

Ból u chorych zakażonych HIV – niedoceniany problem kliniczny

Pain in HIV-infected patients – an underestimated clinical problem

Magdalena Krzyżak-Jankowicz¹, Wojciech Leppert², Robert Jankowicz³

¹NZOZ Amavita Sp.p. we Wrocławiu

²Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

³Hospicjum Domowe przy Ośrodku Medycyny Paliatywnej i Hospicyjnej w Będkowie

Streszczenie

Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia, w 2011 r. całkowita liczba chorych zakażonych HIV w populacji ogólnoludowej wynosiła 34 mln. W Polsce od 1985 r. do końca 2012 r. odnotowano 16 314 przypadków zakażenia HIV. Częstość występowania bólu (chorobowość) u chorych zakażonych HIV waha się od 24% do 93%. Zespoły bólowe spotykane u chorych seropozytywnych można podzielić na trzy grupy: ból bezpośrednio związany z zakażeniem HIV lub wtórną immunosupresją, dolegliwości bólowe będące efektem postępowania terapeutycznego oraz ból wynikający z chorób występujących niezależnie od zakażenia HIV lub jego terapii. Wielu chorych zakażonych HIV cierpi z powodu dwóch lub więcej zespołów bólowych. Często występuje ból neuropatyczny. Najczęstsze lokalizacje dolegliwości bólowych to: głowa, jama ustna, klatka piersiowa, jama brzuszna oraz stawy i mięśnie. Ból doświadczany przez chorych zakażonych HIV bardzo często jest leczony nieprawidłowo. Opioidy i koanalgetyki przepisywane są zbyt rzadko. W artykule omówiono epidemiologię, patomechanizm, lokalizację i przyczyny niewłaściwego leczenia bólu u chorych zakażonych HIV.

Słowa kluczowe: ból, HIV, AIDS, chorobowość, niewłaściwe leczenie.

Abstract

World Health Organization estimates 34 million people were living with HIV at the end of 2011. In Poland, between 1985 and the end of 2012 16 314 cases of HIV-infected were registered. The prevalence of pain in HIV-infected patients varies between 24% and 93%. Pain syndromes seen in HIV-positive patients, can be categorized into three types: those directly related to HIV infection or consequences of immunosuppression, those caused by HIV therapies, and those unrelated to HIV infection or HIV infection therapies. HIV-infected patients often suffer from two or more pain syndromes with common prevalence of neuropathic pain. The most common pain sites are as follows: head, oral cavity, chest, abdomen, joints and muscles. Pain experienced by HIV-infected patients is very often undertreated. Opioids and adjuvants are prescribed too rarely. In this article epidemiology, pathomechanism, location and causes of undertreatment of pain in HIV-infected patients were discussed.

Key words: pain, HIV, AIDS, prevalence, undertreatment.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Magdalena Krzyżak-Jankowicz, NZOZ Amavita Sp.p., ul. Canaletta 4, 51-665 Wrocław,
e-mail: magda.lek@wp.pl

EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻENIA HIV I AIDS

Ludzki wirus upośledzenia odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV) należy do grupy retrowirusów [1–3]. Jest wirusem limfocytotropowym i neurotropowym, uszkadza bezpośrednio układ

immunologiczny i nerwowy [3]. Uszkodzenie układu immunologicznego jest następstwem niszczenia limfocytów T₄¹ (CD4+) [3]. HIV jest odpowiedzialny za rozwój zespołu nabytego upośledzenia odporności (*acquired immunodeficiency syndrome* – AIDS) [1–3].

¹Limfocyty T helper (pomocnicze) nazywane są też limfocytami T4 ze względu na obecność antygenu powierzchniowego CD4 (CD4+).

Według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO), w 2011 r. całkowita liczba chorych zakażonych HIV w populacji ogólnoswiatowej wynosiła 34 miliony [4]. W grupie tej 2,5 mln stanowiły nowe przypadki zakażenia wirusem HIV. W 2011 r. wskutek AIDS zmarło 1,7 mln osób [4]. Rejonem o najwyższym wskaźniku chorobowości związanym z zakażeniem HIV jest Afryka Subsaharyjska (4,9% mieszkańców). W Europie Zachodniej i Środkowej częstość występowania zakażenia HIV w 2011 r. wynosiła 0,2%. W Europie Wschodniej i Azji Centralnej wskaźnik ten był wyższy i wynosił 0,8% [4]. Według danych Państwowego Zakładu Higieny, w Polsce od 1985 r. do końca 2012 r. odnotowano 16 314 przypadków zakażenia HIV, w tym u 2848 chorych rozpoznano AIDS. Ogółem z powodu AIDS zmarło 1185 osób [5].

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. pacjenci z rozpoznaniem schorzeń wywołanych HIV (wg klasyfikacji ICD10: B20–B24) mogą zostać objęci opieką paliatywną.

KLASYFIKACJA CHORYCH Z ZAKAŻENIEM HIV I AIDS

Chorych zakażonych HIV można podzielić na trzy kategorie kliniczne i trzy kategorie immunologiczne [1, 3]. O przydzieleniu chorego do określonej **kategorii klinicznej** decyduje całościowy obraz kliniczny [1, 3]. Wyróżniono kategorie kliniczne: A, B i C.

Do **kategorii A** zalicza się pacjentów z ostrą chorobą retrowirusową oraz zakażeniem utajonym lub przetrwałą uogólnioną limfadenopatią [1, 3].

Do **kategorii B** zalicza się chorych, u których w wyniku postępu zakażenia dochodzi do obniżenia odporności i zwiększenia częstości występowania stanów podgorączkowych, przewlekłych biegunek, neuropatii obwodowej, półpaśca, listeriozy, grzybicy gardła, ucha lub sromu i pochwy. U kobiet występuje zapalenie narządów miednicy mniejszej oraz dysplazja nabłonka szyjki macicy lub *carcinoma in situ* [1, 3].

Do **kategorii C** zaliczani są chorzy zakażeni HIV, u których występują choroby wskazujące na AIDS.

Do chorób wskazujących na rozpoznanie AIDS zalicza się:

- 1) zespół wyniszczenia i encefalopatię towarzyszącą zakażeniu HIV;
- 2) choroby nowotworowe:
 - mięsak Kaposiego,
 - chłoniak ośrodkowego układu nerwowego,

- chłoniak nieziarniczy wywodzący się z limfocytów B,
- rak szyjki macicy [1, 3];

3) zakażenia oportunistyczne:

- choroby pierwotniakowe (toksoplazmoza i kryptosporydioza),
- zakażenia grzybicze (zapalenie płuc wywołane *Pneumocystis jirovecii*, kandydoza przełyku, kryptokokozja płuc oraz opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu),
- zakażenia bakteryjne (atypowe mikobakteriozy, gruźlica płuc oraz inne nawracające zapalenia płuc),
- zakażenia wirusowe (cytomegalii – CMV, opryszczki zwykłej – *Herpes simplex*) [1, 3].

Na podstawie liczby limfocytów T_4 występujących u chorych zakażonych HIV wyróżniono trzy **kategorie immunologiczne**: 1, 2 i 3.

Do **grupy 1** zaliczono chorych z liczbą limfocytów T_4 powyżej $500/\text{mm}^3$. Do **grupy 2** należą pacjenci, u których poziom limfocytów T_4 wynosi $200\text{--}499/\text{mm}^3$. Do **grupy 3** zaliczani są chorzy, u których liczba limfocytów T_4 jest mniejsza od $200/\text{mm}^3$ [1, 3].

Przyporządkowanie do kategorii immunologicznej jest niezależne od przyporządkowania do kategorii klinicznej, co spowodowało, że wyróżniono 9 kategorii chorych: A1, B1, C1, A2, B2, C2, A3, B3 i C3.

EPIDEMIOLOGIA BÓLU U CHORYCH ZAKAŻONYCH HIV

Według dostępnych danych **częstość występowania bólu** (chorobowość² związana z obecnością dolegliwości bólowych) **u chorych zakażonych HIV wynosi od ok. 24% do ok. 93%** [6–20]. Przegląd wybranych badań epidemiologicznych dotyczących częstości występowania bólu u chorych zakażonych HIV przedstawiono w tabeli 1.

Dokładna analiza porównawcza wyników uzyskanych przez poszczególnych badaczy jest trudna ze względu na różną metodologię badań (w tym zmienny czas obserwacji). Zmienny czas obserwacji skutkuje uzyskaniem różnych wskaźników chorobowości: dziennej, tygodniowej i dwutygodniowej, a nawet półrocznej.

Jak łatwo się domyślić, im dłuższy czas obserwacji, tym większe prawdopodobieństwo zaobserwowania dolegliwości bólowych, czyli uzyskania wyższego wskaźnika chorobowości. Tak więc, opierając się jedynie na samej definicji wskaźnika chorobowości, należy się spodziewać, że wskaźnik chorobowości

²Chorobowość i wskaźnik chorobowości odnosi się do liczby osób cierpiących z powodu dolegliwości bólowych w danej populacji w danym okresie. Wskaźnik chorobowości oceniany może być w pojedynczym punkcie czasowym (chorobowość punktowa) lub w określonym przedziale czasowym (chorobowość okresowa), np. w okresie jednego miesiąca, jednego roku lub w ciągu całego życia (skumulowana chorobowość życiowa).

Tabela 1. Przegląd wybranych badań epidemiologicznych dotyczących częstości występowania bólu w przebiegu zakażenia HIV [6–15]

Autor, rok publikacji	Kraj, w którym przeprowadzono badanie	Rodzaj wskaźnika chorobowości	Uzyskana wartość wskaźnika chorobowości
Namisango i wsp., 2012	Uganda	chorobowość tygodniowa	47% chorych leczonych w ambulatorium przy szpitalu uniwersyteckim
Merlin i wsp., 2012	USA	chorobowość jednodniowa	48,7% chorych leczonych ambulatoryjnie
		chorobowość tygodniowa	61,9% chorych leczonych ambulatoryjnie*
Wahab i Salami, 2010	Nigeria	chorobowość dwutygodniowa	27,8% chorych leczonych w ambulatorium przy klinice leczenia antyretrowirusowego
Nair i wsp., 2009	południowe Indie	chorobowość tygodniowa	24,5% chorych leczonych ambulatoryjnie; 66,7% chorych leczonych szpitalnie
Richardson i wsp., 2009	USA (tylko populacja kobiet)	chorobowość sześciomiesięczna**	56% chorych (190 badanych) w zaawansowanym stadium zakażenia HIV leczonych ambulatoryjnie odczuwało ból*** 50% chorych (168 badanych) w zaawansowanym stadium zakażenia HIV leczonych ambulatoryjnie*** doświadczało bólu silnego i bardzo silnego (4 i 5 pkt w skali 0–5)
Vogl i wsp., 1999	USA	chorobowość tygodniowa	75,6% chorych zakażonych HIV zakwalifikowanych do kategorii klinicznej C lub/i z poziomem limfocytów T ₄ < 200/mm ³
Evans i wsp., 1998	USA (tylko populacja mężczyzn)	chorobowość punktowa	24,8% zakażonych HIV
Larue i wsp., 1997	Francja	chorobowość tygodniowa	62% hospitalizowanych; 30% leczonych ambulatoryjnie; 53% leczonych na oddziałach dziennych***
Breitbart i wsp., 1996	USA	chorobowość dwutygodniowa	61,7% leczonych ambulatoryjnie z rozpoznaniem AIDS, w tym: NRS 8–10 u 48,7%, 4–7 u 45,6%, 1–3 u 5,8%
Kimball i McCormick, 1996	USA	chorobowość dwutygodniowa****	93% chorych przebywających w hospicjum doświadczało bólu i dyskomfortu w dwóch ostatnich tygodniach życia

*niezależnie 46,2% chorych zgłaszało drętwienie i mrowienie stóp lub dłoni

**ból trwający minimum sześć dni w ciągu ostatnich sześciu miesięcy

***badanie wielośrodkowe

****ból lub dyskomfort trwający minimum 48 godzin w ciągu dwóch ostatnich tygodni życia

6-miesięcznej będzie wyższy niż wskaźnik chorobowości tygodniowej i znacznie wyższy niż jednodniowej. Zależność tę bardzo dobrze obrazują wyniki badania Merlin i wsp. przedstawione w tabeli 1. Zgodnie z wynikami uzyskanymi przez Merlin i wsp., wskaźnik chorobowości jednodniowej związanej z obecnością dolegliwości bólowych w grupie chorych zakażonych HIV wynosi ok. 49%, a wskaźnik chorobowości tygodniowej blisko 62% [7].

Mimo przedstawionych powyżej utrudnień, przegląd piśmiennictwa pozwala jednak jednoznacznie stwierdzić, że w grupie chorych wymagających leczenia szpitalnego lub hospicyjnego ból występuje częściej niż w grupie chorych leczonych ambulatoryjnie. W badaniu przeprowadzonym na terenie południowych Indii ból występował 2,7 razy częściej w populacji chorych leczonych szpitalnie w porów-

naniu z populacją leczoną ambulatoryjnie [9]. Podobne wyniki uzyskali badacze francuscy [13].

Zgodnie z wynikami większości badań, **częstość występowania bólu wzrasta wraz z postępem choroby** [9–12, 16, 18, 21, 22]. Wskaźnik chorobowości związanej z bólem jest wyższy w grupie chorych z niskim odsetkiem limfocytów T₄ oraz w stadium klinicznym C [9–11, 21].

Dostępność wielolekowej, agresywnej terapii antyretrowirusowej (highly active antiretroviral therapy – HAART) nie wpływa bezpośrednio na spadek częstości występowania bólu. Opisany w niektórych doniesieniach spadek wskaźnika chorobowości nie jest związany z samą terapią antyretrowirusową. Bezpośredni wpływ na obniżenie częstości występowania bólu wydaje się mieć jedynie skuteczność terapii, czyli wzrost liczby limfocytów T₄ oraz zmniejsz-

szenie odsetka pacjentów, u których występują choroby wskazujące na AIDS (kategoria kliniczna C).

Dla przykładu, w badaniu Richardson i wsp. nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania i natężeniu bólu między grupą chorych leczonych a grupą chorych nieleczonych HAART. Stwierdzono natomiast istotną statystycznie różnicę w częstości występowania i natężeniu bólu pomiędzy chorymi z poziomem limfocytów $T_4 < 200/\text{mm}^3$ a pacjentami z poziomem limfocytów $T_4 \geq 200/\text{mm}^3$. Częstsze występowanie bólu obserwowano także w grupie badanych cierpiących z powodu chorób wskazujących na AIDS [10].

Ogólnie nie należy oczekiwać, że wprowadzenie terapii antyretrowirusowej (w tym HAART) wyeliminuje problem bólu u chorych zakażonych HIV. W jednym z nowszych badań przeprowadzonych wśród pacjentów leczonych ambulatoryjnie w akademickim centrum medycznym w Filadelfii wskaźnik chorobowości tygodniowej związanej z bólem wynosił aż 61,9% [7].

PRZYCZYNY I CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA BÓLU U CHORYCH ZAKAŻONYCH HIV

Podobnie jak u chorych na nowotwory, przyczyny bólu występującego u pacjentów w przebiegu zakażenia HIV mogą być złożone. Do najczęstszych przyczyn bólu w tej grupie chorych zaliczane są:

- **ból bezpośrednio związany z zakażeniem HIV**, wywołany inwazyjnością wirusa oraz immunosupresją, z wtórnym rozwojem infekcji oportunistycznych i nowotworów;
- **dolegliwości bólowe spowodowane postępowaniem diagnostycznym i terapeutycznym**, w tym radioterapią i chemioterapią nowotworów, zabiegami chirurgicznymi, diagnostycznymi, leczeniem antyretrowirusowym oraz farmakoterapią gruźlicy, a także profilaktyką i leczeniem pneumocystozy;
- **ból spowodowany występowaniem schorzeń współistniejących, niezależnych od obecności HIV/AIDS** [9, 13, 16, 18–21, 23].

Częstość występowania dolegliwości bólowych należących do jednej z trzech wyżej wymienionych grup etiopatogenetycznych jest zmienna i zależy od stopnia zaawansowania choroby podstawowej, stosowanych metod diagnostycznych i leczniczych oraz czasu trwania i rodzaju farmakoterapii. Na podstawie przeglądu literatury można stwierdzić, że:

- zakażenie HIV i jego powikłania odpowiadają za 30–60% dolegliwości bólowych;
- terapia i diagnostyka są przyczyną 15–30% dolegliwości bólowych;
- schorzenia współwystępujące, niezwiązane z zakażeniem HIV lub jego diagnostyką i leczeniem odpowiadają za 10–40% dolegliwości bólowych [16, 21, 24].

Zjawiskiem charakterystycznym dla dolegliwości bólowych zgłaszanych przez chorych zakażonych HIV jest **częste występowanie bólu neuropatycznego** [16, 19, 20]. W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wskaźnik chorobowości tygodniowej związanej z mrowieniem lub drętwieniem stóp i dłoni wynosił 46,2% [7]. W badaniu Breitbarta i wsp. co najmniej jeden zespół bólowy o podłożu neuropatycznym rozpoznano na podstawie badania klinicznego u 46% chorych cierpiących z powodu bólu [14].

Etiologia bólu neuropatycznego zależy od stopnia zaawansowania klinicznego zakażenia HIV.

W okresie ostrej choroby retrowirusowej często występuje zapalenie pojedynczych nerwów lub plexopatie, najczęściej w postaci zapalenia splotu ramiennego [16, 20, 25, 26]. Ostra demielinizacyjna polineuropatia (zespół Guillaina-Barrégo) może być jednym z pierwszych objawów zakażenia HIV [26].

Lista potencjalnych przyczyn bólu neuropatycznego ulega wydłużeniu wraz z rozwojem choroby, pogłębieniem niedoborów immunologicznych, zwiększeniem liczby zakażeń oportunistycznych, rozwojem wtórnych nowotworów oraz nawastwieniem uszkodzeń niedoborowych i toksycznych związanych z leczeniem [2, 16, 25]. Neuropatia popółpaścowa obserwowana jest bardzo często u chorych należących do kategorii klinicznej B [1, 3, 16, 25, 27]. Polineuropatia obwodowa, która wywołuje pieczenie, palenie oraz mrowienie stóp, stawów skokowych, rzadziej dłoni, może być obserwowana w każdym stadium rozwoju zakażenia, jednak szczególnie często występuje u chorych zaklasyfikowanych do kategorii klinicznej C [2, 16, 25–27]. Do najczęstszych przyczyn bólu neuropatycznego występującego u chorych spełniających kryteria kategorii klinicznej C zaliczane są:

- radikulopatie w przebiegu kiły, infekcji CMV lub wywołane naciekiem chłoniakowym rdzenia kręgowego [2, 16, 20, 25, 26];
- mononeuropatie w przebiegu aseptycznego, rzadziej limfocytarnego, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub mononeuropatie wtórne do chłoniaka naciekającego opony [2, 16, 25];
- przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna [2, 16, 25, 26];
- neuropatie wywołane leczeniem przeciwgruźliczym i antyretrowirusowym (didanozyną i stawudyną) [2, 16, 25, 27].

Inną cechą charakterystyczną dla dolegliwości bólowych występujących w przebiegu zakażenia HIV jest **złożony patomechanizm i wielomejskowa lokalizacja**. Często u jednego chorego występuje jednocześnie ból typu nocycyptywnego i neuropatycznego. Niejednokrotnie ból dotyczy więcej niż jednego obszaru ciała [17, 19, 27]. **Wielu chorych zgłasza więcej niż jeden zespół bólowy** [9, 14, 24, 28].

Tabela 2. Częstość występowania poszczególnych zespołów bólowych wśród chorych zakażonych HIV na podstawie przeglądu literatury [8–10, 14, 17, 24]

Autor, rok publikacji	Kraj, w którym przeprowadzono badanie	Częstość występowania poszczególnych zespołów bólowych wyrażona w procentach*	
Wahab i Salami, 2011	Nigeria	40,1% bóle kończyn dolnych (w tym w 44,4% ból neuropatyczny) 31,8% bóle głowy 31,8% bóle jamy brzusznej 18,2% bóle kończyny górnej	oraz: 13,6% bóle klatki piersiowej 4,5% ból uogólniony
Nair i wsp., 2009	południowe Indie	28,75% bóle głowy 25% bóle stóp i nóg 19,2% bóle pleców 7,6% bóle jamy brzusznej 7,6% bóle stawów	oraz: 5,8% ból uogólniony 3,8% bóle jamy ustnej i sromu 3,8% bóle okolicy krocza 1,9% bóle klatki piersiowej
Richardson i wsp., 2009	USA (tylko populacja kobiet)	21,1% bóle głowy 18,8% bóle mięśniowo-szkieletowe 17,6% bóle jamy brzusznej 8,4% obwodowa neuropatia 4,9% bóle uszu, nosa, gardła 3,8% ból klatki piersiowej 3,8% bóle związane z pódpaścem lub neuralgią popódpaścową	oraz: 3% dolegliwości bólowe niespecyficzne 2,7% bóle skóry 1,4% bóle przełyku 1,4% ból mieszany 0,8% bolesne skurcze okołomiesięczkowe i miesięczkowe
Frich i Borgbjerg, 2000	Dania	41% bóle kończyn 34% bóle dolnego odcinka przewodu pokarmowego 32% bóle głowy 31% bóle mięśni lub stawów 27% bóle górnego odcinka przewodu pokarmowego 23% bóle neuropatyczne	
Hewitt i wsp., 1997	USA	46% bóle głowy 31% bóle stawów 28% bolesna polineuropatia 27% bóle mięśni 25% bóle skóry	oraz: 20% bóle kości 17% bóle jamy brzusznej 13% bóle klatki piersiowej 12% bóle w przebiegu radikulopatii
Breitbart i wsp., 1996	USA	37% bóle stawów 28% obwodowy ból neuropatyczny 27% bóle mięśni 25% bóle głowy 15% dolegliwości bólowe w obrębie skóry 12% dolegliwości bólowe związane z radikulopatią	

Uwaga! W opublikowanych wynikach badania znalazły się tylko najczęściej występujące zespoły bólowe.

*w zależności od metodologii badania 100% oznacza całą populację badaną zakażoną HIV, sumaryczną liczbę chorych cierpiących z powodu bólu lub całkowitą liczbę zgłoszonych zespołów bólowych

W badaniu Breitbarta i wsp. każdy badany cierpiący z powodu bólu zgłaszał średnio 2,5 zespołu bólowego [14]. W innym badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych średnia liczba zespołów bólowych zgłaszanych przez jednego chorego była wyższa i wynosiła 2,7 [24]. W badaniu przeprowadzonym na terenie południowych Indii, dwa zespoły bólowe zgłaszało 23,8% chorych, a trzy zespoły bólowe 11,9% pacjentów [9]. Częste występowanie dolegliwości bólowych o więcej niż jednej lokalizacji potwierdzają także wyniki badania prowadzonego w Afryce Południowej [28].

NAJCZĘSTSZE LOKALIZACJE DOLEGLIWOŚCI BÓLOWYCH U CHORYCH ZAKAŻONYCH HIV

Zestawienie częstości występowania poszczególnych zespołów bólowych dokonane na podstawie przeglądu literatury przedstawiono w tabeli 2³.

Głowa stanowi jedną z najczęstszych lokalizacji dolegliwości bólowych zgłaszanych przez chorych zakażonych HIV [9, 14, 24, 25]. Bóle głowy występują niejednokrotnie już we wczesnym okresie zakażenia HIV. Mogą być jednym z objawów ostrej choroby retrowirusowej lub wraz z uczuciem zmęczenia

³Ze względu na metodologię badań w niektórych przypadkach podział ma charakter heterogenny – uwzględniający jednocześnie lokalizację i patofizjologię bólu.

stanowiąc objaw przetrwałej uogólnionej limfadenopatii (PGL) [1, 2, 27].

Bóle twarzoczaszki obserwowane u chorych należących do kategorii klinicznej B wywołane są najczęściej neuralgią półpaścową i popółpaścową [3]. W grupie chorych należących do kategorii klinicznej C bóle głowy często związane są z infekcją oportunistyczną (toksoplazmozą, kryptokokozą i zakażeniem CMV) lub są objawem nowotworów (chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego lub ognisk przerzutowych mięsaka Kaposiego) [3, 20, 27].

Blisko 50% chorych leczonych zydowudyną cierpi z powodu bólu głowy [27]. Również leczenie lamiwudyną może wywoływać bóle głowy jako jeden z objawów niepożądanych [3].

Inne przyczyny dolegliwości bólowych zlokalizowanych w obrębie głowy to występujące także w populacji ogólnej pierwotne bóle głowy typu napięciowego, rzadziej migrenowego [16, 25, 27].

Bóle w obrębie **jamy ustnej⁴ i gardła** najczęściej wywołane są infekcją grzybiczą, występującą we wczesnej fazie rozwoju zakażenia, często u chorych należących do kategorii klinicznej B [1, 3, 27]. Ostry przemijający ból gardła stanowi jeden z głównych objawów ostrej choroby retrovirusowej [1–3]. Inne przyczyny bólu jamy ustnej i gardła to:

- infekcja wirusem *Herpes simplex*,
- aftowe zapalenie jamy ustnej,
- zapalenia dziąseł i ozębnej bezpośrednio związane z zakażeniem HIV,
- nowotwory (mięsak Kaposiego, rak kolczystokomórkowy i chłoniak) [2, 27].

Mięsak Kaposiego, lokalizujący się na podniebieniu i dziąsłach, tworzy bolesne owrzodzenia znacznie utrudniające przyjmowanie pokarmów i mowę [2].

Mięśnie, stawy i kości stanowią częstą lokalizację dolegliwości bólowych, co potwierdzają m.in. wyniki badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych (patrz tabela 2.) [10, 14, 24].

Bóle mięśni i stawów są jednym z podstawowych objawów ostrej choroby retrovirusowej [1–3].

Zapalenie stawów bezpośrednio związane z infekcją HIV dotyczy zazwyczaj pojedynczego stawu kończyny dolnej (najczęściej kolanowego) [25, 29]. U osób zakażonych HIV bóle stawów mogą być również skutkiem reaktywnego zapalenia stawów, np. jako element składowy zespołu Reitera⁵ [25, 29]. U chorych z łuszczycą i HIV/AIDS zmiany stawowe występują częściej i są bardziej nasilone [20, 25, 27, 29]; zajęte są wówczas głównie stawy skokowe i drobne stawy stóp [29].

Miopatia występująca u chorych zakażonych HIV może mieć różną patogenezę i zmienny obraz kliniczny [2]. Objawy podostrej miopatii mogą się pojawić już we wczesnym okresie zakażenia HIV i być bezpośrednio związane z obecnością wirusa [29]. Rzadziej może wystąpić zapalenie mięśni wywołane infekcją bakteryjną, grzybiczą lub toksoplazmozą [20]. Miopatia może stanowić także efekt uboczny leczenia antyretrowirusowego, np. zydowudyną [2, 29].

Dolegliwości bólowe zlokalizowane w dolnym odcinku kręgosłupa często nie są związane z zakażeniem HIV i podobnie jak w populacji ogólnej mogą być spowodowane zmianami zwyrodnieniowo-przeciążeniowymi [27].

Bóle w obrębie **klatki piersiowej** występują często u chorych należących do kategorii klinicznej C i związane są z zapaleniem płuc i opłucnej (m.in. w przebiegu gruźlicy, pneumocystozy lub zakażenia CMV) [3, 27]. Inne przyczyny bólu klatki piersiowej to neuropatia popółpaścowa oraz zapalenie przełyku (najczęściej o podłożu grzybiczym, rzadziej związane z zakażeniem CMV lub wirusem opryszczki) [27].

Większość dolegliwości bólowych zlokalizowanych w obrębie **jamy brzusznej** jest związana z bolesnymi skurczami jelit w przebiegu przewlekłych biegunek (charakterystycznych zarówno dla kategorii klinicznej B, jak i C) [1, 3, 25, 27]. U części chorych ból jamy brzusznej stanowi manifestację zapalenia trzustki, obserwowanego jako powikłanie leczenia antyretrowirusowego didanozyną oraz intensywnej terapii pneumocystozy płucnej pentamidyną i dużymi dawkami kotrimoksazolu [2].

Do innych przyczyn dolegliwości bólowych w obrębie jamy brzusznej zalicza się:

- mięsaka Kaposiego – mogącego występować wzdłuż całego przewodu pokarmowego;
- rzadziej chłoniaka z komórek B – naciekającego wątrobę, śledzionę oraz powodującego powiększenie węzłów chłonnych zlokalizowanych wewnątrz jamy brzusznej [2, 27].

W populacji kobiet należących do kategorii klinicznej B lub C silne bóle podbrzusza mogą być spowodowane zapaleniem błony śluzowej macicy, jajników, jajowodów i przymiacz [2, 30]. U chorych należących do kategorii klinicznej C dolegliwości bólowe często są związane z rozwojem nowotworu szyjki macicy [1, 2, 30].

Dolegliwości bólowe u chorych zakażonych HIV mogą dotyczyć także **narządów moczowo-płciowych i okolicy odbytu** [9, 25, 27, 28].

⁴Anatomicznie jama ustna stanowi część głowy, jednak ze względu na odmienny charakter i etiopatogenezę dolegliwości bólowe w obrębie jamy ustnej zostały opisane oddzielnie.

⁵Do triady zespołu Reitera zaliczane są: zapalenie stawów, zapalenie cewki moczowej oraz zapalenie spojówek lub/i tęczówki. Do tetrady Reitera zaliczana jest dodatkowo dermataza Reitera w postaci: keratodermii, obrączkowatego zapalenia żołądka, aft w jamie ustnej oraz zmian łuszczycopodobnych [3].

Najczęstszą przyczyną bólu zlokalizowanego w obrębie narządów moczowo-płciowych jest grzybica [2, 3]. Kandydoza pochwy występuje już we wczesnych etapach zakażenia [2]. Niejednokrotnie grzybicze zapalenie pochwy i sromu wyprzedza rozpoznanie zakażenia HIV [2]. Współwystępowanie u chorych seropozytywnych zakażeń: *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi* oraz wirusem *Herpes simplex* (HSV), może powodować przewlekłe owrzodzenia narządów płciowych [3, 30]. U kobiet zakażonych HIV nowotwór szyjki macicy obserwowany jest od 5 do ponad 10 razy częściej niż w populacji ogólnej [1, 30].

Ból okolicy odbytu może być wywołany rozwojem mięsaka Kaposiego lub rzadziej raka kolczystokomórkowego, a także infekcją *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* oraz CMV i HSV [2, 27]. U chorych zakażonych HIV często dochodzi do rozwoju głębokich szczelin, rozległych owrzodzeń i ropni odbytu [2, 27]. Podobnie jak w populacji ogólnej, bóle odbytu mogą być również związane z obecnością guzków krwawniczych [27].

NIEWŁAŚCIWE LECZENIE BÓLU U CHORYCH ZAKAŻONYCH HIV – SKALA I PRZYCZYNY PROBLEMU

Ból w przebiegu zakażenia HIV często pozostaje nieleczone lub jest leczony nieprawidłowo [14, 18].

Wielu chorych nie otrzymuje żadnego leczenia przeciwbólowego. Jeżeli leczenie bólu jest stosowane, często siła działania leków przeciwbólowych nie jest odpowiednio dobrana do natężenia występującego bólu. **Zbyt rzadko stosowane są analgetyki opioidowe.**

W badaniu Breitbarta i wsp. leczenie nieadekwatne do natężenia dolegliwości bólowych otrzymywało 84,1% chorych [14]. Silne opioidy podawano jedynie 7,3% chorym zakażonym HIV, u których natężenie bólu wynosiło 8–10 wg NRS⁶ [14].

W wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym we Francji ponad 46% (32 z 69) chorych zakażonych HIV z bólem o silnym i bardzo silnym natężeniu nie otrzymywało jakichkolwiek leków przeciwbólowych [13]. Słabymi opioidami leczono dolegliwości bólowe u 15 badanych doświadczających bólu, silne opioidy (morfina) otrzymywało 11 z ogółu 144 chorych cierpiących z powodu bólu [13]. Niewłaściwe leczenie bólu wynika z dwóch głównych przyczyn:

- niedoszacowania przez personel medyczny natężenia dolegliwości bólowych,
- leczenia niezgodnego z zaleceniami WHO.

Na podstawie porównania natężenia bólu zgłaszanego przez chorych i ocenianego przez lekarzy stwierdzono, że problem **niedoszacowania natężenia bólu** dotyczył 52% badanych chorych, natomiast **leczenie niezgodne z wytycznymi WHO** otrzymywało 70–85% chorych⁷ [13]. Wyniki najnowszych badań potwierdzają aktualność opisanego powyżej problemu.

Zgodnie z wynikami badania opublikowanego w 2009 r., obejmującego populację chorych zamieszkujących południowe Indie, jakiegokolwiek leczenia przeciwbólowe otrzymywało 26,9% chorych cierpiących z powodu bólu [9]. Żaden z badanych nie otrzymywał opioidowych leków przeciwbólowych [9].

W nigeryjskim badaniu opublikowanym w 2011 r. jedynie 40% chorych z bólem o silnym i bardzo silnym natężeniu otrzymywało jakiegokolwiek leczenie przeciwbólowe [8].

Według danych z południowej Afryki opublikowanych rok później, 29% chorych cierpiących z powodu bólu zamieszkujących tereny wiejskie i 55% zamieszkujących tereny miejskie nie otrzymywało żadnego leczenia przeciwbólowego. Słabe opioidy otrzymywało jedynie 3% badanych z populacji miejskiej. Żaden z badanych nie był natomiast leczony silnymi opioidami [28].

W opublikowanym w 2012 r. badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych 22,7% chorych z bólem o umiarkowanym i ponad 19% z bólem o silnym i bardzo silnym natężeniu w ogóle nie było leczonych przeciwbólowo. Niepokojące okazało się także niedokładne monitorowanie występowania dolegliwości bólowych – w dokumentacji medycznej obecność bólu zaznaczono tylko u 67% chorych cierpiących z powodu bólu [7]. Obiecujące, choć nadal niezadowolające, wydaje się natomiast zwiększenie liczby chorych, u których stosowano opioidy. Opioidy zalecono 69,2% chorych zakażonym HIV z bólem o silnym i bardzo silnym natężeniu [7]. Autorzy badania nie sprecyzowali jednak, jaki odsetek badanych leczony był silnymi opioidami, a jaki odsetek otrzymywał słabe opioidy. Brak takiego podziału utrudnia dokładną ocenę wyników badania.

Pomimo że ból w przebiegu zakażenia HIV bardzo często ma charakter neuropatyczny, chorzy **rzadko leczeni są koanalgetykami (adiuwantami analgetycznymi).**

W badaniu przeprowadzonym we Francji leki przeciwdepresyjne otrzymał jeden chory spośród 33 leczonych z powodu bólu w przebiegu polineuropatii obwodowej i dwóch pacjentów spośród 22 cierpiących z powodu bólu ośrodkowego [13].

⁶Numeryczna skala oceny natężenia bólu (ang. *Numerical Rating Scale*).

⁷Jeśli porówna się natężenie bólu zgłaszane przez chorych z otrzymanym leczeniem, odsetek chorych otrzymujących niewłaściwe leczenie przeciwbólowe wynosi 85%. Jeśli natomiast za „prawdziwe” uzna się natężenie bólu oceniane przez lekarzy opiekujących się chorymi, odsetek ten wynosi 70%.

Jedną z przyczyn rzadkiego stosowania koanalgetyków wydaje się niski poziom wiedzy personelu medycznego dotyczący właściwego stosowania adiuwantów analgetycznych i sposobów leczenia bólu neuropatycznego. Niski poziom wiedzy lekarzy i personelu medycznego na temat leczenia bólu potwierdza raport „Access to pain relief – an essential human right” [31], według którego 71% kursów dla pracowników ośrodków opieki paliatywnej prowadzonych w Azji i 82% w Ameryce Łacińskiej nie zawiera w swoim programie szkoleń z zakresu metod leczenia, w tym farmakoterapii bólu [31].

Drugi istotny problem stanowi ograniczona dostępność adiuwantów analgetycznych. Według wyników wyżej wymienionego raportu, 37% ośrodków opieki paliatywnej w Azji, Ameryce Łacińskiej i Afryce nie ma stałego dostępu, a 12% nie ma żadnego dostępu do jakichkolwiek leków przeciwdrgawkowych [31]. Gabapentyna jest całkowicie niedostępna dla blisko 80% ośrodków w Afryce, 30% w Ameryce Łacińskiej i 20% w Azji. Stałego dostępu do trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych nie ma ok. 30% ośrodków na wymienionych kontynentach [31].

GRUPY CHORYCH SZCZEGÓLNIENIE NARAŻONE NA NIEWŁAŚCIWE LECZENIE BÓLU

Osobami szczególnie narażonymi na niewłaściwe leczenie bólu są:

- kobiety [14, 19, 27],
- pacjenci w przeszłości uzależnieni od środków odurzających stosowanych drogą dożylną [14, 18, 19, 23],
- chorzy cierpiący z powodu encefalopatii towarzyszącej zakażeniu HIV [18].

Kobiety stają się ofiarami nieprawidłowego leczenia bólu dwa razy częściej niż mężczyźni zakażeni HIV [14]. U kobiet zakażonych HIV występują specyficzne objawy bólowe związane z obecnością infekcji oportunistycznych lub rozwojem wtórnych nowotworów w obrębie układu moczowo-płciowego [21]. Dodatkowo w świadomości społecznej nadal głęboko zakorzenione pozostaje przekonanie, że kobiety nie są zdolne „obiektywnie” opisać natężenia doświadczonego przez siebie bólu. Wciąż szeroko rozpowszechnione jest przekonanie, że dolegliwości bólowe zgłaszane przez mężczyzn są „bardziej realne” [32].

Wśród chorych, którzy w przeszłości używali środków odurzających drogą dożylną, odsetek pacjentów otrzymujących adekwatne leczenie przeciwbólowe jest skrajnie niski [23]. W badaniu Breitbart i wsp. pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku używania dożylnych środków odurzających stawali się ofiarami nieprawidłowego leczenia bólu 1,8 razy częściej [14].

Towarzysząca zakażeniu HIV encefalopatia, szczególnie w okresie zaawansowanym, m.in. poprzez utrudnienie kontaktu pacjent – lekarz, **zmniejsza szanse chorych na otrzymanie adekwatnego leczenia przeciwbólowego** [18]. U chorych z zespołem otępiennym leczenie opioidami może być utrudnione w związku z większym ryzykiem wystąpienia sedacji, halucynacji i objawów zagubienia [18].

PODSUMOWANIE

Leczenie bólu u chorych zakażonych HIV stanowi istotny i często niedoceniany problem kliniczny. Jak przedstawiono w pracy, dolegliwości bólowe u osób zakażonych HIV, podobnie jak u chorych na nowotwory, cechuje złożona etiologia i częsty komponent neuropatyczny oraz różnorodna lokalizacja bólu. Dodatkowym problemem jest ryzyko interakcji między stosowanymi lekami przeciwwirusowymi i przeciwgrzybiczymi a lekami przeciwbólowymi, zwłaszcza opioidami.

Właściwe postępowanie przeciwbólowe u chorych zakażonych HIV stanowi istotny element całościowego podejścia, które powinno uwzględniać leczenie wszystkich objawów, a także wsparcie psychosocjalne i duchowe pacjentów i ich rodzin. Zdaniem autorów artykułu ściślejsza współpraca pomiędzy specjalistami chorób zakaźnych, medycyny paliatywnej i rodzinnej może w istotny sposób przyczynić się do poprawy jakości opieki, a w konsekwencji istotnego polepszenia jakości życia tej grupy chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Gąsiorowski J, Knysz B, Gładysz A. Zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). W: Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Gajewski P. (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2013; 2344-2356.
2. Juszczyk J, Gładysz A. AIDS epidemiologia, patogeneza, klinika, leczenie, zapobieganie, poradnictwo. Volumed, Wrocław 1992.
3. Herold G (red.). Medycyna wewnętrzna. Wyd. 5. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
4. Core slides HIV/AIDS Epidemiology Health care response November 2012. http://www.who.int/hiv/data/2012_epi_core_en.pps.
5. Rosińska M, Niedźwiedzka M. Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv_aids/index.htm
6. Namisango E, Harding R, Atuhaire L i wsp. Pain among ambulatory HIV/AIDS patients: multicenter study of prevalence, intensity, associated factors, and effect. J Pain 2012; 13: 704-713.
7. Merlin JS, Cen L, Praestgaard A i wsp. Pain and physical and psychological symptoms in ambulatory HIV patients in the current treatment era. J Pain Symptom Manage 2012; 43: 638-645.
8. Wahab KW, Salami AK. Pain as a symptom in patients living with HIV/AIDS seen at the outpatient clinic of a Nigerian Tertiary Hospital. J Int Assoc Phys AIDS Care 2011; 10: 35-39.
9. Nair SN, Mary TR, Prarthana S, Harrison P. Prevalence of pain in patients with HIV/AIDS: A cross-sectional survey in a South Indian state. Indian J Palliat Care 2009; 15: 67-70.

10. Richardson JL, Heikes B, Karim R i wsp. Experience of pain among women with advanced HIV disease. *AIDS Patient Care STDS* 2009; 23: 503-511.
11. Vogl D, Rosenfeld B, Breitbart W i wsp. Symptom prevalence, characteristics, and distress in AIDS outpatients. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 253-262.
12. Evans S, Ferrando S, Sewell M i wsp. Pain and depression in HIV illness. *Psychosomatics* 1998; 39: 528-535.
13. Larue F, Fontaine A, Colleau SM. Underestimation and undertreatment of pain in HIV disease: multicentre study. *BMJ* 1997; 314: 23-28.
14. Breitbart W, Rosenfeld BD, Passik SD i wsp. The undertreatment of pain in ambulatory AIDS patients. *Pain* 1996; 65: 243-249.
15. Kimball LR, McCormick WC. The pharmacologic management of pain and discomfort in persons with AIDS near the end of life: use of opioid analgesia in the hospice setting. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 88-94.
16. Carr D. Pain in HIV/AIDS a major global healthcare problem. IASP; EFIC <http://www.iasppain.org/AM/Template.cfm?Section=Home&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=2910>.
17. Frich LM, Borgbjerg FM. Pain and pain treatment in AIDS patients: a longitudinal study. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 339-347.
18. Breitbart W, Payne D. Psychiatric aspects of pain in patients with advanced cancer and AIDS. W: Chochinov HM, Breitbart W. *Handbook of psychiatry in palliative medicine*. Oxford University Press, New York 2000: 131-159.
19. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. *Acute Pain Management: Scientific Evidence*. 2nd ed. 2005: 172-173.
20. Krzyżak-Jankowicz M. Ból w przebiegu choroby nowotworowej i zakażenia wirusem HIV. W: *Ból w praktyce lekarza rodzinnego – analiza problemu*. Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław 2010; 15-16.
21. Breitbart W, Dibiase L. Current perspectives on pain in AIDS, Part 1. *Oncology* 2002; 16: 818-835.
22. Breitbart W, McDonald MV, Rosenfeld B i wsp. Pain in ambulatory AIDS patients. I: Pain characteristics and medical correlates. *Pain* 1996; 68: 315-321.
23. Swica Y, Breitbart W. Treating pain in patients with AIDS and a history of substance use. *West J Med* 2002; 176: 33-39.
24. Hewitt DJ, McDonald M, Portenoy RK i wsp. Pain syndromes and etiologies in ambulatory AIDS patients. *Pain* 1997; 70: 117-123.
25. Serrie A, Lefkowitz M, Thurel C. Ból a AIDS. Ból. Diagnostyka leczenie i prewencja. Saint-Maurice C, Muller A, Meynadeir J Geberthner i S-ka, Warszawa 1998; 134-149.
26. Bogucki A, Sławek J. Neuropatie infekcyjne. W: *Neuropatie nabyte*. Bogucki A, Sławek J Czelej, Lublin 2004; 96-102.
27. Penfold J, Clark AJM. Pain syndromes in HIV infection. *Can J Anaesth* 1992; 39: 724-739.
28. Mphahlele NR, Mitchell D, Kamerman PR. Pain in ambulatory HIV-positive South Africans. *Eur J Pain* 2012; 16: 447-458.
29. Wanchu A. HIV infection: rheumatic manifestations. *J Indian Rheumatol Assoc* 2003; 11: 121-130.
30. Olczak A, Grąbczewska E, Furmaniak J. Zakażenie HIV u kobiet w wieku rozrodczym. *Przegl Epidemiol* 2008; 62: 785-792.
31. Access to pain Relief – An Essentials Human Right. A report for World Hospice and Palliative Care Day 2007 Published by Help the Hospices for the Worldwide Palliative Care Alliance <http://www.worldday.org/reports/>.
32. Hoffmann DE, Tarzian AJ. The girl who cried pain: a bias against women in the treatment of pain. *J Law Med Ethics* 2001; 29: 13-27.