure and function in children infected with human immunodeficiency virus: the prospective P2C2 HIV Multicenter Study. *Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group*. *Circulation* 1998;97: 1246–56.
- [46] Cooper ER, Hanson C, Diaz C, i sur. Encephalopathy and progression of human immunodeficiency virus disease in a cohort of children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1998; 132:808–12.

- [47] Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, i sur. Clinical course of cardiomyopathy in HIV-infected patients with or without encephalopathy related to the myocardial expression of tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide synthase. *AIDS* 2000;14:827-38.
- [48] Pugliese A, Isnardi D, Saini A, Scarabelli T, Raddino R, Torre D. Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients with cardiac involvement. *J Infect* 2000;40:282-4.
- [49] Currie PF, Sutherland GR, Jacob AJ, Bell JE, Brettle RP, Boon NA. A review of endocarditis in acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Eur Heart J* 1995;16Suppl B:15-8.
- [50] Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J and Gocke DJ. Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1-negative and -positive patients. *Clin Infect Dis* 1990;162:967-70.
- [51] Petrosillo N, Pellicelli AM, Cicalini S, Conte A, Goletti D, Palmieri F. Endocarditis caused by *Aspergillus* species in injection drug users. *Clin Infect Dis* 2001;33; e97-9.
- [52] Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, Lisowski J, Demarais P, Weinstein RA. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1996;22:40-5.
- [53] Ribera E, Miro JM, Cortes E, i sur. Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1998;158:2043-50.
- [54] Cicalini S, Forcina G, De Rosa FG. Infective endocarditis in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect* 2001;42:267-71.
- [55] Hecht SR, Berger M, Van Tosh A, Croxson S. Unsuspected cardiac abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. An echocardiographic study. *Chest* 1989;96:805-8.
- [56] Bestetti RB. Cardiac involvement in the acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Cardiol* 1989;22:143-6.
- [57] Aoki Y, Tosato G. Neoplastic conditions in the context of HIV-1 infection. *Curr HIV Res* 2004;2:343-9.
- [58] Coplan NL, Shimony RY, Ioachim H, i sur. Primary pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1990;89:96-9.
- [59] Polos PG, Wolfe D, Harley RA, Strange C, Sahn SA. Pulmonary hypertension and human immunodeficiency virus infection. Two reports and a review of the literature. *Chest* 1992;101:474-8.
- [60] Mette SA, Pavleski HI, Pietra GG, i sur. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1196-200.
- [61] Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991;100:1268-71.
- [62] Humbert M, Monti G, Fartoukh M. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J* 1998;11:554-9.
- [63] Pellicelli AM, Palmieri F, D'Ambrosio C, i sur. Role of human immunodeficiency virus in primary pulmonary hypertension-case reports. *Angiology* 1998;49:1005-11.
- [64] Pellicelli AM, Palmieri F, Cicalini S, Petrosillo N. Pathogenesis of HIV-related pulmonary hypertension. *Ann N Y Acad Sci* 2001;946:82-94.
- [65] Pellicelli AM, Barbaro G, Palmieri F, i sur. Primary pulmonary hypertension in HIV patients: a systematic review. *Angiology* 2001;52:31-41.
- [66] Petrosillo N, Chinello P, Vizza D, Cicalini S. Pulmonary hypertension and HIV: implementation of a Regional Registry. *Infez Med* 2005;13:5-15.
- [67] Husson RN, Saini R, Lewis LL, Butler KM, Patronas N, Pizzo PA. Cerebral artery aneurysms in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1992;121:927-30.
- [68] Calabrese LH. Infection with the human immunodeficiency virus type 1 and vascular inflammatory disease. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22Suppl 36:87-93.
- [69] Constans J, Marchand C, Conri C, i sur. Asymptomatic atherosclerosis in HIV-positive patients; a case control ultrasound study. *Ann Intern Med* 1995;27:683-5.
- [70] Maggi P, Serio G, Epifani G, i sur. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000;14:F123-8.
- [71] Maggi P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chirianni A; PREVALEAT Group. Colour-Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study. *AIDS* 2004;18:1023-8.
- [72] Behrens G, Schmidt H, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Vascular complications associated with use of protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1958.
- [73] Vittecoq D, Escaut L, Monsuez JJ. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1959.
- [74] Laurence J. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998;351:1960.
- [75] Depairon M, Chessex S, Sudre P, i sur. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals. Focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001;15:329-34.
- [76] Chironi G, Escaut L, Garipey J, i sur. Brief report: carotid intima-media thickness in heavily pretreated HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:490-3.
- [77] Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702-10.