
Zakażenia HIV/AIDS **poradnik dla lekarzy praktyków**

pod redakcją Andrzeja Gładysza

WYDAWNICTWO
Continuo
Wrocław 2007

Autorzy:

Prof. dr hab. Andrzej Gładysz
Dr n. med. Jacek Gąsiorowski
Dr n. med. Małgorzata Inglot
Dr n. med. Brygida Knysz
Dr n. farm., mgr zdr. publ. Łukasz Łapiński
Dr n. med. Dorota Rogowska-Szadkowska
Dr n. med. Patryk Smoliński
Dr n. przyr. Małgorzata Zalewska
Lek. med. Marcin Czarnecki
Lek. med. Katarzyna Fleischer
Lek. med. Weronika Rymer
Lek. med. Bartosz Szetela
Lek. med. Aleksandra Szymczak



Wydanie zostało sfinansowane przez Krajowe Centrum ds. AIDS
ze środków Ministra Zdrowia
Egzemplarz bezpłatny

© Copyright by Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2007

ISBN 978-83-89629-78-4

Projekt okładki: Agnieszka Jermakowicz
Redaktor Wydawnictwa: Jan Kuźma
Redakcja techniczna i łamanie: Anna Derbin

WYDAWNICTWO
Continuo

ul. Lelewela 4, pok. 325 53-505 Wrocław
tel./fax (71) 791-20-30, tel. kom. 0 601 77-47-33
e-mail: wydawnictwo@continuo.wroclaw.pl
www.continuo.wroclaw.pl

Wydrukowano we Wrocławskiej Drukarni Naukowej PAN
im. S. Kulczyńskiego Sp. z o.o.

Spis treści

Wprowadzenie

Andrzej Gładysz 5

Rozdział 1

Zarys epidemiologii zakażeń HIV i AIDS w Polsce. Kierunki ewolucji pandemii HIV

Andrzej Gładysz, Patryk Smoliński 9

Rozdział 2

Etiopatogeneza zakażenia HIV i AIDS

Brygida Knysz, Bartosz Szetela, Jacek Gąsiorowski,
Marcin Czarnecki, Weronika Rymer, Aleksandra Szymczak 21

Rozdział 3

Naturalny przebieg zakażenia HIV/AIDS u dorosłych i dzieci – różnice w obrazie klinicznym

Jacek Gąsiorowski, Aleksandra Szymczak, Małgorzata Ingot, Brygida Knysz 37

Rozdział 4

Poradnictwo przed- i potestowe

Bartosz Szetela, Jacek Gąsiorowski, Brygida Knysz, Małgorzata Ingot 57

Rozdział 5

Praktyczne aspekty diagnostyki zakażenia HIV/AIDS

Małgorzata Zalewska, Brygida Knysz, Bartosz Szetela 71

Rozdział 6

Leczenie zakażenia HIV

Weronika Rymer, Brygida Knysz, Jacek Gąsiorowski 83

Rozdział 7

Problemy leczenia AIDS

Aleksandra Szymczak, Bartosz Szetela, Brygida Knysz,
Jacek Gąsiorowski, Weronika Rymer, Małgorzata Ingot 99

Rozdział 8

Koinfekcja HIV/HBV/HCV – możliwości leczenia

Małgorzata Ingot, Aleksandra Szymczak 113

Rozdział 9

Kobieta żyjąca z HIV/AIDS a ciąża

Małgorzata Ingot, Katarzyna Fleischer 123

Rozdział 10

Profilaktyka przed i po ekspozycji na zakażenie HIV

Weronika Rymer, Brygida Knysz 137

Rozdział 11

Zakażenia HIV i AIDS jako problem interdyscyplinarny

Marcin Czarnecki, Brygida Knysz 147

Rozdział 12

Problemy kliniczne i terapeutyczne u osób zakażonych HIV uzależnionych od dożylnych środków narkotycznych

Jacek Gąsiorowski, Łukasz Łapiński,
Marcin Czarnecki, Dorota Rogowska-Szadkowska 161

Wykaz punktów konsultacyjno-diagnostycznych w Polsce 183

Nota o Autorach 187

Wprowadzenie

Minęło właśnie ćwierć wieku od opisu pierwszych przypadków zachorowań na AIDS. Pandemia HIV/AIDS zebrała dotąd więcej ofiar niż – największa w czasie ostatnich 100 lat – epidemia grypy w roku 1918.

Tak z klinicznego, jak i społecznego punktu widzenia początki epidemii HIV/AIDS były trudne. Jednakże postęp, jaki się dokonywał w walce z tym nowym zagrożeniem, szybkie pojawienie się nowych leków, nowych schematów terapeutycznych, zmieniło nie tylko przebieg choroby, ale też podejście społeczeństwa do osób żyjących z HIV, a sami zakażeni zaczęli żyć dłużej i normalniej.

Obecnie zakażenie HIV jest chorobą przewlekłą, której postęp można znacząco spowolnić, ale do tego jest konieczna współpraca między pacjentem i lekarzem oraz zrozumienie specyfiki tej infekcji również przez tego ostatniego. Dlatego oddając tę publikację w ręce lekarzy praktyków wyrażam nadzieję, że dostarczy ona PT Kolegom minimum wiedzy, jakie jest niezbędne do Ich kompetentnego współuczestniczenia w rozwijającej się walce z pandemią HIV/AIDS.

Na przestrzeni ostatnich 25 lat dokonał się imponujący postęp w poznaniu patomechanizmu zakażenia HIV i AIDS. Korzyści wynikające z tego i ich wykorzystanie w codziennej praktyce klinicznej przyczyniły się do uzyskania kilkudziesięcioprocentowego obniżenia odsetka śmiertelności wśród osób żyjących z HIV i zmieniły jakość ich życia. Zracjonalizowały też model opieki nad osobami żyjącymi z HIV. Jest to tym bardziej istotne, że mimo spotęgowanych – w wymiarze międzynarodowym – wysiłków naukowych i zaangażowanych ogromnych nakładów finansowych nie udało się dotychczas opracować skutecznej i bezpiecznej szczepionki. Ogromne nadzieje związane ze szczepionką przeciwko HIV są ciągle niespełnione. I choć postęp w zrozumieniu mechanizmów działania samego wirusa zdaje się przybliżać moment uzyskania skutecznej szczepionki przeciw HIV, to jednak do czasu, kiedy to nastąpi, głównym orężem w walce z tym zakażeniem jest nieswoista prewencja – szeroko rozumiana. Aby mogła być ona skuteczna, podejmowane działania muszą być kompleksowe z poszanowaniem praw ludzkich, wartości etyczno-społecznych i z wypracowaniem optymalnych form współpracy między żyjącymi z HIV a osobami niosącymi im pomoc.

Ze społecznego punktu widzenia historia AIDS zawiera wiele przykładów deptania godności człowieka i nieposzanowania podstawowych praw, w tym też niestety ludzi – jako pacjentów. Oddając ten podręcznik do rąk PT Lekarzy, mamy nadzieję, że wiedza przekazana im – tą drogą – zmieni te postawy. Ma się to przyczynić do tego, aby wiedza o HIV/AIDS stawała się coraz powszechniej dostępna.

W tym miejscu składam podziękowanie Krajowemu Centrum ds. AIDS za sfinansowanie i tym samym umożliwienie wydania tej monografii.

W Polsce, dzięki systematycznie prowadzonej od lat edukacji, dynamika zakażeń jest umiarkowana. Tym bardziej czujemy się zobowiązani do szerokiego dzielenia się zdobyciami wiedzy ze wszystkimi, którzy np. przez działalność zawodową, chronią społeczeństwo przed ryzykiem i skutkami transmisji HIV, w tym też przed nową sytuacją emocjonalną, jaka się z tym wiąże.

Podręcznik ten ma wskazać Kolegom Lekarzom, jakiej porady mogą oni sami udzielić pacjentowi, a kiedy i do kogo winni go skierować, gdy wymaga już specjalistycznego postępowania.

Współczesna terapia antyretrowirusowa wyzwala określone, często zaskakujące działania niepożądane, które wymagają również od lekarzy specjalistów stałego poszerzania wiedzy. Dlatego publikacja ta przybliży także nowe zjawiska związane z zakażeniem HIV/AIDS i ma ułatwić codzienną praktykę lekarską wszystkim tym, którzy na co dzień służą pacjentom.

Zakażenie HIV w przeciwieństwie do innych infekcji i chorób ma nie tylko aspekt medyczny, ale również silny wydźwięk społeczny. Zatem chcąc przybliżyć wiedzę na temat psychospołecznego oddziaływania epidemii i pogłębić zrozumienie problemu przez PT Kolegów Lekarzy, zamieściliśmy w publikacji poradnictwo przed- i potestowe, które jest jednym z kluczowych elementów profilaktyki, przynoszącym – jak dotąd – największy efekt w relacjach z pacjentami, zarówno zamierzającymi poddać się testowi, jak i już żyjącymi z HIV/AIDS. Jedni i drudzy właśnie od lekarza oczekują zarówno wsparcia psychicznego, jak i rzeczowej, merytorycznej porady stosownej do potrzeb oraz konkretnej sytuacji.

Rosnąca liczba kobiet żyjących z HIV/AIDS oznacza wzrost liczby ciężarnych zakażonych HIV, których potomstwo będzie narażone na ryzyko transmisji infekcji. Odsetek ten może zostać zminimalizowany, jeśli zapobieganie zakażeniom wertykalnym, będzie częścią opieki nad kobietą zakażoną i jej dzieckiem. Również ten aspekt znalazł szczególne miejsce w niniejszej publikacji, m.in. przez podkreślenie potrzeby i roli przedporodowego poradnictwa nt. HIV oraz przeprowadzania testów u kobiet w ciąży. Wraz z rozwojem wiedzy na temat HIV/AIDS zmieniają się też standardy opieki nad osobami żyjącymi z HIV, w tym standardy opieki nad kobietami i ich dziećmi. Wyraża je 10. Protokół Kliniczny Światowej Organizacji Zdrowia, opracowany w 2006 r., a którego wytyczne również uwzględniono w stosownym rozdziale.

Pandemia zmienia oblicze – w ciągu ostatnich kilku lat np. w Europie Zachodniej podwoiła się liczba nowych zakażeń i to drogą kontaktów heteroseksualnych. Składa się na to wiele czynników, m.in. zjawisko „zmęczenia zapobieganiem”. Dało to znać o sobie, szczególnie w Niemczech wśród mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami. Polska, podobnie jak Skandynawia i Europa Środkowa, należy jeszcze do krajów o niskiej dynamice epidemii, a to tym bardziej nakłada na nas – profesjonalistów – obowiązek edukacji, która jest jednym z zasadniczych elementów profilaktyki. Taką rolę powinien spełniać ten podręcznik, który przybliży, przede wszystkim lekarzom pierwszego kontaktu i rodzinnym, aktualną wiedzę na temat HIV/AIDS. Znajdą w nim informacje praktyczne, gdzie skierować osoby zainteresowane testem, a gdzie te z podejrzanym czy już rozpoznany zakażeniem.

Wielu ludzi, szczególnie młodych, obecnie zdecydowanie częściej niż kiedyś, sięga po środki psychoaktywne, co tym samym sprzyja ryzykownym zachowaniom. Ma to łagodzić skutek ich zderzenia z przemianami społeczno-ekonomicznymi, so-

cyjokulturalnymi napotykanymi w ich życiu. Dlatego uznaliśmy za konieczne, zamieszczenie w tym opracowaniu również zagadnień związanych z redukcją szkód, powstających w wyniku używania substancji psychoaktywnych, oddając tym samym do rąk Czytelników dzieło omawiające problematykę HIV/AIDS wielopłaszczyznowo i interdyscyplinarnie.

W ciągu ostatnich 25 lat ponad 25 milionów ludzi zmarło z powodu AIDS. Każdego dnia, blisko 1 milion ludzi nabywa zakażenie drogą kontaktów seksualnych. Ciągła edukacja oraz odpowiednia i kompleksowa opieka nad osobami żyjącymi z HIV i chorymi na AIDS w krajach wysoko cywilizowanych, a także w Polsce, zapewniła im dobrą jakość życia. Leczenie antyretrowirusowe, przedłużające ich życie do czasu naturalnej śmierci, chroni osoby żyjące z HIV przed chorobami i zakażeniami oportunistycznymi, stwarzając wielu z nich możliwość prowadzenia trybu życia nie różniącego się od tego sprzed zakażenia.

Jest mi szczególnie miło – jako redaktorowi – przekazać Państwu niniejszą publikację, właśnie teraz, w roku okrągłego jubileuszu, bo przypadającego w 20-lecie wprowadzenia terapii antyretrowirusowej, gdyż dzielimy się z PT Kolegami Lekarzami nie tylko aktualną wiedzą o HIV/AIDS, ale również nadzieją na rychłe zahamowanie postępu pandemii.

Redaktor

Prof. zw. dr hab. Andrzej Gładysz

Rozdział 1

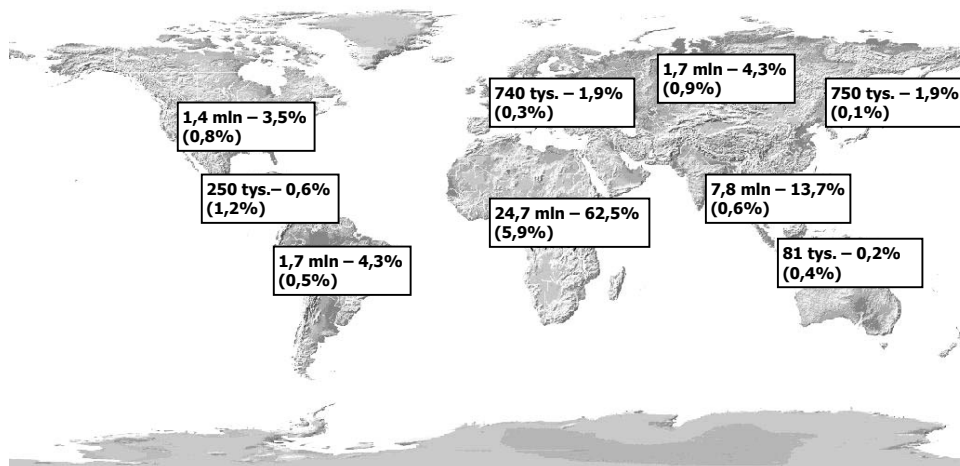
Zarys epidemiologii zakażeń HIV i AIDS w Polsce. Kierunki ewolucji pandemii HIV

Andrzej Gładysz, Patryk Smoliński

1.1. Globalne trendy zakażeń HIV i AIDS

Licząca ponad dwie dekady historia zakażeń HIV i AIDS z uwagi na brak skutecznych środków terapeutycznych warunkujących eradykację wirusa oraz jego niepohamowane rozprzestrzenianie się wciąż nurtuje naukowców i epidemiologów na całym świecie. Mimo iż dysponujemy obecnie szeregiem wysoko aktywnych wobec HIV preparatów hamujących jego namnażanie, dostępność dla osób zarażonych nadal jest ograniczona do krajów wysoko i średnio rozwiniętych, co odpowiada za dalsze szerzenie się pandemii, szczególnie w regionach ubogich świata, a pośrednio – z powodu migracji ludności – także na terenach o szerszym dostępie do leków. Nie pomogły w tym również globalne inicjatywy krajów bogatych na rzecz walki z AIDS w regionach biednych, które zaledwie częściowo i doraźnie rozwiązywały ten problem. Przykładem może być „strategia 3 do 5” („3 by 5 Initiative”), powstała z inicjatywy WHO i UNAIDS, zakładająca do 2005 r. zaopatrzenie w leki antyretrowirusowe 3 mln ludzi żyjących z HIV w krajach biednych i rozwijających się, której realizacja nie spełniła swoich fundamentalnych celów. W związku z tym

Rycina 1.1. Zakażenia HIV na świecie do końca 2006 r.
(w nawiasach podano procentowy udział osób w wieku 15–49 lat)



ocenia się, iż wśród wymagających terapii mieszkańców krajów biednych tylko zaledwie 1/3 ma do niej zapewniony dostęp. Wciąż koszty przeznaczane na ten cel są niewystarczające, a działania organizacji zaangażowanych w walkę na rzecz zakażonych – mimo ambitnych planów i wypracowania konkretnych rozwiązań – suboptymalne. Obserwowany w 1996 r. sukces spektakularnego spadku śmiertelności z powodu AIDS, dzięki wdrożeniu schematów trójlekowych, obecnie wydaje się być zagrożony wskutek szerzenia się szczepów lekoopornych, także u osób nowo zakażonych, oraz powodowania lawiny nowych zakażeń w krajach nie prowadzących, zakrojonej na szeroką skalę, polityki edukacyjnej w zakresie profilaktyki zakażeń, minimalizacji zachowań ryzykownych i prewencji transmisji wertykalnych. Zatem, jak się obecnie określa, współczesne oblicze trendów epidemiologicznych zakażeń HIV są bardzo zróżnicowane. Ich różnorodność zauważana jest często w zakresie jednego kontynentu, kraju czy nawet prowincji. Trudno wobec tego w przypadku HIV mówić o jednej epidemii. Właściwiej określa się to zjawisko pojęciem pandemii przebiegającej wielotorowo, uwzględniając zarówno kolejne wskaźniki zapadalności w różnych regionach, dynamikę ich narastania i ukierunkowanie oraz odsetkowy wkład poszczególnych grup ryzyka i populacji w aktualne wykładniki trendów epidemicznych.

Historia zakażeń HIV i AIDS w Polsce sięga 1985 r., kiedy to stwierdzono pierwsze przypadki zakażenia HIV (6 chorych na hemofilię, 4 mężczyzn homo-/biseksualnych i kobiety zajmującej się prostytutką). Znano już czynnik etiologiczny, ale wciąż niedostępne szeroko były testy go wykrywające (tzw. pierwszej generacji). Ponad dwie dekady epidemii HIV w Polsce przyniosły około 10 000 zgłoszonych zakażeń i blisko 2000 ofiar z powodu ich następstw. Nieoficjalne dane wskazują jednak, iż liczby te są przynajmniej dwukrotnie wyższe, co wskazuje na konieczność jak najszybszego i najszerszego ich wykrywania oraz prowadzenia ustawicznego nadzoru nad osobami zakażonymi, szczególnie w grupach ryzyka, których znaczenie było dotychczas marginalne. Obserwuje się bowiem wzrostowe trendy zakażeń wśród osób heteroseksualnych, mimo iż wciąż dominującą grupą ryzyka są narkomani. Polska strategia zwalczania HIV i AIDS ma swoją genezę w latach 1988–1990, kiedy próbowano przy merytorycznym wsparciu WHO wdrożyć działania umożliwiające ocenę skali problemu i wypracowanie odpowiednich rozwiązań prewencyjnych. Brak jednak funduszy na realizację pierwszego Krajowego Programu sprawił, iż dopiero w 1993 r. stworzono instytucję zaopatrzoną w odpowiednie narzędzia wykonawcze dla ich przeprowadzenia. W 1995 r. powstał faktyczny Krajowy Program Zapobiegania Zakażeniom HIV, Opieki nad Żyjącymi z HIV i chorymi na AIDS. Kolejne lata zaowocowały powstaniem programów, których cele sprowadzały się do analiz epidemiologicznych, ukierunkowywania swoich działań zależnie od ich wyników, profilaktyki, opieki nad zakażonymi i ich bliskimi, organizacji punktów diagnostycznych i terapeutycznych.

Monitorowanie zakażeń HIV/AIDS w Polsce jest oparte na ustawowo określonym obowiązku zgłaszania wszystkich nowo wykrytych zakażeń, zachorowań na AIDS oraz zgonów z powodu AIDS (Ustawa o chorobach zakaźnych i zakażeniach z 6 września 2001 r. Dz.U. nr 126 poz. 1384 z późn. zm.), przesyłanych do po-

wiatowych/wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych i bez względu na zdarzające się opóźnienia otrzymywania statystyk na bieżąco aktualizowane dane są prezentowane przez Państwowy Zakład Higieny. Dzięki temu możemy obserwować określone trendy epidemii HIV w naszym kraju.

Obecne analizy wskazują, iż do końca 2006 r. około 39,5 mln osób na świecie żyje z HIV, przy czym roczne tempo pojawiania się nowych zakażeń sięga 3,8 mln, a śmiertelność z powodu AIDS – 4,3 mln. Pandemia HIV/AIDS pochłonęła dotychczas 25 mln ofiar, a roczne wzrosty zachorowalności na AIDS uzasadniają obawy, iż liczby te mogą rosnać wykładniczo w skali świata. Najbardziej dotknięte pandemią HIV/AIDS są rejony Subsaharyjskie, gdzie ocenia się, iż na 5 dorosłych przypada nawet 1 zakażony, ale także obszar Karaibów, Azji Centralnej czy Europy Wschodniej, co z racji bliskości granic szczególnie niepokoi polskich epidemiologów. W niektórych krajach, jak Botswana czy Lesoto, zakażenie HIV jest szczególnie rozpowszechnione i ocenia się, iż nawet 30% populacji to zakażeni HIV. Średnia przeżywalności w tych krajach spadła poniżej 40. roku życia, a potencjał tzw. siły nabywczej odpowiedzialnej za ich rozwój ekonomiczny ogromnie zmalał, co dodatkowo pogarsza dramatyczną sytuację bytową ludności i sprzyja dalszemu rozprzestrzenianiu zakażenia. Śmiertelność z powodu AIDS jest szczególnie wysoka w niektórych krajach na obszarze Karaibów, gdzie zajmuje główne miejsce zgonów populacji 15–44. roku życia. Brak dostępności do terapii jest główną przyczyną tej sytuacji, gdyż w niektórych krajach Ameryki Południowej (np. Meksyk, Argentyna, Chile), o wyższym odsetku osób leczonych niż w latach poprzednich, sytuacja epidemiologiczna się poprawiła. Szczególnego znaczenia epidemiologicznego w tym kontekście nabywają także kraje azjatyckie, gdzie tempo epidemii wzrosło nawet do 70% w porównaniu z latami poprzednimi. Ma to szczególne odzwierciedlenie w ustosunkowaniu się danej populacji do tzw. grup ryzyka. Przykładem swoistego paradoksu może być fakt, iż mieszkańcy niektórych krajów azjatyckich, np. Indii czy Tajlandii, odcinają się od homoseksualizmu, mimo iż otwarcie przyznają się do takich kontaktów, choćby sporadycznych. Współżycie między mężczyznami w tych regionach jest ogólnie przyjęte, a stosowanie jakichkolwiek zabezpieczeń należy do rzadkości. Nabiera to szczególnego znaczenia w kontekście powstawania swoistego łańcucha epidemicznego od mężczyzn, obserwowanego w tych krajach, i częstszego zakażenia kobiet, a przez to i dzieci, zwłaszcza iż zakażenia drogą kontaktów analnych w porównaniu do waginalnych są bardziej transmisjogenne.

Odsetek zakażeń w poszczególnych grupach ryzyka różni się zależnie od regionu świata, kraju czy grupy populacyjnej. Ogólnie ocenia się, iż za 5–10% zakażonych HIV odpowiadają kontakty seksualne między mężczyznami, przy czym odsetek ten jest wyższy wśród krajów wysoko rozwiniętych, jak USA, Wlk. Brytania czy Japonia (do 60%), jak również w niektórych krajach rozwijających się – Tajlandia, Indie, Senegal.

Liczba zakażeń wśród dzieci sięga obecnie 2,3 mln (koniec 2006 r.), przy czym 500 000 to nowe zakażenia tylko w 2006 r., co budzi poważne obawy o utrzymujące się wzrostowe trendy epidemii w tej grupie populacyjnej na przestrzeni

kolejnych lat. 9 z 10 dzieci zakażonych HIV mieszka na terenach Subsaharyjskich, chociaż wzrostowe trendy występują także na obszarach Ameryki Łacińskiej, Karaibów i Azji Południowej. Wciąż główną drogą transmisji są zakażenia wertykalne i okres karmienia, choć nierzadko – szczególnie w krajach afrykańskich – dzieci stają się ofiarami napaści czy gwałtów (np. przeświadczenie o możliwości wyleczenia HIV przez kontakt z dziewczcą wciąż pokutuje w niektórych regionach), a także są one często przymuszane do prostytucji. Początkowo dzięki wzmożonemu nadzorowi nad zdrowiem tej grupy populacyjnej obserwowano wzrostowy trend wydłużania czasu przeżycia zakażonych. Jednak ostatnio okres ten ponownie zaczął się skracać i obserwowano wyższą śmiertelność z powodu AIDS nawet od tej sprzed 1990 r. (Zimbabwe, Botswana). Narastający problem zakażeń osób do 15. roku życia zmobilizował kraje bogate do kampanii na ich rzecz („Stop AIDS for Children Campaign”). „Niezależnym” problemem na świecie są tzw. sieroty AIDS, które straciły swoich opiekunów wskutek śmiertelnej choroby. Ocenia się, iż problem ten może dotyczyć nawet 15 mln dzieci i z uwagi na narastającą ich liczbę szczególnie nurtuje różne organizacje w zakresie dalszych możliwości pomocy wobec tej skali problemu.

1.2. Zachodnioeuropejskie trendy zakażeń HIV i AIDS

Szczyty zakażeń HIV w Europie Zachodniej zmieniały się wraz z czasem począwszy od wczesnych lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku, gdy problem ten dotyczył, podobnie jak w innych regionach, głównie mężczyzn homoseksualistów. W latach 1987–1988 szczyt zachorowań dotyczył głównie osób uzależnionych od narkotyków, a od 1990 r. obserwuje się stopniowy wzrost zakażeń w populacji heteroseksualnej. W latach 90. ubiegłego stulecia obserwowano także spektakularny spadek zakażeń wertykalnych, dzięki wprowadzeniu odpowiedniej opieki i stosowaniu profilaktyki u ciężarnych zakażonych HIV, których odsetek spadł do 2000 r. 5-krotnie. Podobne trendy obserwowano w śmiertelności z powodu AIDS, dzięki szerokiemu dostępowi do terapii, także w populacji najmłodszej, szczególnie po 1996 r. Wciąż obserwuje się jednak trend wzrostowy zapadalności na AIDS, co wiązać należy z wydłużeniem się czasu przeżycia zakażonych, wzrastającej liczby ludności napływowej z rejonów zapaalnych dla HIV/AIDS, ale także wzbudzonej lekooporności i rozwijania działań niepożądanych, ograniczających potencjał terapii. Obecnie ocenia się, że w Europie żyje ponad pół miliona zakażonych osób, przy czym rocznie przybywa 30–40 tys. nowych zakażeń. Dzięki prowadzeniu ścisłego nadzoru epidemiologicznego nad zakażonymi w większości udało się zahamować niekorzystne trendy epidemiczne HIV/AIDS w Europie Zachodniej.

W krajach Europy Zachodniej zakażenie HIV ze względu na częstsze transmisje drogą seksualną dotyczy głównie populacji młodszej. Od 1997 r. obserwuje się stopniowy spadek częstości nowych zakażeń w populacji narkomanów, roczne

spadki sięgają kilkunastu procent. W odróżnieniu do tego obserwuje się dramatyczny wzrost zakażeń nabytych drogą heteroseksualną, w tym wśród kobiet (od 25% w 1997 r. do 38% w 2002 r.). Jak się przypuszcza, taki trend wynika przede wszystkim ze wzrostu nowych zachorowań u osób napływowych, wywodzących się z krajów, w których przeważają zakażenia o orientacji heteroseksualnej. Obserwować to można na przykładzie Portugalii, którą cechuje obecnie najwyższy odsetek nowych zakażeń HIV. O ile od początków rejestracji przeważała tam populacja narkomanów zakażonych HIV spośród innych grup ryzyka, to obecnie grupa heteroseksualna zbliża się do odsetka zakażeń narkomanów w tym kraju. Pewne znaczenie na sytuację epidemiczną głównie w zakresie dominacji heteroseksualnej grupy ryzyka może mieć przesunięcie granic Unii Europejskiej na wschód. Osoby zajmujące się prostytutką migrują bowiem w kierunku lepiej sytuowanych krajów Europy Zachodniej, stanowiąc istotne źródło nowych zakażeń HIV. Znalazło to częściowo odzwierciedlenie we wzrostowych trendach zapadalności także w województwach zachodnich Polski (Dolny Śląsk, Zachodniopomorskie).

Od 2001 r. ponownie obserwuje się niewielki wzrost zakażeń wśród homo- i biseksualnych mężczyzn na terenie Europy Zachodniej. Ocenia się, iż – podobnie do lat sprzed ery AIDS – ma to związek z niestosowaniem odpowiednich zabezpieczeń podczas kontaktów homoseksualnych mimo utrzymywania się wysokiej świadomości w tym zakresie. Niektórzy sądzą, iż komfort niestosowania prezerwatyw jest ważniejszy i przeważa nad obawą potencjalnego zakażenia, głównie dzięki rozpowszechnieniu wiedzy na temat szerokiego dostępu do terapii i zapewnienia wieloletniego przeżycia bez objawów choroby, marginalizując inne zagrożenia związane HIV/AIDS.

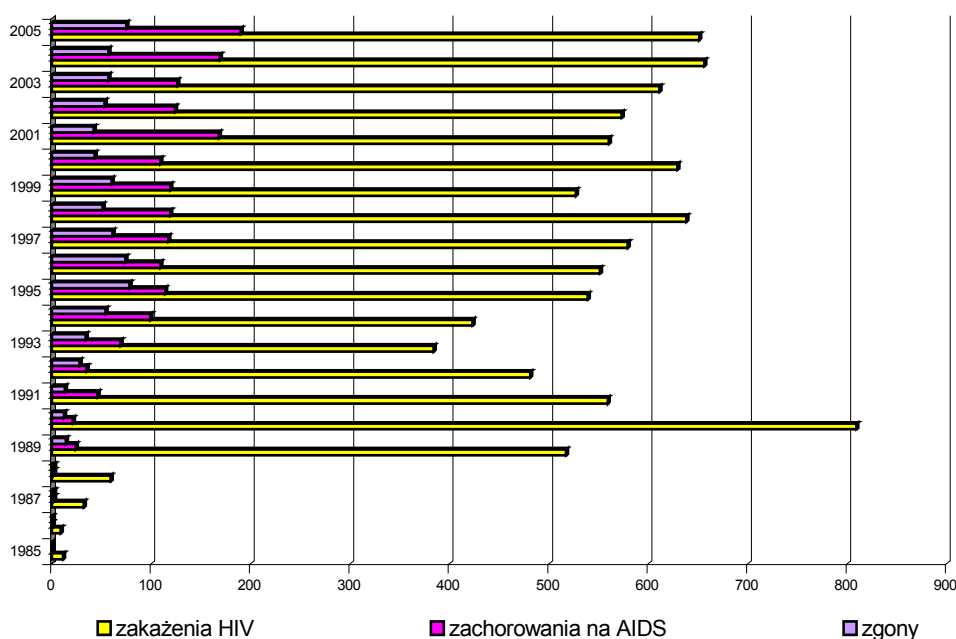
1.3. Europa Środkowa i Wschodnia Azja

W przeciwieństwie do krajów zachodnich, niepokojące trendy epidemiczne obserwowane są w krajach Europy Wschodniej oraz Azji Wschodniej, zwłaszcza Federacji Rosyjskiej, gdzie obecnie występują najwyższe wskaźniki nowych zakażeń tego regionu, sięgając 1,7 mln ludzi zakażonych, w tym szczególnie wśród populacji młodszej i kobiet (30%). Trend wzrostowy zakażeń jest tam wyjątkowo wysoki i rocznie sięga nawet 50%. Zwracają uwagę także wzrosty zachorowań w krajach byłego Bloku Wschodniego, jak: Estonia, Ukraina czy Białoruś. Niektóre źródła wskazują, iż zakażonych może być nawet 1% populacji Ukrainy, choć brak pełnego nadzoru epidemiologicznego uniemożliwia ocenę rzeczywistej skali problemu. Zakażeniom sprzyjają zarówno zamknięte grupy populacyjne (więźniowie, zakłady poprawcze), w których bardzo rozpowszechniona jest narkomania, jak i znaczne ubóstwo większości społeczeństwa tych regionów, co odpowiada za brak możliwości stworzenia sieci nadzoru epidemicznego w ogóle. Mimo trendów wzrostowych w zakresie zakażenia drogą kontaktów heteroseksualnych wciąż główną grupą ryzyka są uzależnieni od dożylnych środków odurzających.

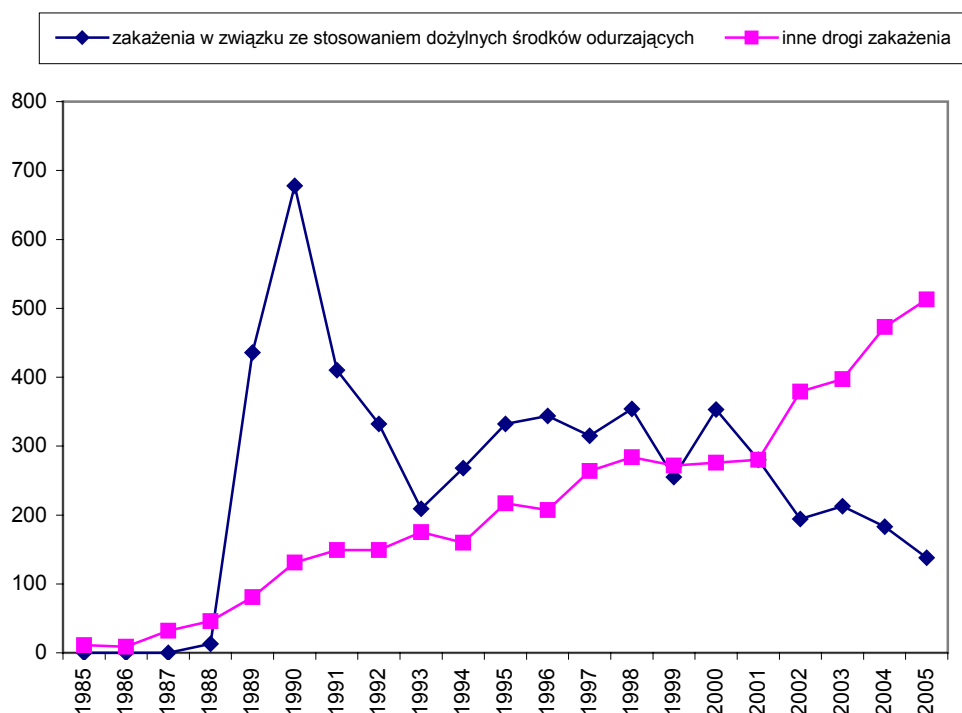
1.4. Trendy zakażeń HIV i AIDS w Polsce

Pierwsze zakażenia HIV i AIDS w Polsce rozpoznawano w latach 1985–1986. Wówczas problem ten dotyczył wyłącznie osób uzależnionych od dożylnych środków odurzających i mężczyzn – homoseksualistów. Decydujące dla ustabilizowania się wskaźników zapadalności HIV i AIDS w Polsce okazały się lata 1989–1990, kiedy odpowiednie ich wartości wzrastały kilkadziesiąt razy. W kolejnych latach obserwowano nieznaczne spadki rejestrowanych zakażeń (z 809 do 400 w latach 1990–1993). Rozpoczęcie propagowania idei wczesnej diagnostyki zakażeń, obejmujących grupy ryzyka, wprowadzanie punktów informacyjnych, bezpłatnego i anonimowego testowania, pozwalało na szerszą diagnostykę szczególnie w zakresie znanych grup ryzyka. W efekcie najczęstszego rozpoznawania zakażeń w tych grupach doprowadziło to do swoistej stygmatyzacji narkomanii i homoseksualizmu jako błędnie pojętych jedynych czynników ryzyka związanych z HIV/AIDS. Od 1993 r. obserwowano niewielkie wzrosty liczby zakażonych – w porównaniu do lat poprzednich – utrzymywane z różnymi wahaniami praktycznie do dzisiaj na stałym poziomie zapadalności 0,3–0,47/100 000 mieszkańców. Swoisty wiraż epidemiczny obserwujemy od 2000 r. przez stopniową zmianę trendów epidemicznych grup ryzyka, przy czym od 2001 r. zwraca szczególną uwagę wzrost zachorowań wśród osób z ryzykownymi kontaktami seksualnymi, nierzadko w ścisłym związku ze spożyciem substancji odurzających czy alkoholu. Wskazuje na to odsetkowy wzrost zakażeń wśród osób, dla których nie można było wskazać jednoznacznej drogi zakażenia.

Rycina 1.2. Zakażenia HIV/AIDS w Polsce w latach 1985–2005



Rycina 1.3. Zakażenia HIV u osób uzależnionych od dożylnych środków odurzających w Polsce w latach 1985–2005



Od początku epidemii w 1985 r. do końca sierpnia 2007 r. odnotowano ogółem 11 137 zakażonych, z tego 5426 zakażonych na drodze stosowania dożylnych środków odurzających. Dotychczas wśród wszystkich zakażonych rozpoznano 1970 przypadków AIDS, z czego 878 zmarło. Wraz z wejściem Polski do Unii Europejskiej, a w bliskiej przyszłości także do strefy Schönggen, sytuacja epidemiologiczna Polski coraz bardziej powinna przypominać ogólne trendy europejskie. Oczywiście proces ten wymaga kilku lat, jednak już wyraźnie widać pewne zmiany, szczególnie w grupach o dowiedzionej transmisji seksualnej. Odnotowuje się coraz wyższą świadomość zakażeń, szczególnie wśród określonych grup ryzyka. Temu sprzyja szereg medialnych akcji edukacyjnych prowadzonych zarówno przez organizacje rządowe, jak i pozarządowe (np. ABC, Stop AIDS), jak również szczególne propagowanie tego problemu podczas Światowego Dnia AIDS czy Dnia Chorego Przewlekle. Brak możliwości ich zahamowania może sugerować wciąż aktywne źródła zakażeń. Jak się jednak przypuszcza, są one odmienne od tych sprzed dwudziestu lat. Z jednej strony wysoka świadomość zakażeń sprzyjała większej przezorności przy zawieraniu przygodnych kontaktów i nawet jeśli takie miały miejsce, to zwracano uwagę na stosowanie odpowiednich zabezpieczeń. Z drugiej obserwuje się jednak obecnie swoistą niechęć w stosowaniu prezer-

watyw, czemu pozornie może sprzyjać zasada wzajemnego zaufania dotycząca zarówno mężczyzn, jak i kobiet. Mimo, iż populacja kobiet wzrasta na tle innych zakażonych, wciąż dominującą grupą zakażonych w Polsce są mężczyźni.

1.4.1. Zakażenia wśród narkomanów

Swoisty szczyt zachorowań w tej grupie populacyjnej obserwowano pod koniec lat 80. ubiegłego stulecia, gdzie 80% nowych zakażeń stwierdzano właśnie u narkomanów. Wzajemne korzystanie z igieł i strzykawek szczególnie sprzyjało masowym zakażeniom skutkującym blisko 4-krotną dominacją tej grupy ryzyka nad innymi. Grupa narkomanów jest ponadto grupą szczególnie predysponowaną do zakażeń HIV z uwagi na jej niski status socjoekonomiczny (w tym także brak woli współpracy, inne uzależnienia, jak: alkohol, nikotyna, leki psychotropowe), co utrudnia pełen nadzór epidemiczny zarówno w zakresie kontroli, jak i leczenia. Także częste współistnienie innych zakażeń, w tym wirusów pierwotnie hepatotropowych, gruźlicy czy mieszanych zakażeń bakteryjnych i grzybiczych, dodatkowo toruje drogi zakażenia HIV w tej grupie ryzyka. Wprowadzanie swoistych programów tzw. pomocowych, redukcji szkód, pozwoliło na spadek zapadalności w tej grupie populacyjnej obserwowany obecnie, choć wciąż jest to najczęstsza droga zakażeń HIV w Polsce (70% znanych transmisji HIV to zakażenia osób uzależnionych), a prewelencja anti-HIV stwierdzana jest u 10% narkomanów. Od 2001 r. obserwujemy jednak stopniowy spadek zakażonych w ten sposób. Szczególną uwagę zwraca spadek liczby nowo zakażonych młodych kobiet uzależnionych od dożylnych środków odurzających, na rzecz innych dróg – głównie heteroseksualnej. Sytuacja ta może wskazywać na mniejszą popularność tzw. twardych narkotyków wśród młodzieży. Nie wyklucza to jednak faktu, iż stosowanie innych środków odurzających może sprzyjać kontaktom seksualnym podejmowanym bez pełnej świadomości i zabezpieczenia, a te – odpowiadać za odwracanie trendów zapadalności.

Odsetek zachorowań na AIDS w grupie narkomanów stanowi istotny wskaźnik zachorowalności, sięgając ponad 50% w 2005 r. wśród wszystkich chorych. Wcześniej większość z nich (blisko 90%) nie była leczona antyretrowirusowo, co wskazuje na wciąż wszechobecny problem z pełnym nadzorem epidemiologiczno-terapeutycznym tej grupy zakażonych.

1.4.2. Zakażenia nabyte drogą kontaktów homo- i biseksualnych

Obecnie nie prowadzi się specjalnych statystyk wśród polskich środowisk homoseksualnych dotyczących prewelencji zakażenia HIV. Wynika to nie tylko z problemów dotyczących wiarygodnego zbierania wśród nich danych, ale także faktu, iż nierzadko osoby homoseksualne nie są aktywnymi członkami społeczności gejowskich, a osoby o orientacji biseksualnej, z ustabilizowanym życiem ro-

dzinnym, nigdy nie przyznają się otwarcie do takich kontaktów. Dostępne natomiast są statystyki zbierane wśród osób zgłaszających się do punktów anonimowego testowania i przyznających się do ryzykownych kontaktów homoseksualnych, które wskazują, iż obecność przeciwciał anti-HIV stwierdza się u 5–10% takich osób (od 2003 r. odsetek nie przekracza 5%). Kontakty homoseksualne wybitnie sprzyjają transmisji HIV z kilku zasadniczych powodów. Po pierwsze stosunki analne bez zabezpieczenia, omówione wcześniej, częściej są źródłem faktycznych transmisji niż waginalne. Nierzadko są to zakażenia, którym sprzyjają inne infekcje, predysponujące do łatwiejszych infekcji HIV. Ponadto, co jest szczególnie charakterystyczne dla mężczyzn krajów rozwiniętych, w tym Polski, spotkania towarzyskie odbywają się przy spożyciu napojów alkoholowych czy nawet narkotyków, a te obniżają świadomość stosowania zabezpieczeń podczas potencjalnych kontaktów. Także incydenty wymiany partnerów i przygodnego seksu są szczególnie częste w tej grupie, co dość istotnie naraża ją na zakażenia tandemowe, co miało miejsce w latach ubiegłych. Z drugiej jednak strony, jak się ostatnio wskazuje, świadomość zakażenia HIV jest coraz wyższa w tym środowisku, bardziej nawet niż innych zakażeń, jak: HBV, HCV czy choroby weneryczne. Wykazano to w opracowaniach dotyczących częstości kontaktów w zabezpieczeniu, których odsetek wzrósł w ostatnich latach o 25% do tych sprzed ery AIDS. W przeciwieństwie do tych doniesień niektóre źródła wskazują jednak na ponowne rezygnowanie z takich zabezpieczeń przez mężczyzn homoseksualistów. Przypuszcza się, iż fakt ten może odpowiadać za dynamiczny wzrost zakażeń HIV tej grupy populacyjnej. O ile wskaźniki odsetkowe wskazywały na kilkunastoprocentowy udział osób o tej orientacji wśród zakażonych (9–15% w latach 1990–2000), o tyle w latach 2004–2005 odsetek ten sięgnął 20%. Jednocześnie od 1999 r. obserwuje się spadek zachorowań na AIDS w tej grupie zakażonych, co pozwala sądzić, iż nadzór diagnostyczno-terapeutyczny nad tą grupą zakażonych spełnia wytyczone cele.

1.4.3. Zakażenia nabyte drogą kontaktów heteroseksualnych

Na początku ery HIV/AIDS szczególną uwagę zwracano na fakt, iż problem ten dotyczy głównie homoseksualnych mężczyzn. Z czasem obserwowano jednak trendy wzrostowe także wśród innych grup populacyjnych, poza grupą narkomanów i homoseksualistów. W Polsce odsetek kobiet wśród zakażonych stopniowo wzrastał od 20%, przypadających na wczesne lata 90. ubiegłego stulecia, do blisko 30% w latach 2000–2005. Kobiety są szczególnie narażone na zakażenia, przy czym ocenia się, iż ryzyko zakażenia drogą seksualną od mężczyzny HIV(+) jest nawet 2-krotnie wyższe niż mężczyzny od HIV(+) kobiety. Na świecie kobiety HIV(+) przeważnie zakażają się na drodze kontaktów heteroseksualnych, co w grupie populacyjnej między 15. a 24. rokiem życia stanowi nawet 60% zakażonych w tym przedziale wiekowym. Trendy te są zgodne z sytuacją obserwowaną w Polsce, gdzie szczyt zachorowań zakażeń HIV przypada na 22., a u mężczyzn – 24.

rok życia, przy czym im wiek zakażonych jest niższy, tym obserwuje się wyższy udział odsetkowy populacji kobiet (46% w populacji 15–19 r.ż., lata 2000–2005). Wśród zakażonych kobiet obserwujemy zatem znaczne trendy wzrostowe zakażeń na drodze heteroseksualnej. O ile w latach 1990–2003 udział takich kobiet stanowił 9–15%, to w latach 2004–2005 był on już znacznie wyższy, tj. 22–34%. Podobna, choć mniej dynamiczna sytuacja, przedstawia się w przypadku mężczyzn, gdzie w latach 90. ubiegłego stulecia droga heteroskesulana stanowiła zaledwie kilka procent ogółu, podczas gdy w latach 2004–2005 już kilkanaście procent (odpowiednio 12 i 22%). Wskazuje to na wciąż obserwowany ścisły związek zakażeń HIV z kontaktami homoseksualnymi wśród mężczyzn, dużo bardziej wyraźny niż u kobiet. Całościowo wskazuje się na znaczny wzrost zakażeń wśród osób heteroseksualnych w obecnych latach w porównaniu do poprzedniej dekady (23% do poprzednich 2–9%). W przeciwieństwie do niepokojących, wzrostowych trendów zapadalności wśród osób badanych w poradniach po ryzykownych kontaktach seksualnych (anty-HIV stwierdzano w 0,2–0,6% osób zgłaszających się w latach 2002–2004), nie obserwowano dramatycznie wyższych wskaźników nosicielstwa HIV u kobiet świadczących usługi seksualne (ok. 0,3%). Fakt ten wskazuje jednak na istnienie problemu również i w tej grupie populacyjnej, zwłaszcza na terenach przygranicznych.

1.4.4. Zakażenia wertykalne i dzieci

Obecnie z uwagi na brak konsekwentnie realizowanego programu badań przesiewowych trudno ocenić, w jakim zakresie nosicielstwo HIV dotyczy kobiet ciężarnych w Polsce. Może to również odpowiadać za obserwowane wzrostowe trendy epidemiologiczne zapadalności na HIV wśród noworodków (zapadalność 0,6–2,7/100 000 w latach 1989–2004). Jednocześnie dzięki obowiązującym schematom opieki nad ciężarną HIV(+) oraz właściwej profilaktyki okołoporodowej stosunkowo rzadko obserwuje się zakażenia noworodków pochodzące od matek HIV(+), co jest zgodne z danymi światowymi. Jeśli takie się zdarzają, są zwykle wynikiem braku nadzoru nad ciężarną, która świadomie nie stosuje się do zaleceń protokołu ACTG 076. Dzieci zakażone mają natomiast zapewniony dostęp do terapii i odpowiedniej opieki, choć niepokoi fakt wzrostu zachorowalności na AIDS w grupie do 15. roku życia (0,06–0,67 na 1 mln dzieci w latach 1990–2004).

1.4.5. AIDS w Polsce

W przeciwieństwie do spadku śmiertelności, wciąż – podobnie jak w innych krajach Europy – obserwujemy wzrost zachorowalności z powodu AIDS. W większości problem ten dotyczy osób młodych, tj. około 30. roku życia, zwłaszcza mężczyzn, a do głównych chorób wskaźnikowych należy kandydiaza, pneumocystoza, wyniszczenie związane z HIV oraz gruźlica płuc. Fakt ten może wskazywać także na późne rozpoznawanie zakażeń HIV w Polsce jako jedną z przyczyn, często w stadium AIDS. Zważywszy, iż średni okres rozwoju zespołu wyczerpania

immunologicznego to 10 lat, populacja obecnie chorująca na AIDS to przeważnie narkomani, u których doszło do zakażenia na początku lat 90. ubiegłego stulecia. W przyszłości, wraz ze zmianą trendów epidemicznych obserwowanych od kilku poprzednich lat, należy oczekiwać, iż wskaźniki zachorowalności z powodu AIDS powinny maleć przy założeniu, iż wiedza w tym zakresie będzie stale uaktualniana (Smoliński P i wsp. 2004). Profil wiekowy zachorowań na AIDS w Polsce wskazuje, iż zakażenie kobiet ma miejsce w młodszym wieku niż mężczyzn. Średni wiek kobiet z rozpoznanym AIDS to 30–36 lat, a mężczyzn – 33–39 lat, przy czym zgodnie z trendami zakażeń, widocznymi na początku lat 90. ubiegłego stulecia, główną populacją osób z rozwijającym się AIDS są uzależnieni od dożylnych środków odurzających (odpowiednio 51 i 55% dla mężczyzn i kobiet). W najbliższych latach różnice między poszczególnymi grupami ryzyka powinny się zacierać wraz z odwracaniem trendów epidemii.

1.5. Przyszłe wyzwania

Niewłaściwe lub suboptymalne działania organizacji rządowych różnych krajów w dużej mierze odpowiadają za aktualny stan epidemiologii zakażeń HIV i AIDS na świecie. Dotychczasowe działania w dużej mierze wytyczone zostały prawidłowo, jednak ich przeprowadzenie nie jest wystarczająco efektywne i dotyczy to zarówno krajów biednych, jak i bogatych. Nie sposób bowiem z jednej strony prowadzić szerokiej akcji edukacyjnej bez zapewnienia odpowiednich narzędzi do jej realizacji. Edukacja seksualna wśród młodzieży z położeniem nacisku na przestrzeganie zasad tzw. bezpiecznego seksu wyzwalać może w pewnych grupach oskarżenia o promowanie zachowań wykraczających poza pojmowane przez nie zasady moralne, a dostarczanie grupom narkomańskim igieł jednorazowych – propagowanie narkomanii. Wreszcie, w niektórych krajach problem tzw. grup ryzyka, jak homoseksualizm czy promiskuityzm, ale także zakażeń HIV, nie jest świadomie dostrzegany, lub bywa wręcz bagatelizowany, gdyż klóci się z obyczajowością czy religią określonych kultur. Wówczas obraz osób z grup ryzyka bywa wypaczony, uniewrażliwiając na ten problem osoby faktycznie narażone na zakażenia w szerszej grupie populacyjnej czy w istocie osoby będące źródłem potencjalnych zakażeń. Rodzi to oczywiste implikacje epidemiologiczne, głównie pod postacią łańcuchowych transmisji i tzw. cichych epidemii AIDS, co współcześnie w dobie dużej migracji ludności stanowi zagrożenie nie tylko lokalne, ale także dotyczy regionów mniej czy bardziej odległych. Taki fakt dotyczy także Polski, co można obserwować na przykładzie ujawnionych zakażeń w latach 2006 i 2007. Niezależnie, osoby dotknięte takim problemem są napiętnowane i z tego powodu skrzętnie ukrywają fakt zakażenia, nierzadko stanowiąc źródło dla kolejnych transmisji zakażeń. Obecnie przyjmuje się, że pandemia HIV i AIDS będzie dalej rozwijała się w niepohamowanym tempie, jak długo nie znajdzie się kolejnych źródeł finansowania krajów biednych we wspieraniu działań prewencyjnych ukierunkowanych na grupy ryzyka i potencjalne źródła zakażeń. W Polsce obserwowany

stały trend zakażeń HIV dowodzi, iż kierunek obranych działań jest właściwy. Ważne jest jednak zwrócenie uwagi na dostosowanie tych działań do obecnych trendów w poszczególnych grupach ryzyka, gdyż w przeciwnym razie dotychczasowe działania mogą nie sprostać zmianom i nowym obliczom epidemii HIV/AIDS w naszym kraju. Ważne jest zatem zwrócenie uwagi na grupy dotychczas nie związane w pierwszym rzędzie z zakażeniami, jak promiskuici czy doświadczający ryzykownych kontaktów seksualnych zarówno homo-, jak i heteroskoseksualnych, szczególnie w grupach młodszych. Ważne jest także wczesne wykrywanie zakażeń, zwłaszcza tych, które rozwijają się skrycie w populacji, tj. w grupach pozornie nie utożsamianych z zakażeniami. Wiadomo bowiem, iż z jednej strony coraz częściej nieznane jest jednoznaczne źródło czy droga zakażenia, a z drugiej – nierzadko dochodzi do powstawania hybrydowych grup ryzyka, np. narkomani i jednocześnie osoby zajmujące się prostytutką. W tym celu konieczne jest zabezpieczenie funduszy i opracowanie programów wczesnego rozpoznawania, w tym akcje przeprowadzania badań przesiewowych z dostępem do odpowiedniego poradnictwa przed- i potestowego.

W podsumowaniu należy podkreślić, iż model epidemii HIV/AIDS w Polsce – zgodnie z oczekiwaniami – przyjmuje powoli postać modelu zachodnioeuropejskiego, na co wskazują prezentowane trendy. Jego ustabilizowanie się może zająć jeszcze kilka lat, chociaż obecnie trudno jednoznacznie ocenić, jak wielki wpływ na jego ostateczną postać może mieć potencjalny wpływ lokalnych epidemii krajów z nami graniczących, także mimo stałego uszczelniania granic wschodnich. Zagrożenie wzrostem fali ludności napływowej ze wschodu, przy pogłębianiu się różnicy ekonomicznej w naszym regionie, szczególnie nurtuje epidemiologów.

Piśmiennictwo

- Hamers FU, Downs AM. The changing face of the HIV epidemic in western Europe: what are the implications for the public health policies? *Lancet* 2004; 364: 83–94.
- Ptaszek G. *Polska strategia zapobiegania HIV AIDS w latach 1985–2005*. Krajowe Centrum ds. AIDS, Warszawa 2007.
- Smoliński P, Serafińska S, Żórawska J. Ostra choroba retrowirusowa – rozpoznawanie pierwotnego zakażenia HIV w fazie symptomatycznej – analiza znajomości zagadnienia wśród osób specjalizujących się z zakresu medycyny rodzinnej. *Pol Med Rodz* 2004; 6, 3: 1386–1387.
- UNAIDS. *2006 AIDS epidemic update*. December 2006.

Rozdział 2

Etiopatogeneza zakażenia HIV i AIDS

Brygida Knysz, Bartosz Szetela, Jacek Gąsiorowski,
Marcin Czarnecki, Weronika Rymer, Aleksandra Szymczak

2.1. Wstęp

Etiopatogeneza zakażeń HIV jest zjawiskiem niezwykle złożonym. Choć uważa się, że HIV należy do najlepiej poznanych wirusów, to jednak stale pojawiają się nowe odkrycia, które przybliżają poznanie jego natury. Zaangażowanie tysięcy naukowców z całego świata doprowadziło do opracowania skutecznych metod terapii antyretrowirusowej i profilaktyki, opartej na dotychczasowych zdobyczach nauki. Jednak nadal nie udało się opracować metod, które doprowadziłyby do całkowitej eradykacji HIV, jak również nie wyprodukowano dotychczas skutecznej szczepionki. Dlatego intensywne badania trwają nadal, przynosząc każdego dnia nowe informacje na temat między innymi natury wirusa, jak i skomplikowanych mechanizmów umożliwiających replikację i przetrwanie tego patogenu.

HIV – ludzki wirus upośledzenia odporności (human immunodeficiency virus) należy do rodziny *Retroviridae*, rodzaju *Lentivirus*, może powodować postępujące zaburzenie odpowiedzi immunologicznej prowadząc do rozwoju **AIDS** – zespołu nabytego upośledzenia odporności (acquired immunodeficiency syndrome) (Stokłosa T 2002).

Wyróżnia się 2 wirusy HIV: HIV-1 i HIV-2. HIV-2 występuje głównie w Afryce Zachodniej i niewielu innych regionach na świecie. HIV-1 stał się przyczyną pandemii, a badania nad patogenezą dotyczą przede wszystkim tego wirusa. W obrębie HIV-1 istnieją 3 grupy: M (main), O (outlier), N (non-M, non-O), a w obrębie grupy M dziewięć podtypów oznaczonych kolejnymi literami alfabetu (A–D, F–H, J i K), oraz dziewiętnaście rekombinantów (CRF – circulating recombinant forms). Za pandemię odpowiada HIV-1 M (podtypy A, B, C, D) i dwa rekombinanty CRF (CRF01-AE i CRF02-AG) (McCutchan FE 2006).

2.2. Budowa HIV

Cząsteczka HIV ma kształt kulisty i średnicę około 100 nm. Wirus posiada otoczkę lipoproteinową, zawierającą zakotwiczoną w niej glikoproteinę przezbłonową gp41 i zewnątrzblonową, połączoną z gp41 i gp120. Połączenie gp41 i gp120 jest słabe, co powoduje spontaniczne uwalnianie gp120 do środowiska. Takie wolne cząstki gp120, podobnie jak HIV, mogą aktywować limfocyty T.

Od strony wewnętrznej osłonki lipoproteinowej znajduje się białko macierzy p17. Białko p24 z kolei otacza kompleks kwasów nukleinowych (dwie pojedyncze nici HIV RNA) i białek: nukleoproteiny p7 i p9, odwrotnej transkryptazy p66 (RT),

integrazy p32 (IN) i proteazy p11 (P). W skład genomu wirusa wchodzi następujące geny: *Gag* (group antygen – kodowanie nukleokapsydu-białka p24 i białek strukturalnych macierzy), *Pol* (polymerase – kodowanie enzymów wirusowych) i *Env* (envelope – kodowanie białek otoczki). Na obu końcach wirusowego genomu znajdują się powtarzalne sekwencje LTR (long terminal repeat), które nie kodują żadnych białek, uczestniczą natomiast w połączeniu wirusowych oraz komórkowych DNA, biorąc tym samym udział w transkrypcji. Ponadto w obrębie genomu HIV znajduje się jeszcze 6 genów (*Tat*, *Rev*, *Nef*, *Vif*, *Vpu*, *Vpr*) kodujących białka, które pełnią złożone funkcje regulatorowe (m.in. aktywacja transkrypcji, transport materiału genetycznego HIV z jądra do cytoplazmy, translacja, pączkowanie wirusa, interakcje z komórkowymi kofaktorami i czynnikami restrykcyjnymi biorącymi udział w cyklu replikacyjnym HIV, ekspresja receptorów komórkowych, regulacja apoptozy) (Stokłosa T 2002).

2.3. Komórki wrażliwe na zakażenie HIV

Do komórek wrażliwych na zakażenie HIV należą:

- limfocyty T CD4,
- monocyty/makrofagi,
- komórki dendrytyczne,
- komórki nabłonkowe,
- eozynofile,
- mikroglej, astroglej, oligodendroglej,
- komórki prekursorowe szpiku,
- komórki prekursorowe grasicy.

2.4. Cykl replikacyjny HIV

Cechą charakterystyczną HIV jest umiejętność wykorzystania podczas cyklu replikacyjnego mechanizmów komórkowych gospodarza (Rubbert A et al. 2006). Z tego powodu na kolejnych etapach replikacji HIV obserwuje się szereg interakcji między wirusem a czynnikami komórkowymi. Paradoksalnie niektóre mechanizmy komórkowe ułatwiają namnażanie. Są to tzw. kofaktory komórkowe. Inne zaś hamują replikację HIV i są określane terminem białka restrykcyjne. Z kolei wirus posiada zdolność uruchomienia mechanizmów, które inaktywują białka restrykcyjne, umożliwiając tym samym dalszą jego replikację.

2.4a. Wnikanie HIV do komórki

Wnikanie wirusa do wnętrza komórki odbywa się przy udziale receptora CD4 i koreceptora (Gorry PR et al. 2007, Hunt PW et al. 2006, Rubbert A et al. 2006). Receptor CD4 występuje na powierzchni limfocytów T, komórek prekursorowych T

w szpiku i grasicy, makrofagach, monocytach, komórkach dendrytycznych, eozynofilah, komórkach mikrogleju w OUN. Połączenie CD4 z gp 120 prowadzi do zmian konformacyjnych, umożliwiających połączenie wirusowej pętli V3 z koreceptorem. Konsekwencją połączenia HIV z receptorem CD4, a następnie koreceptorem jest fuzja osłonki wirusowej i błony komórkowej, co prowadzi do wnikięcia materiału genetycznego do cytoplazmy.

2.4a.1. Znaczenie koreceptorów

Koreceptory, których istnienie jest niezbędne do zakażenia komórki, stanowią w sposób naturalny receptory dla chemokin (cytokin biorących udział w przyciąganiu komórek do miejsca toczącego się procesu zapalnego): CCR5 dla beta-chemokin, CXCR4 dla alfa-chemokin (Gorry PR et al. 2007, Hunt PW et al. 2006).

Ze względu na tropizm wyróżnia się dwa zasadnicze szczepy HIV: M-tropowe (R5) i T-tropowe (X4). Szczepy R5, które wykazują tropizm do CCR5, odpowiedzialne są za nowe zakażenia, dominują w początkowym okresie zakażenia. Natomiast szczepy X4 wykazują tropizm do koreceptora CXCR4 i pojawiają się w późnym okresie zakażenia. Wykazano również istnienie szczepów R5X4, które używają zarówno koreceptorów CCR5 lub CXCR4. Później okazało się, że istnieją jeszcze inne koreceptory spełniające podobne funkcje w zakażeniu HIV, jak CCR5 i CXCR4. Są to: CCR3, CCR2, CCR8, CCR9 i APJ (w ośrodkowym układzie nerwowym). Pomimo tak dużej liczby różnych koreceptorów najważniejsze w zakażeniu HIV pozostają jednak CCR5 i CXCR4. Wykazano, że homozygoty w zakresie delekcji 32 pary zasad (delta 32) w obrębie genu kodującego CCR5 są niewrażliwe na zakażenie, ponieważ taki receptor nie posiada części zewnątrzkomórkowej. Natomiast heterozygoty dla delta 32 mają obniżoną ekspresję CCR5 i dominują w grupie osób bez progresji zakażenia przez długi czas (long-term non-progressors) i wykazujących lepszą odpowiedź na terapię antyretrowirusową.

2.4a.2. Rola synapsy immunologicznej (zakaźnej) w procesie zakażenia komórki

Cząstki HIV mogą wnikać do organizmu przez połączenie się z komórkami dendrytycznymi (DC), występującymi w sposób naturalny w obrębie błon śluzowych (Burleigh L et al. 2006, Kozar K i wsp. 2002). W wyniku takiej interakcji może dojść do zakażenia komórek dendrytycznych bądź degradacji HIV w tych komórkach i przygotowania antygenów do prezentacji limfocytom T w kontekście MHC klasy I lub II w tkance limfatycznej węzłów chłonnych, lub „przechowania” cząstek wirusowych w obrębie DC w wyniku endocytozy. Takie „przechowane” cząstki następnie zakażają limfocyty T.

Połączenie cząsteczki adhezyjnej (DC-SIGN) z gp120

Połączenie cząsteczki adhezyjnej (DC-SIGN) znajdującej się na powierzchni komórki dendrytycznej z gp120 wirusa prowadzi do zmian konformacyjnych gp120. Takie zmiany konformacyjne mają na celu wzmocnienie wiązania receptora CD4

z gp120, umożliwiając lepszy kontakt cząstek powierzchniowych, tym samym zwiększając prawdopodobieństwo zakażenia.

Synapsa immunologiczna

Stanowi ona połączenie między niezakażonym LT CD4 a obładowaną HIV komórką dendrytyczną. Warunkiem zakażenia i aktywacji LT CD4 jest utworzenie synapsy immunologicznej (Kozar K i wsp. 2002).

Polaryzacja

Aktywacja receptorów dla chemokin na powierzchni limfocyta prowadzi do zjawiska polaryzacji, które polega na nagromadzeniu na jednym biegunie LT cząstek adhezyjnych, receptorów, cząstek kostymulujących. Nagromadzenie w pobliżu receptorów cząstek adhezyjnych, kostymulujących i białek przekazywujących umożliwia LT skuteczniejszą reakcję, nawet przy małej ilości antygeny w środowisku (Kozar K i wsp. 2002).

Cząstki adhezyjne

Cząstki adhezyjne występują zarówno na komórkach prezentujących antygen, jak i LT. Przez łączenie się z sobą stabilizują wiązanie tych komórek. Tym samym umożliwiają odpowiednio długi ich kontakt i rozpoznanie przez receptor LT antygenów prezentowanych w kontekście MHC. Wówczas w obrębie błony LT dochodzi do przegrupowania lipidów i białek w sposób umożliwiający przekazanie sygnału do jądra i aktywację LT (Kozar K i wsp. 2002).

Cząstki kostymulujące

Elementem niezbędnym do aktywacji LT są również sygnały z cząstek kostymulujących. W przypadku limfocytów dziewiczych, brak sygnału z cząstek kostymulujących, wchodzących w interakcje z odpowiednimi receptorami na powierzchni komórek prezentujących antygen, prowadzi do zjawiska anergii. W przypadku limfocytów znajdujących się już w fazie aktywacji, jak również komórek pamięci, do ich proliferacji nie jest niezbędny sygnał z cząstek kostymulujących (Kozar K i wsp. 2002).

Mikrodomeny

Ważnym elementem aktywacji komórkowej jest również nagromadzenie w obrębie synapsy immunologicznej tak zwanych mikrodomen – struktur bogatych w cholesterol i sfingolipidy, występujących w błonie LT. W ich rejonie dochodzi do zakotwiczenia białek przekazujących sygnały aktywacji do wnętrza komórki, które jednocześnie będąc w bliskim wzajemnym sąsiedztwie potęgują swoje działanie (Kozar K i wsp. 2002).

2.4b. Wnikanie nukleokapsydu do cytoplazmy

HIV może wnikać zarówno do komórek będących w fazie aktywacji, jak i w fazie spoczynkowej.

Połączenie błony komórkowej z otoczką HIV prowadzi do wniknięcia nukleokapsydu do cytoplazmy i jego odpłaszczenia przy udziale białka komórkowego –

cyklofiliny A. Nukleokapsyd rozpada się uwalniając wirusowe geny i enzymy, co stanowi wstęp do odwrotnej transkrypcji (Javanbakht H et al. 2006, Li X et al. 2007).

2.4b.1. TRIM-5 alfa

Ostatnio pojawiły się doniesienia o istnieniu w komórkach białek rodziny TRIM-5 alfa, które hamują uwalnianie do cytoplazmy zawartości nukleokapsydu i w konsekwencji uniemożliwiają dalsze etapy replikacji HIV (Javanbakht H et al. 2006, Li X et al. 2007). Okazało się, że istnieją różnice międzygatunkowe dotyczące TRIM-5 alfa i dlatego niemożliwe jest zakażenie ludzi wirusem małpim i odwrotnie. Z tego powodu białka te są obecnie przedmiotem intensywnych badań w aspekcie wykorzystania ich w terapii antyretrowirusowej.

2.4c. Odwrotna transkrypcja

Kolejnym etapem replikacji jest odwrotna transkrypcja polegająca na przepisaniu wirusowego RNA na prowirusowy DNA. Na matrycy nici RNA przy udziale odwrotnej transkryptazy powstaje komplementarna nić DNA. Jednocześnie w miarę syntezy DNA, wskutek działania rybonukleazy H, dochodzi do degradacji RNA. Następnie powstaje druga nić DNA. HIV DNA posiada na obu końcach regiony LTR, zawierające miejsca inicjacji transkrypcji oraz wiązania komórkowych czynników transkrypcyjnych (Grossman Z et al. 2006, Rubbert A et al. 2006, Stevenson M 2006, Stokłosa T i wsp. 2002).

2.4c.1. APOBEC3G – dezaminaza cytydyny

APOBEC3G – dezaminaza cytydyny jest białkiem restrykcyjnym wbudowywanym do wirionu, hamującym proces odwrotnej transkrypcji, przez dezaminację deoksytydyny do deoksyurydyny w ujemnej nici DNA. Łączenie się takiej ujemnej nici DNA z dodatnią nicią DNA prowadzi do destrukcji wirionu (An P et al. 2004).

2.4c.2. Vif – białko regulatorowe

Vif – regulatorowe białko wirusowe – hamuje wbudowywanie APOBEC3G do wirionu, może również powodować degradację APOBEC3G, umożliwiając w ten sposób dalsze etapy replikacji HIV. Zarówno APOBEC3G, jak i białko vif są przedmiotem badań pod kątem wykorzystania ich w terapii anti-HIV (Wang J et al. 2007).

2.4d. Proces integracyjny, transkrypcja, translacja, formowanie cząsteczek HIV

2.4d.1. Proces integracyjny

Powstały w wyniku odwrotnej transkrypcji wirusowy kompleks przedintegracyjny (PIC) jest transportowany przy udziale błon endoplazmatycznych do jądra

komórkowego, gdzie ulega integracji z genomem gospodarza. Warunkiem takiej integracji jest aktywacja komórki. W komórkach spoczynkowych replikacja HIV kończy się na tym etapie. Powstaje rezerwuar HIV, na który nie działają leki antyretrowirusowe, ale który w sprzyjających warunkach może ulec aktywacji i być źródłem replikujących się wirusów (Centlivre M et al. 2007, Hazenberg MD et al. 2003).

W skład procesu integracyjnego wchodzi:

- import PIC do jądra,
- aktywacja integrazy wirusowej (IN) wskutek jej katalizy,
- selekcja miejsca integracji,
- naprawa dziur w nici DNA.

Kofaktory komórkowe zjawiska integracji

W zjawisku integracji bierze udział wiele kofaktorów komórkowych, które działają przez bezpośrednią interakcję z integrasą wirusową, wiązanie się z wirusowym DNA, a także naprawę ewentualnych dziur DNA (Cereseto A et al. 2004, Keen J et al. 1996, Ventura AM et al. 1990). Zapobiegają również samobójczej autointegracji DNA. Większość tych białek zidentyfikowano w badaniach *in vitro* i ich rola *in vivo* nie jest do końca poznana. Każde z nich jest rozpatrywane jako nowy cel terapii antyretrowirusowej.

W ostatnim czasie zwrócono uwagę na białko LEDGF/p75. Jest ono zlokalizowane w jądrze. Posiada w komórce działanie anti-apoptotyczne i ułatwiające transkrypcję. W zakażeniu HIV natomiast chroni IN przed degradacją enzymatyczną oraz bierze udział w wiązaniu PIC z odpowiednim regionem transkrypcyjnym (Cherepanov P et al. 2003).

2.4d.2. Latentny rezerwuar HIV

Zintegrowany prowirus, jeśli nie dochodzi do ekspresji jego genów, może podczas podziałów komórkowych zostać przekazany komórkom potomnym. Zjawisko latencji określa obecność prowirusowego DNA w cytoplazmie lub zintegrowanego z genomem komórki gospodarza (latentny rezerwuar HIV) (Biancotto A et al. 2007, Ventura AM et al. 1990).

2.4d.3. Jądrowy czynnik transkrypcyjny – NF_κB

Najlepiej poznanym kofaktorem transkrypcji HIV jest jądrocy czynnik transkrypcyjny – NF_κB. W naturalny sposób pozostaje on w cytoplazmie związany z białkami inhibitorowymi. Pod wpływem różnych czynników stymulujących (TNF- α , IL-1, prezentacja antygeny, białko tat) dochodzi do jego aktywacji w cytoplazmie i przemieszczenia do jądra. Liczne drobnoustroje, przez aktywację TNF- α , mogą ułatwiać replikację HIV. W jądrze NF_κB łączy się z sekwencjami LTR HIV oraz ze wzmacniaczami obecnymi m.in. w genie dla IL-2 i zapoczątkowuje transkrypcję (Biancotto A et al. 2007, Keen NJ et al. 1996, Lawn SD et al. 2001).

2.4d.4. Transkrypcja

W początkowym etapie tego procesu powstają geny kodujące białka regulacyjne, biorące udział w transkrypcji, takie, jak *tat* (aktywacja transkrypcji wszystkich genów wirusa) i *rev* (aktywacja ekspresji genów kodujących białka strukturalne i enzymatyczne wirusa, blokowanie cięcia mRNA w jądrze przez enzymy komórkowe i umożliwienie jego transportu do cytoplazmy) (Keen NJ et al. 1996). Następnie powstają geny *Gag* i *Pol*, kodujące białka prekursorowe, które w cytoplazmie, pod wpływem proteazy HIV, ulegają rozszczepieniu na p24, p17, p9 i p7, oraz geny *env*, kodujące glikoproteinę gp 160, która wskutek cięcia przez protezę HIV daje gp 120 i gp 41. Taki kilkuetapowy proces transkrypcji ogranicza czas ekspozycji białek wirusowych na działanie mechanizmów obronnych gospodarza i umożliwia efektywniejszą replikację HIV (Resh MD 2005, Rubbert A et al. 2006).

2.4d.5. Formowanie cząsteczek HIV

Ostatecznie dochodzi do powstania wirusowej cząstki zakaźnej, która w procesie pączkowania, włączając do swojej osłonki określone białka gospodarza, takie jak: MHC, cząsteczki adhezyjne, inhibitory dopełniacza, opuszcza komórkę, jednocześnie prowadząc do jej rozpadu. Włączanie błonowych białek komórkowych ułatwia przyłączanie HIV do komórki docelowej i zwiększa infekcyjność wirusa. Wielkość aktywacji immunologicznej zależy m.in. od włączonych do HIV błonowych receptorów komórkowych. Największe działanie aktywujące i proapoptyczne mają wirusy z obecnymi w otocze cząstkami MHC II i CD86 (Lipman MC 2001, Resh MD 2005).

2.5. Aktywacja immunologiczna

Nieswoista aktywacja immunologiczna posiada centralne znaczenie w patogenezie zakażeń HIV i jest warunkiem replikacji wirusa. Wielkość aktywacji immunologicznej jest wprost proporcjonalna do wielkości replikacji HIV. W jej wyniku dochodzi do wzrostu w obwodowej tkance chłonnej ekspresji cząstek adhezyjnych i liczby limfocytów dotychczas krążących. Jest ona wynikiem działania różnych sygnałów (Brenchley JM et al. 2004a, Connolly NC et al. 2005, Deeks SG et al. 2004, Douek DC et al. 2002, 2003, Giorgi JV et al. 1999):

- bezpośrednio wirusowych (cząsteczki HIV lub wolne gp 120, białka regulatorowe HIV),
- innych antygenów i produktów genów: CMV, HBV, HSV, pasożyty,
- sekrecji cytokin prozapalnych i immunoregulacyjnych (TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6).

2.5a. HIV jako aktywator układu immunologicznego

Najważniejszym aktywatorem immunologicznym jest sam wirus poprzez gp 120. gp 120 może aktywować limfocyty, makrofagi i indukować produkcję cytokin pro-

zapalnych, bezpośrednio indukuje wydzielanie TNF- α przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej. Z kolei TNF- α w sposób przewlekły pobudza transkrypcję HIV. Zwiększona sekrecja TNF- α stanowi najważniejsze pierwotne zaburzenie w układzie immunologicznym, które prowadzi do aktywacji immunologicznej i w konsekwencji progresji zakażenia HIV.

2.5b. Czynniki egzogenne jako aktywatory układu immunologicznego

Istnieje wiele czynników egzogennych, które już na etapie wnikania HIV aktywują układ immunologiczny przez wpływ na ekspresję koreceptorów na niezakażonych komórkach jednojądrzastych. Powoduje to wzrost wrażliwości tych komórek na zakażenie. Do takich czynników stymulujących należą przede wszystkim drobnoustroje oportunistyczne oraz egzogenna interleukina-2 (IL-2). Ponadto wykazano, że koinfekcja CMV ułatwia wnikanie HIV wskutek kodowania przez CMV receptorów analogicznych do CCR5 i CXCR4, a koinfekcja HHV-6 indukuje ekspresję receptora CD4 na limfocytach delta/gamma i NK.

2.5c. Inne czynniki pobudzające układ immunologiczny w przebiegu zakażenia HIV

Do innych czynników wzmacniających aktywację immunologiczną należy ekspresja cząstek adhezyjnych i kostymulujących oraz wydzielanie cytokin prozapalnych.

2.5d. Skutki przetrwałego pobudzenia układu immunologicznego

Skutkiem aktywacji immunologicznej jest wzrost stężenia cytokin prozapalnych, w miarę progresji zakażenia przewaga cytokin Th₂ zależnych (IL-4, IL-10), ekspresja na powierzchni limfocytów markerów aktywacji (HLA II, CD38), wzmożona proliferacja komórek, ekspresja na powierzchni LT, LB i makrofagów receptorów CD95 i ich ligandów, co w konsekwencji prowadzi do niszczenia komórek zakażonych i niezakażonych („bystander cells”) w procesie apoptozy, upośledzenie dojrzewania tych komórek w grasicy i upośledzenie hematopoezy, a także zróżnicowanie genotypowe i zmiany fenotypowe HIV.

W wyniku aktywacji immunologicznej może ponadto dojść do delecji klonalnej i w efekcie braku odpowiedzi na określone antygeny. Konsekwencją kliniczną aktywacji immunologicznej jest progresja zakażenia.

2.6. Różnicowanie genotypowe i fenotypowe HIV

Aktywacja immunologiczna jest przyczyną różnicowania genotypowego i fenotypowego HIV (Clerici M et al. 1996, Grossman Z et al. 2006, Lathey LJ et al. 2000, Rubbert A et al. 2006).

2.6a. Różnicowanie genotypowe

Populacja HIV w obrębie jednego gospodarza nie jest jednorodna. Istnieją różnice w ekspresji genotypowej zarówno w krążeniu ogólnym, jak również w miejscach toczących się zmian zapalnych. Obserwuje się kompartmentalizację genotypową w mózgu, jądrach, płucach.

2.6b. Różnicowanie fenotypowe

2.6b.1. Tworzenie zespólni

Różnicowanie fenotypowe polega na zdolności do tworzenia zespólni, łączenia się z koreceptorami, inkorporacji cząstek gospodarza do osłonki wirusowej. Wykazano, że w przypadku obecności jednocześnie szczepów wirusa SI (tworzącego zespólnie) i NSI (nie tworzącego zespólni) podanie toksoidu tężcowego powodowało przewagę szczepów nie tworzących zespólni.

2.6b.2. Koreceptory

W odniesieniu do koreceptorów zaobserwowano, że określone czynniki zewnętrzne mogą wpływać na tropizm HIV do określonych koreceptorów, np. CCR5.

2.6b.3. Pączkowanie

Podczas pączkowania HIV dochodzi do nabycia fenotypu odzwierciedlającego fenotyp gospodarza. Aktywacja immunologiczna wpływa na ekspresję cząstek błonowych, które są wbudowywane w osłonkę wirusa. Taki proces zwiększa infekcyjność HIV.

2.7. Zmienność wirusa

Zmienność wirusa ułatwia przetrwanie i replikację HIV, pozwala na unikanie mechanizmów obronnych. Jedną z przyczyn zmienności są mutacje w genach odwrotnej transkryptazy. Natomiast zmiany w obrębie genomu HIV, w obszarach o dużej zmienności (kodujących domeny V1, V2, V3), są jednym z mechanizmów nieskuteczności przeciwciał neutralizujących. Ważną rolę w zjawisku zmienności HIV odgrywa presja immunologiczna (Douek DC 2002).

2.8. Fazy zakażenia HIV

Zakażenie HIV charakteryzują 3 fazy:

- 1) pierwotne zakażenie HIV,
- 2) faza bezobjawowa, przewlekła,
- 3) faza objawowa – AIDS (Brenchley JM et al. 2004b, 2006, Rubbert A et al. 2006, Stokłosa T i wsp. 2002).

2.8a. Pierwotne zakażenie HIV

Pierwotne zakażenie HIV (PHI, primary HIV infection) stanowi okres od zakażenia HIV do pojawienia się przeciwciał anti-HIV. Charakteryzuje go przejściowa wysoka wiremia, przejściowy spadek liczby limfocytów T CD4⁺ mierzony w krwi obwodowej, wysoka zakaźność, brak przeciwciał anti-HIV i często objawy ostrej choroby retrowirusowej.

Przeciwciała neutralizujące anti-HIV można wykryć w czasie od 10 do 14 dni po zakażeniu. Jednak ich działanie przeciwwirusowe jest ograniczone (zwłaszcza w przewlekłej fazie zakażenia występują zmiany w białkach otoczki HIV z powodu zmian w domenach V kodujących nadzmienny region pętli V).

Po wnikięciu HIV dochodzi do zakażenia, znajdujących się w *lamina propria* błony śluzowej komórek dendrytycznych (dendritic cells – DC), makrofagów i dziewiczych LT CD4 (po ich aktywacji). Początkowo liczba zakażonych komórek jest względnie mała. Po tej wstępnej fazie dochodzi do przeniesienia HIV do okolicznych węzłów chłonnych, replikacji cząstek wirusowych (ok. 5–7 dni od wnikięcia wirusów) i dalszego ich rozsiewu przez krążenie ogólne (Brenchley JM et al. 2004b, 2006).

2.8a.1. Rola komórek dendrytycznych

Komórki dendrytyczne spełniają niezwykle ważną rolę w zakażeniu HIV. Ich największe nagromadzenie, w postaci komórek niedojrzałych, stwierdza się w obrębie błon śluzowych jelit, narządów płciowych, układu oddechowego, w tkance chłonnej. Łączą się one z wirusami, czego konsekwencją jest albo replikacja HIV w ich obrębie bądź też degradacja wirusa i następnie prezentacja antygeny (zob. synapsa immunologiczna). W tym czasie wędrują one do tkanki limfatycznej i dojrzewają. Interakcje DC-LT CD4, których celem jest uruchomienie mechanizmów swoistej odpowiedzi immunologicznej, ostatecznie prowadzą do zakażenia LT CD4. Jedna komórka dendrytyczna w ciągu godziny może spowodować zakażenie kilkunastu LT. DC przez indukcję mechanizmów odpowiedzi nieswoistej (IFN- α , cytokiny 1, 6–10, 12, 15, 18, chemokiny, TNF) i swoistej dają sygnał do aktywacji immunologicznej (Brenchley JM et al. 2004b, 2006, Burleigh L et al. 2006).

2.8a.2. Limfocyty T CD4 CD45Ro⁺

Cechą charakterystyczną PHI jest spadek liczby LT CD4 pamięci o fenotypie CD45Ro⁺, kluczowych komórek biorących udział w replikacji HIV, znajdujących się w błonach śluzowych. Zjawisko to jest najbardziej wyrażone w tkance limfoidalnej jelit (GALT – gut associated lymphoid tissue), ponieważ około 60% wszystkich LT CD4 występuje w GALT. Stwierdza się je w czasie od 4 do 6 tygodni od zakażenia i nie zależy od drogi zakażenia. Opisany ubytek liczby LT CD4 pamięci, zwłaszcza centralnych, jest zjawiskiem nieodwracalnym, a jego wielkość determinuje dalszy przebieg zakażenia HIV. Spadek liczby LT CD4 pamięci podczas pierwotnego zakażenia HIV spowodowany jest przede wszystkim bezpośrednim efektem cytotatycznym HIV i tylko w niewielkim stopniu apoptozą LT CD4 niezakażonych, sąsiadujących („bystander cells”) (Brenchley JM et al. 2004a, 2004b, Douek DC et al. 2002, 2003, Holm GH et al. 2005, Selliah N et al. 2001, 2003).

2.8a.3. Limfocyty T CD8

W następstwie wniknięcia wirusów dochodzi również do wzrostu liczby LT CD8 (z obecnymi na ich powierzchni znacznikami aktywacji). LT CD8 kontrolują zakażenie HIV w procesie cytolitycznym przez wytwarzanie perforyny (w kontekście MHC I), indukcję apoptozy (łączenie się ligandu Fas (FasL) LT CD8 z receptorem Fas-CD95 na powierzchni komórki docelowej), produkcję cytokin (IFN-gamma, chemokiny) oraz produkcję CAF – komórkowego czynnika przeciwwirusowego (cell antiviral factor), hamującego transkrypcję HIV. Obserwuje się czasowy związek między pojawieniem się swoistych dla HIV LT CD8 a spadkiem wirēmii. Wobec powyższego rodzi się pytanie, dlaczego pomimo takich wielokierunkowych mechanizmów obronnych eradykacja HIV nie jest możliwa (Benito JM et al. 2004)?

2.8a.4. Czynniki uniemożliwiające eradykację HIV

Wy tłumaczeniem tego zjawiska jest zarówno szybkie powstawanie mutantów HIV, jak i zaburzenia funkcji LT CD8 (obniżona aktywność cytolityczna, obniżona ekspresja cząstek sygnałowych, upośledzenie proliferacji tych komórek). Taka dysfunkcja może wynikać z ciągłej ich ekspozycji na duże stężenia antygenów wirusowych, upośledzonej funkcji pomocniczej LT CD4 i przetrwałego procesu zapalnego (Betts MR et al. 2006, Brenchley JM et al. 2004, 2006, Centlivre M et al. 2007, Hardy G et al. 2004). Ostatnio wykazano występowanie w tej fazie zakażenia wzmożonej ekspresji receptora PD-1 (programmed death) na powierzchni LT CD4 i LT CD8 (Petrovas C et al. 2006). Połączenie z PD-L1 lub 2 powoduje upośledzenie funkcji LT CD8 (hamowanie proliferacji i produkcji cytokin przez LT CD8). Im większe wyczerpanie LT CD8 i wyższa wirēmia, tym większa ekspresja PD-1.

2.8a.5. Punkt ustawienia (set point)

Zarówno wielkość odpowiedzi immunologicznej, zwłaszcza LT CD8, jak również wspomniane wcześniej czynniki genetyczne (zróżnicowanie genetyczne w obrębie koreceptorów, MHC I) mają wpływ na ustalenie, we wczesnej fazie infekcji, punktu ustawienia (set point) wirerii HIV na przebieg PHI, jak również dalszą dynamikę zakażenia (Benito JM et al. 2004, Betts MR et al. 2006).

2.8b. Przewlekłe zakażenie HIV

Cechą charakterystyczną tej fazy zakażenia jest przewlekła aktywacja immunologiczna i stopniowy spadek liczby LT CD4.

2.8b.1. Apoptoza

Zaobserwowano, że spadek liczby LT CD4 jest zdecydowanie większy niż wynikałoby to z liczby zakażonych komórek. W odróżnieniu od PHI, w fazie przewlekłej w znacznym stopniu dochodzi do śmierci wskutek apoptozy LT CD4 niezakażonych tzw. sąsiadujących („bystander cells”). Najczęściej spadek dotyczy aktywowanych komórek pamięci, wykazujących ekspresję CD38, CD4Ro i Fas. Ostatecznie spadek liczby LT CD4 jest wynikiem apoptozy komórek zakażonych i niezakażonych (bezpośrednie działanie HIV i aktywacja immunologiczna) (Biancotto A et al. 2007).

2.8b.2. Dynamika replikacji HIV

Replikacja HIV jest procesem niezwykle dynamicznym. W ciągu 1 dnia powstaje i jest niszczonych około 10^9 cząsteczek wirusa. Jej cechą charakterystyczną jest duża częstość mutacji. Tylko podczas odwrotnej transkrypcji liczba błędów waha się od 1 do 10 na 1 genom i cykl replikacyjny. Takie zjawisko utrudnia kontrolę przez mechanizmy obronne gospodarza oraz prowadzi do powstawania szczepów lekoopornych, co ułatwia przetrwanie i namnażanie wirusa (Brenchley JM et al. 2006, Rodriguez B et al. 2006).

Replikacji HIV towarzyszy wysoki obrót LT CD4 – ich niszczenie i regeneracja. Mechanizmy kompensacyjne nie są jednak dostatecznie skuteczne, co w konsekwencji prowadzi do progresji zakażenia. Czas przeżycia zakażonych komórek wynosi średnio 2,2 dnia. Szacuje się, że dziennie ginie około miliard LT CD4 (Appay V et al. 2007, Mohri H et al. 2001, Rodriguez B et al. 2006).

2.8b.3. Bezobjawowa stabilna faza zakażenia

W bezobjawowej, stabilnej fazie zakażenia dominują LTh_1 , produkujące IL-2 i IFN- gamma, które aktywują limfocyty T-cytotoksyczne, komórki NK i makrofagi.

W miarę postępu zakażenia dochodzi do zaburzenia homeostazy immunologicznej i wzrostu liczby LTh₂ produkujących IL-4, IL-10, IL-5 i IL-6. Inwazje pasożytnicze, które indukują odpowiedź cytokin TH₂-zależnych sprzyjają tym samym progresji zakażenia (Brenchley JM et al. 2004a, Clerici M et al. 1996, Douek DC 2003, Hazenberg MD et al. 2003).

2.8c. Faza objawowa – AIDS

Związana jest ze skrajnym upośledzeniem odporności i rozwojem chorób definiujących AIDS – zakażeń oportunistycznych i nowotworów. Wyraża się głębokimi zmianami funkcjonalnymi odpowiedzi immunologicznej, intensywną replikacją HIV, upośledzoną prezentacją antygenów, zwiększoną wrażliwością na zakażenia (Appay V et al. 2007, Hazenberg MD et al. 2003).

2.8d. Podsumowanie

Najważniejszym zjawiskiem w patogenezie zakażeń HIV jest przetrwałe pobudzenie układu immunologicznego. Takie zjawisko w istotny sposób ułatwia replikację HIV, prowadząc w konsekwencji do stopniowego spadku liczby limfocytów T, początkowo CD4, a następnie również CD8 i dezintegracji odpowiedzi immunologicznej.

W pierwotnym zakażeniu HIV obserwuje się znaczny nieodwracalny spadek liczby limfocytów T CD4 pamięci w obrębie jelit, gdzie znajduje się największe nagromadzenie tych komórek. Zjawisko to jest wynikiem niszczenia przede wszystkim komórek zakażonych HIV. Nawet skuteczna terapia antyretrowirusowa nie prowadzi do odbudowy tego rezerwuaru komórkowego. Natomiast w przewlekłej fazie zakażenia spadek liczby limfocytów T CD4 jest spowodowany niszczeniem komórek zarówno zakażonych i niezakażonych, głównie wskutek apoptozy komórek aktywowanych, upośledzonej hematopojezy i upośledzonego dojrzewania komórek w grasicy.

Piśmiennictwo

An P, Bleiber G, Duggal P, et al. APOBEC3G genetic variants and their influence on the progression to AIDS. *J Virol* 2004; 78(20): 11070–11076.

Appay V, Almeida JR, Sauce D, et al. Accelerated immune senescence and HIV-1 infection. *Exp Gerontol* 2007; 42(5): 432–437.

Benito JM, López M, Soriano V. The role of CD8⁺ T-cell response in HIV infection. *AIDS Rev* 2004; 6: 79–88.

Betts MR, Nason MC, West SM, et al. HIV nonprogressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8⁺ T cells. *Blood* 2006; 107(12): 4781–4789.

Biancotto A, Grivel JC, Iglehart SJ, et al. Abnormal activation and cytokine spectra in lymph nodes of persons chronically infected with HIV-1. *Blood* 2007 [Epub ahead of print].

- Brenchley JM, Hill BJ, Ambrozak DR, et al. T-cell subsets that harbor human immunodeficiency virus (HIV) *in vivo*: implications for HIV pathogenesis. *J Virol* 2004a; 78(3): 1160–1168.
- Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, et al. CD4⁺ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004b; 200(6): 749–759.
- Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006; 12(12): 1365–1371.
- Burleigh L, Lozach PY, Schiffer C, et al. Infection of dendritic cells (DCs), not DC-SIGN-mediated internalization of human immunodeficiency virus, is required for long-term transfer of virus to T cells. *J Virol* 2006; 80(6): 2949–2957.
- Centlivre M, Sala M, Wain-Hobson S, et al. In HIV-1 pathogenesis the die is cast during primary infection. *AIDS* 2007; 21(1): 1–11.
- Cereseto A, Giacca M. Integration site selection by retroviruses. *AIDS Rev* 2004; 6: 13–21.
- Cherepanov P, Maertens G, Proost P, et al. HIV-1 integrase forms stable tetramers and associates with LEDGF/p75 protein in human cells. *J Biol Chem* 2003; 278(1): 372–381.
- Clerici M, Balotta C, Salvaggio A, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) phenotype and interleukin-2/interleukin-10 ratio are associated markers of protection and progression in HIV infection. *Blood* 1996; 88(2): 574–579.
- Connolly NC, Riddler SA, Rinaldo CR. Proinflammatory cytokines in HIV disease – A review and rationale for new therapeutic approaches. *AIDS Rev* 2005; 7: 168–180.
- Deeks SG, Kitchen CM, Liu L, et al. Immune activation set point during early HIV infection predicts subsequent CD4⁺ T-cell changes independent of viral load. *Blood* 2004; 104(4): 942–947.
- Douek DC. Disrupting T-cell homeostasis: how HIV-1 infection causes disease. *AIDS Rev* 2003; 5(3): 172–177.
- Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4⁺ T cells. *Nature* 2002; 417(6884): 95–98.
- Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis* 1999; 179(4): 859–870.
- Gorry PR, Dunfee RL, Mefford ME, et al. Changes in the V3 region of gp120 contribute to unusually broad coreceptor usage of an HIV-1 isolate from a CCR5 Delta32 heterozygote. *Virology* 2007; 362(1): 163–178.
- Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Paul WE, et al. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nat Med* 2006; 12(3): 289–295.
- Hardy G. Keystone HIV pathogenesis and vaccine development report. *GMHC Treat Issues* 2004; 18(5–6): 6–8.
- Hazenber MD, Otto SA, van Benthem BH, et al. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS* 2003; 17(13): 1881–1888.
- Holm GH, Gabuzda D. Distinct mechanisms of CD4⁺ and CD8⁺ T-cell activation and bystander apoptosis induced by human immunodeficiency virus type 1 virions. *J Virol* 2005; 79(10): 6299–6311.
- Hunt PW, Harrigan PR, Huang W, et al. Prevalence of CXCR4 tropism among anti-retroviral-treated HIV-1-infected patients with detectable viremia. *J Infect Dis* 2006; 194(7): 926–930.

- Javanbakht H, Yuan W, Yeung DF, et al. Characterization of TRIM5alpha trimerization and its contribution to human immunodeficiency virus capsid binding. *Virology* 2006; 353(1): 234–246.
- Keen NJ, Gait MJ, Karn J. Human immunodeficiency virus type-1 Tat is an integral component of the activated transcription-elongation complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(6): 2505–2510.
- Kozar K i wsp. *Aktywacja limfocytów*. W: *Immunologia* pod red. J. Gołąba, M. Jakóbisiaka, W. Laska. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002: 176–197.
- Lathey LJ, Brambilla D, Goodenow MM, et al. Co-receptor usage was more predictive than NSI/SI phenotype for HIV replication in macrophages: is NSI/SI phenotyping sufficient? *J Leukocyte Biol* 2000; 68: 324–330.
- Lawn SD, Butera ST, Folks TM. Contribution of immune activation to the pathogenesis and transmission of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(4): 753–777.
- Li X, Gold B, O'huigin C, et al. Unique features of TRIM5alpha among closely related human TRIM family members. *Virology* 2007; 360(2): 419–433.
- Lipman MC. MHC class II and HIV pathogenesis: lots of data, few conclusions. *Eur J Clin Invest* 2001; 31(11): 926–927.
- McCutchan FE. Global epidemiology of HIV. *J Med Virol* 2006; 78 (Suppl. 1): S7–S12.
- Mohri H, Perelson AS, Tung K, et al. Increased turnover of T lymphocytes in HIV-1 infection and its reduction by antiretroviral therapy. *J Exp Med* 2001; 194(9): 1277–1287.
- Petrovas C, Casazza JP, Brechley JM, et al. PD-1 is a regulator of virus-specific CD8⁺ T cell survival in HIV infection. *J Exp Med* 2006 Oct 2; 203(10): 2281–2292.
- Resh MD. Intracellular trafficking of HIV-1 Gag: how gag interacts with cell membranes and makes viral particles. *AIDS Rev* 2005; 7: 84–91.
- Rodriguez B, Sethi AK, Cheruvu VK, et al. Predictive value of plasma HIV RNA level on rate of CD4 T-cell decline in untreated HIV infection. *JAMA* 2006; 296(12): 1498–1450.
- Rubbert A, Behrens G, Ostrowski M. Pathogenesis of HIV-1 infection 2006. Available from: <http://www.hivmedicine.com>.
- Selliah N, Finkel TH. Biochemical mechanisms of HIV induced T cell apoptosis. *Cell Death Differ* 2001; 8(2): 127–136.
- Selliah N, Shackelford J, Wang JF, et al. T cell signaling and apoptosis in HIV disease. *Immunol Res* 2003; 27(2–3): 247–260.
- Stevenson M. Developments in basic science research. *Top HIV Med* 2006; 14(1): 4–7.
- Stokłosa T. *Wtórne niedobory odporności*. W: *Immunologia* pod red. J. Gołąba, M. Jakóbisiaka, W. Laska. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002: 464–480.
- Ventura AM, Arens MQ, Srinivasan A, et al. Silencing of human immunodeficiency virus long terminal repeat expression by an adenovirus E1a mutant. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87(4): 1310–1314.
- Wang J, Shackelford JM, Casella CR, et al. Vif accessory protein alters the cell cycle of human immunodeficiency virus type 1 infected cells. *Virology* 2007; 359(2): 243–252.

Rozdział 3

Naturalny przebieg zakażenia HIV/AIDS u dorosłych i dzieci – różnice w obrazie klinicznym

Jacek Gašiorowski, Aleksandra Szymczak,
Małgorzata Ingot, Brygida Knysz

3.1. Naturalny przebieg zakażenia HIV/AIDS u osób dorosłych

HIV (ludzki wirus upośledzenia odporności – human immunodeficiency virus) jest retrowirusem, który wywołuje u ludzi po kilku/kilkunastu latach trwania zakażenia bardzo zróżnicowany pod względem obrazu klinicznego zespół chorobowy o nazwie **AIDS** (nabyty zespół upośledzenia odporności – acquired immunodeficiency syndrome), charakteryzujący się tak znacznym upośledzeniem funkcji układu immunologicznego, że może to skutkować występowaniem przede wszystkim oportunistycznych zakażeń i/lub nowotworów, które mogą zagrażać życiu pacjenta.

Od 1996 r., tzn. od momentu wprowadzenia wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (**HAART** – highly active antiretroviral therapy), obraz kliniczny zakażenia HIV uległ zasadniczej zmianie. Polega ona przede wszystkim na znacznym spadku śmiertelności z powodu AIDS (bez leczenia antyretrowirusowego zakażenie HIV zawsze prowadzi do śmierci pacjenta), spadku zapadalności na zakażenia oportunistyczne i niektóre nowotwory związane z AIDS, znacznym wydłużeniu okresu wolnego od choroby.

W niniejszym rozdziale przedstawiono „naturalną historię” zakażenia HIV, tzn. przebieg zakażenia bez terapii antyretrowirusowej. Historię naturalną zakażenia HIV przedstawiono na rycinie 3.1.

W 1993 r. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) zaproponowała nową klasyfikację stadiów zakażenia HIV, uwzględniającą zarówno parametry kliniczne, jak i liczbę limfocytów CD4, rozszerzyła więc definicję AIDS na osoby, u których bez względu na objawy kliniczne (lub ich brak) liczba limfocytów CD4 jest niższa niż 200 kom/μl. Klasyfikacja ta jest obecnie powszechnie stosowana w praktyce klinicznej, stanowi niezwykle użyteczny i prosty „kod”, klasyfikujący klinicznie osoby zakażone HIV. Jej znajomość jest zarówno niezbędna, jak i pomocna w codziennej pracy, zarówno dla specjalistów, jak i dla lekarzy rodzinnych, do których trafiają pacjenci zakażeni HIV. Klasyfikacja ta zakłada podział zakażenia HIV na 3 kategorie kliniczne: A, B i C. Przedstawiono ją w tabeli 3.1.

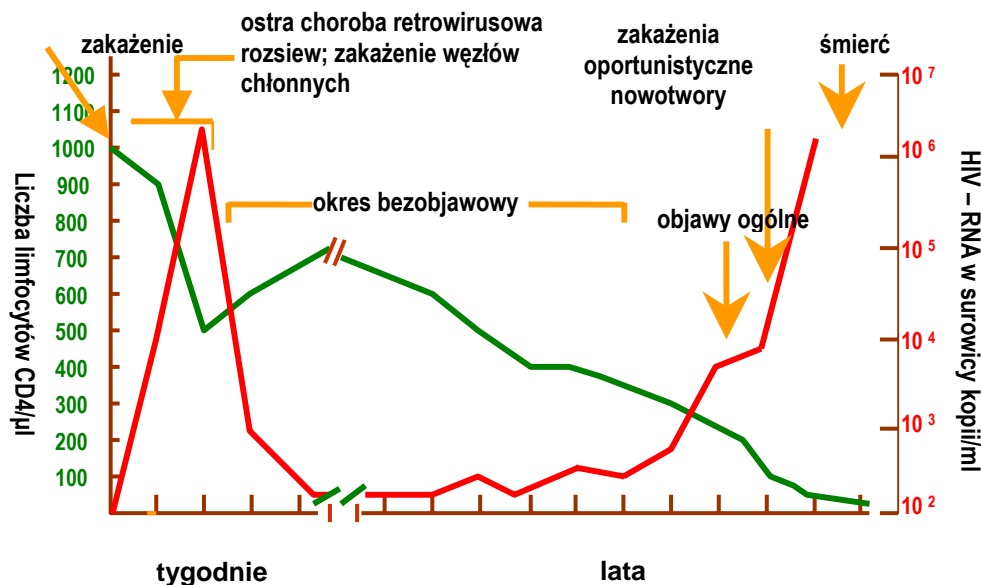
Rycina 3.1. Historia naturalna zakażenia HIV

Tabela 3.1. Klasyfikacja stadiów zakażenia HIV			
Kategorie immunologiczne (liczba limfocytów CD4)	Kategorie kliniczne		
	A	B	C
	faza bezobjawowa lub PGL lub OChR	faza objawowa (nie A i nie C)	choroby wskazujące na AIDS
> 500/ μ l	A1	B1	C1
200–499/ μ l	A2	B2	C2
< 200/ μ l	A3	B3	C3

Wg wytycznych Centers for Disease Control and Prevention (1993 r.).

AIDS – A3, B3, C1, C2, C3.

PGL – przewlekła uogólniona limfadenopatia, OChR – ostra choroba retrowirusowa.

3.1.1. Kategoria kliniczna A (zakażenie bezobjawowe lub ostra choroba retrowirusowa lub przetrwałe uogólnione powiększenie węzłów chłonnych)

Do kategorii tej kwalifikuje się pacjentów zakażonych HIV, u których rozpoznano ostrą chorobę retrowirusową, przetrwałą uogólnioną limfadenopatię, jak również pacjentów zakażonych HIV, u których nie stwierdza się żadnych objawów zakażenia.

Wystąpienia objawów ostrej choroby retrowirusowej, a więc pierwszych objawów zakażenia HIV, spodziewać się możemy najwcześniej po tygodniu, najpóź-

niej po 8 tygodniach (średnio: od 3 do 6 tygodni) od ekspozycji, która doprowadziła do nabycia zakażenia HIV (o ryzyku zakażenia w zależności od rodzaju narażenia mowa jest w rozdz. 10). Objawy ostrej fazy infekcji występują aż u około 40–90% pacjentów, jednak zakażenie w tej najwcześniejszej fazie rozpoznawane jest niezmiernie rzadko (zaledwie u ok. 1% osób zakażonych). Występujące wówczas objawy są wynikiem reakcji układu immunologicznego na zakażenie HIV. Ostra choroba retrowirusowa jest zespołem bardzo zróżnicowanym pod względem objawów, a w większości objawy te są bardzo niecharakterystyczne. Najczęściej obserwowane objawy to: gorączka (96% pacjentów), limfadenopatia (74%), zapalenie gardła (70%), wysypka (70%) plamisto-grudkowa lub rumieniowa zlokalizowana na twarzy, tułowiu, kończynach, dłoniach i stopach, bóle stawowe i mięśniowe (54%), biegunka (32%), ból głowy (32%), powiększenie wątroby i śledziony (14%), owrzodzenia w jamie ustnej oraz na narządach płciowych (10–40%), ubytek masy ciała (13%), pleśniawki (12%). Rzadko (12%) dochodzi do aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych z niewielką pleocytozą i wzrostem stężenia białka, zapalenia mózgu, neuropatii obwodowej, zespołu Guillain-Barre i innych zespołów neurologicznych. Objawy ostrej choroby retrowirusowej zwykle ustępują w ciągu 2 tygodni.

Często ostra choroba retrowirusowa przebiega skapoobjawowo (zdarza się, że występuje jedynie kilkudniowy stan podgorączkowy), a objawy – najczęściej niecharakterystyczne – przypominają mononukleozę zakaźną. Stąd też ostra choroba retrowirusowa rozpoznawana jest rzadko, najczęściej stawiana wówczas diagnoza to: przeziębienie, mononukleozą zakaźną, reakcja alergiczna. Po upływie 1 tygodnia do 3 miesięcy od ostrej choroby retrowirusowej następuje serokonwersja (pojawiają się przeciwciała anty-HIV), a zakażony wchodzi w przewlekłą fazę infekcji HIV.

Z uwagi na bardzo niecharakterystyczne, rzekomogrypowe objawy ostrej choroby retrowirusowej, pomocne w jej rozpoznaniu mogą być dane z wywiadu dotyczącego życia intymnego pacjenta. Zespół ten podejrzewać można wtedy, gdy pacjent podaje ryzykowne zachowania seksualne (tzn. kontakty seksualne z przygodnym partnerem bez użycia prezerwatywy) lub ekspozycję krwiopochodną w okresie ostatnich 3 tygodni. Czujność lekarza powinno wzbudzić powtórne wystąpienie u dorosłego pacjenta „mononukleozy”, warto również zwrócić uwagę na ewentualne objawy innych chorób przenoszonych drogą płciową (kiła, rzeżączka), warto badanie w kierunku przeciwciał anty-HIV zaproponować partnerowi seksualnemu pacjenta podejrzanego o ostrą chorobę retrowirusową. Należy przypomnieć, że wyniki testów serologicznych w kierunku przeciwciał anty-HIV wykonane w okresie ostrej choroby retrowirusowej są ujemne lub wątpliwe (nie ma jeszcze przeciwciał anty-HIV lub serokonwersja właśnie się dokonuje), stąd też do postawienia ostatecznej diagnozy niezbędne jest wykazanie obecności materiału genetycznego HIV (HIV RNA) w surowicy, lub gdy nie można wykonać badania wirerii – wykazanie obecności antygenu p24. Brak antygenu p24 nie wyklucza jednak ostrej fazy zakażenia HIV, ale u większości pacjentów z objawami utrzymującymi się powyżej 1 tygodnia antygen jest obecny.

Wczesne rozpoznawanie zakażeń HIV (najlepiej już w czasie ostrej choroby retrowirusowej) jest ważne zarówno z przyczyn epidemiologicznych (ograniczenie szerzenia się zakażenia), jak też ma duże znaczenie indywidualne dla pacjenta. Wiadomo bowiem, że progresja zakażenia HIV w przyszłości zależy od nasilenia objawów klinicznych ostrej choroby retrowirusowej. Rozpoznanie zakażenia HIV w najwcześniejszej fazie daje również możliwość wczesnej interwencji terapeutycznej – zastosowania leczenia antyretrowirusowego.

Po ostrej fazie zakażenia następuje okres bezobjawowy, który trwa przeciętnie 8–10 lat (od 1,5 roku do 15 lat). Zakażeni przez większą część tego okresu są w bardzo dobrym stanie klinicznym i prowadzą normalny tryb życia. Jeżeli nie poddadzą się badaniu w kierunku zakażenia HIV, często nie wiedzą o swojej infekcji – mogą być źródłem zakażenia dla innych. Pojęcie zakażenia bezobjawowego jest w sensie biologicznym mylące. Jest to okres, w którym u przeważającej większości zakażonych czynność układu immunologicznego stopniowo, ale systematycznie pogarsza się. Zmniejsza się liczba limfocytów CD4, zakażenie HIV powoli zmierza w kierunku AIDS. Przed wystąpieniem okresu objawowego u dużej części pacjentów dochodzi do rozwoju przetrwałego uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych (persistent generalized lymphadenopathy – PGL), co nadal klasyfikuje pacjenta zakażonego HIV do kategorii klinicznej A. PGL rozpoznaje się wówczas, gdy stwierdzi się powiększenie węzłów chłonnych o średnicy powyżej 1 cm w co najmniej dwóch okolicach, poza pachwinami, które utrzymuje się ponad 3 miesiące. U około 30% pacjentów stwierdzić można również splenomegalię. W tym okresie mogą już występować zakażenia skóry, dróg oddechowych i przewodu pokarmowego wywołane drobnoustrojami nieoportunistycznymi. Częste są objawy subiektywne, takie jak bóle głowy oraz uczucie przewlekłego zmęczenia.

3.1.2. Kategoria kliniczna B – objawowa (nie A i nie C)

Okres ten charakteryzuje się występowaniem zakażeń, przede wszystkim oportunistycznych. Są to zakażenia drobnoustrojami, które w normalnych warunkach nie powodują choroby, ponieważ ich rozwój jest dobrze kontrolowany przez układ odpornościowy, bądź takie zakażenia, których naturalny przebieg ulega zaostrzeniu na skutek zakażenia HIV. Infekcje występujące w tym okresie są jeszcze zwykle łagodne. Do manifestacji klinicznych patognomonicznych dla tej kategorii zakażenia HIV zalicza się półpasiec obejmujący więcej niż 1 dermatom lub ponowne wystąpienie półpaśca. W okresie tym częste są również inne zmiany skórne i na błonach śluzowych. Do najczęstszych zmian skórnych należy *bacillary angiomatosis* (łac. *angiomatosis bacillaris*) wywołana zakażeniem *Bartonella henselae* – pod postacią czerwonych brodawkowatych zmian skórnych (przypominających mięsaka Kaposiego). Na bocznych powierzchniach języka i na wewnętrznej powierzchni policzków i warg można zaobserwować obecność gęsto skupionych białych grudek, nieostro ograniczonych, niebolesnych. Jest to leukoplakia włochata (można ją

łatwo pomylić z kandydozą jamy ustnej, jednak w odróżnieniu od zmian drożdżakowych wykwitów tych nie można usunąć mechanicznie szpatułką – patognomiczna dla zakażenia HIV. Innym objawem swoistym dla kategorii B zakażenia HIV jest kandydoza błony śluzowej jamy ustnej, gardła lub pochwy i sromu – przetrwała, nawracająca lub oporna na leczenie. Kandydoza błony śluzowej jamy ustnej może przebiegać pod różnymi postaciami. Postać rzekomobłoniasta występuje jako pleśniawki: białe, wypukłe, często zlewające się zmiany na błonie śluzowej. Czasami tworzą się nadżerki lub owrzodzenia, często jednak zmiany są niebolesne. Postać ostra zanikowa daje przekrwienie błony śluzowej, gładki, obrzęknięty język. Picie lub jedzenie powoduje dotkliwy ból. Postać przewlekła rozrostowa występuje często na błonie śluzowej policzka: od małych wykwitów do rozległych tarczek. Kandydoza pochwy charakteryzuje się świądem i pieczeniem sromu, bolesnym oddawaniem moczu, występowaniem grubych, białych tarczek, obecnością białej grudkowatej wydzieliny z pochwy. Dość często spotyka się również krwotoczno-wrzodziejące zapalenie dziąseł z obnażeniem szyjek zębów i destrukcją kostnych struktur przyzębia. Do kategorii klinicznej B zalicza się też dysplazję szyjki macicy oraz raka przedinwazyjnego (*carcinoma in situ*) szyjki macicy, jako konsekwencje przewlekłego zakażenia typem onkogennym wirusa brodawczaka ludzkiego – HPV. U pacjentów w kategorii klinicznej B występować może również przez ponad miesiąc gorączka lub biegunka. Z kolei skłonność do siniaczenia oraz wybroczyny na błonach śluzowych (zwłaszcza na podniebieniu twardym), nieznaczne krwawienia z dziąseł, nosa mogą być objawem samoistnej plamicy małopłytkowej. Najczęściej jednak małopłytkowość występująca u pacjentów zakażonych HIV w tym okresie zakażenia przebiega bezobjawowo. Charakterystycznymi objawami klinicznymi kategorii B zakażenia HIV są również: listerioza, neuropatia obwodowa oraz zapalenie narządów miednicy mniejszej (pelvic inflammatory disease – PID). Często są tu również pneumokokowe zapalenia płuc i zakażenia pałeczkami *Salmonella* prowadzące do bakteriemii.

3.1.3. Kategoria kliniczna C – pełnoobjawowy AIDS (choroby wskazujące na AIDS)

Pojawienie się AIDS staje się prawdopodobne wtedy, gdy liczba limfocytów CD4⁺ obniży się do wartości poniżej 400–200 kom/μl. U wielu chorych z pełnoobjawowym AIDS liczba CD4⁺ może być o wiele niższa, a nawet niewykrywalna. Niejednokrotnie występujące w tym okresie choroby są tak charakterystyczne, że pozwalają rozpoznać AIDS bez badań serologicznych, dlatego też określa się je jako „choroby wskaźnikowe” lub „choroby wskazujące na AIDS”, „definiujące AIDS”. Oznacza to, że są to takie schorzenia (zakażenia oportunistyczne, nowotwory i zespoły chorobowe), które nie występują w populacji osób niezakażonych HIV. Inne wymagają potwierdzenia obecności przeciwciał anty-HIV – aby można je uznać za wskazujące na AIDS.

Choroby wskazujące na AIDS to:

Zakażenia oportunistyczne wskazujące na AIDS

- bakteryjne, powtarzające się zapalenia płuc, przynajmniej 2 w czasie 12 miesięcy (konieczna serologia HIV),
- nawracająca posocznica salmonellozowa (konieczna serologia HIV),
- gruźlica płuc lub pozapłucna,
- rozsiane zakażenie *Mycobacterium avium* (prątki niegruźlicze, atypowe),
- kandydoza przełyku, oskrzeli, tchawicy lub płuc,
- zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (dawniej: *P. carinii*),
- histoplazmoza pozapłucna (konieczna serologia HIV),
- kokcydiodomykoza pozapłucna (konieczna serologia HIV),
- kryptokokoza pozapłucna,
- izosporoza (konieczna serologia HIV),
- kryptosporydioza,
- zakażenie *Herpes simplex*: przewlekłe owrzodzenia, zapalenie płuc, przełyku,
- zakażenie wirusem cytomegalii (poza wątrobą, śledzioną, węzłami chłonnymi),
- toksoplazmoza narządu wewnętrznego,
- postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia.

Nowotwory wskazujące na AIDS

- mięsak Kaposiego u mężczyzny poniżej 60 r.ż. (gdy powyżej 60 r.ż. – konieczna serologia HIV),
- chłoniaki (Burkitta, pierwotny mózgu, immunoblastyczny),
- inwazyjny rak szyjki macicy (konieczna serologia HIV).

Zespoły chorobowe wskazujące na AIDS

- encefalopatia związana z zakażeniem HIV (konieczna serologia HIV),
- zespół wyczerpania spowodowany zakażeniem HIV (konieczna serologia HIV).

3.1.3.1. Gruźlica

Gruźlica jest chorobą wywołaną zakażeniem *Mycobacterium (M.) tuberculosis*. Źródłem zakażenia jest chory prątkujący człowiek, zakażenie szerzy się drogą kropelkową, wrota zakażenia stanowią górne drogi oddechowe, przewód pokarmowy, skóra i błony śluzowe. Gruźlica jest najczęściej rozpoznawanym na świecie zakażeniem. Jedna trzecia (2 mld) populacji świata jest zakażona *M. tuberculosis*. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), w 2004 r. na świecie zarejestrowano 8,9 mln nowych przypadków gruźlicy. Zachorowania dotyczyły przede wszystkim młodych dorosłych mężczyzn, większość zgłoszonych przypadków to świeże zakażenia lub reinfekcje. Zakażenie HIV i gruźlica to obecnie główni zakaźni „zabójcy” osób dorosłych w krajach rozwijających się. Szacuje się, że tymi dwoma patogenami zakażonych jest 13 mln ludzi na świecie. WHO szacuje, że około 8% z 8,8 mln nowych przypadków gruźlicy rozpoznanych w 2003 r. dotyczyła ludzi zakażonych HIV. Spośród 1,7 mln ludzi, którzy w tym samym roku

zmarli z powodu gruźlicy, 229 000 było prawdopodobnie zakażonych HIV. Około 1/3 spośród 40 mln ludzi żyjących obecnie na świecie z HIV zakażona jest *M. tuberculosis*. W Polsce, po kandydozie przełyku, gruźlica płuc jest najczęstszą chorobą wskazującą na AIDS.

Po zakażeniu drogą kropelkową, jeżeli prątki są wystarczająco wirulentne, aby przeciwstawić się fagolizosomom makrofagów w pęcherzykach płucnych, od 2 do 4 tygodni po zakażeniu dochodzi do powstania w nich ziarniniaków (skupisko aktywnych makrofagów). U większości immunokompetentnych pacjentów sprawnie działająca odpowiedź komórkowa nie dopuszcza do uwalniania prątków z ziarniniaków. W utrzymaniu tej równowagi, między prątkami a odpowiedzią komórkową, kluczową rolę odgrywają limfocyty T CD4⁺ i produkowane przez nie cytokiny. Najczęściej dochodzi do obumarcia prątków „uwięzionych” wewnątrz ziarniniaków, a następnie do zwapnienia ziarniniaków. Gruźlica rozwija się u około 5–10% pacjentów, najczęściej 5 lat po zakażeniu. Jednak u chorych zakażonych HIV, w miarę postępu zakażenia dochodzi do stałego zmniejszania się liczby limfocytów CD4⁺, co zmniejsza zdolność do utrzymania prątków gruźlicy wewnątrz ziarniniaków. Ryzyko zachorowania na gruźlicę u takich osób z koinfekcją HIV/*M. tuberculosis* przez reaktywację zakażenia latentnego rośnie rocznie o 5–15% i jest tym większe, im głębsza staje się immunosupresja (ryzyko to wynosi średnio 8% na rok). Wzajemne interakcje między HIV a *M. tuberculosis* są znacznie bardziej złożone. Wiadomo bowiem, że samo zakażenie *M. tuberculosis* pogłębia immunosupresję u osób zakażonych HIV.

Jako chorobę wskazującą na AIDS traktuje się gruźlicę płuc oraz pozapłucną. Obraz kliniczny gruźlicy u zakażonych HIV w dużej mierze uwarunkowany jest stopniem dysfunkcji immunologicznej, jednak gruźlica może rozwinąć się w każdym stadium zakażenia HIV, niezależnie od liczby limfocytów CD4⁺.

U chorych z liczbą limfocytów CD4⁺ ≥ 200 kom/ μ l obserwuje się typowe zmiany w szczytach płuc z tendencją do tworzenia jam. U takich pacjentów często badaniem bakterioskopowym płwociny można wykryć prątki kwasooporne. Z kolei u zakażonych HIV z głębszą immunosupresją (liczba CD4⁺ < 200 , a zwłaszcza < 50 kom/ μ l) zmiany płucne są częściej rozsiane (prosówka) lub, oprócz szczytów, zajmują też środkowe i dolne pola, zwykle bez jam.

Gruźlica pozapłucna występuje przede wszystkim u zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4⁺ < 200 kom/ μ l. Najczęściej spotykanym obrazem gruźlicy pozapłucnej jest limfadenopatia trzewna, często z tendencją do tworzenia ropni, przetok. Obserwuje się również gruźlicze zapalenie opłucnej, osierdzia, opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, zajęte mogą być również kości i stawy, skóra, jelita i inne narządy. Objawom narządowym towarzyszy ogólne wyniszczenie i gorączka. Na szczególną uwagę, z powodu ciężkiego przebiegu i poważnego rokowania, zasługuje gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u zakażonych HIV. Rozwój choroby jest zwykle powolny, poprzedzony niespecyficznymi objawami prodromalnymi, takimi jak: bóle głowy, nudności, wymioty, stan podgorączkowy. Często w przebiegu gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu obserwu-

je się mono-, hemi-, lub paraparezę, drgawki oraz porażenie nerwów czaszkowych, zwłaszcza III i VI. W przypadku pacjentów gorączkujących z obecnym płynem w jamie otrzewnej i bólami brzucha należy wziąć pod uwagę gruźlicze zapalenie otrzewnej.

Rozpoznanie gruźlicy opiera się na obrazie klinicznym, radiologicznym oraz na wynikach badań mikrobiologicznych. Podstawowym badaniem mikrobiologicznym jest bakterioskopia płwociny lub innego materiału (np. popłuczyn oskrzelowych) w poszukiwaniu prątków kwasoopornych. Problemem jest niska swoistość i czułość metod bakterioskopowych (zwłaszcza płwociny). Pozytywne wyniki bakterioskopii płwociny uzyskuje się jedynie u około połowy pacjentów z aktywną gruźlicą potwierdzoną wynikami hodowli. Prawdopodobieństwo uzyskania dodatnich wyników bakterioskopii zmniejsza się dodatkowo w miarę postępu immunosupresji. W diagnostyce mikrobiologicznej gruźlicy pozapłucnej wykorzystuje się inne materiały biologiczne – w zależności od objawów klinicznych może to być krew żylna, płyn mózgowo-rdzeniowy, szpik kostny, mocz, płyn otrzewnowy, opłucnowy, osierdziowy. Niekiedy niezbędne do postawienia rozpoznania jest wykonanie hodowli materiału z biopsji węzła chłonного (również badanie histopatologiczne węzła), opłucnej, otrzewnej i in. W diagnostyce mikrobiologicznej gruźlicy zawsze trzeba dążyć do uzyskania dodatniego wyniku hodowli prątków i identyfikacji prątków. Hodowlę określa się jako „ujemną”, gdy po 6–8 tygodniach nie uzyskuje się wzrostu prątków.

Najlepszą, najszybszą i najbardziej swoistą metodą potwierdzenia zakażenia *M. tuberculosis* lub innymi prątkami jest stwierdzenie w badanym materiale obecności materiału genetycznego prątka testami PCR (Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test – wykrywa rRNA prątków żywych, Amplikor Mycobacterium Tuberculosis Test – wykrywa DNA prątków żywych i martwych). Badania takie powinny należeć do rutynowej diagnostyki przede wszystkim gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, gdzie od jak najszybszego postawienia rozpoznania zależy życie pacjenta. Wartościowe w diagnostyce gruźlicy są również testy mierzące ilość IFN-gamma, produkowanego przez limfocyty krwi obwodowej w odpowiedzi na stymulację antygenami *M. tuberculosis* – ESAT-6 i CFP-10. Szczepienie BCG, jak również zakażenie prątkami niegruźliczymi nie wpływają na wynik tych testów. Charakteryzują się one wysoką czułością i swoistością (89, 98%), a wynik otrzymuje się w ciągu 1 doby.

Pomocnym w rozpoznawaniu zakażenia prątkami gruźlicy może być wynik próby tuberkulinowej. Dodatni wynik świadczy o pamięci immunologicznej powstałej w wyniku kontaktu z bakterią. Badanie to ma wartość diagnostyczną jedynie u pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów $CD4^+ > 200$ kom/μl. U zakażonych HIV z głęboką immunosupresją wywołaną zakażeniem HIV próba tuberkulinowa jest zwykle niereaktywna. Jako dodatni wynik próby tuberkulinowej u pacjentów zakażonych HIV traktuje się średnicę nacieku ≥ 5 mm. Należy pamiętać o wynikach fałszywie dodatnich uzyskiwanych u pacjentów szczepionych przeciwko gruźlicy oraz u zakażonych prątkami niegruźliczymi.

W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę zakażenie prątkami niegruźliczymi (*M. kansasii*, *avium complex*, *bovis*), sarkoidozę, kryptokokozę, histoplazmozę, chłoniaka oraz inny proces rozrostowy.

W odniesieniu do osób prątkujących (dodatni wynik bakterioskopii płwociny lub popłuczyn oskrzelowych) konieczne jest zastosowanie izolacji. Izolacja powinna trwać do momentu uzyskania trzech ujemnych wyników bakterioskopii z trzech różnych dni. Pacjenci z gruźlicą wielolekooporną powinni być izolowani do czasu uzyskania ujemnej hodowli płwociny.

3.1.3.2. Mikobakteriozy atypowe

Atypowymi mikobakteriozami określa się zakażenia wywołane przez *Mycobacterium (M.) avium complex* (MAC), do których zalicza się *M. avium* i *intracellulare*. Te niegruźlicze prątki są saprofitami bytującymi w wodzie, glebie i roślinności. Choroby ludzi powodują również inne prątki atypowe, jak *M. scrofulaceum*, *marinum*, *ulcerans*, *fortuitum*, *chelonea*, *celatum*, *kansasii*, *xenopi*, *genavense*. MAC odpowiedzialne są za 95% zakażeń prątkami niegruźliczymi u osób zakażonych HIV. Występują one powszechnie w środowisku (ptactwo domowe, środowisko wodne, ścieki, gleba, żywność). Choroby wywoływane u pacjentów z HIV mają charakter zakażeń oportunistycznych. Chorują najczęściej pacjenci ze skrajną immunosupresją (z liczbą limfocytów $CD4^+$ < 50 kom/ μ l). Obecnie – w erze wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej – jawne klinicznie zakażenia MAC są rzadkie, zmienił się również znacznie przebieg kliniczny tych infekcji. Obecnie rzadziej obserwuje się postaci rozsiane, częściej infekcja MAC przebiega w postaci ograniczonej, zlokalizowanej, często jako zespół rekonstrukcji immunologicznej.

Objawy uogólnionego zakażenia MAC są nieswoiste. Występuje gorączka, nocne poty, utrata masy ciała, biegunka, bóle brzucha, osłabienie, pancytopenia, hepatosplenomegalia, limfadenopatia. Stan chorego jest często ciężki, a rokowanie poważne. Obecnie – w erze HAART – znacznie częściej niż postać rozsianą obserwuje się zlokalizowane mikobakteriozowe zapalenie węzłów chłonnych z tworzeniem ropni (ryc. 2). Możliwa jest praktycznie każda lokalizacja (szyjne, pachowe, pachwinowe, zaotrzewnowe i in.). Ropnie wykazują tendencję do tworzenia przetok, wymagają leczenia chirurgicznego, przebieg choroby jest długotrwały. Atypową mikobakteriozę podejrzewać trzeba w przypadku każdego ropnia, który pojawia się kilka tygodni po wdrożeniu HAART u pacjenta z głęboką immunosupresją.

Rozpoznanie atypowej mikobakteriozy opiera się na obrazie klinicznym i wynikach badań mikrobiologicznych (hodowli krwi, materiału pobranego z ropnia lub – w przypadkach przebiegających z niedokrwistością – szpiku kostnego). W badaniach biochemicznych u pacjentów z infekcją MAC często uwagę zwraca podwyższona aktywność fosfatazy zasadowej. Nie jest wymagana izolacja pacjentów zakażonych MAC.

Rycina 3.2. Ropień mikobakteriowy (*Mycobacterium avium intracellulare*)



Rycina 3.3. Kandydoza błony śluzowej jamy ustnej



3.1.3.3. Pneumocystodoza (PCP)

Pneumocystodoza, czyli śródmiąższowe zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroj zaliczany do grzybów *Pneumocystis jiroveci*, dawniej nazywany *P. carinii*, jest jedną z najczęściej występujących chorób wskaźnikowych AIDS, przy znacznym upośledzeniu odporności (z liczbą $CD4^+$ < 200 kom/μl, najczęściej < 100). Przy skrajnym upośledzeniu odporności ryzyko wystąpienia PCP wynosi około 40–50% rocznie. Pneumocystodoza przebiega w postaci ciężkiego śródmiąższowego zapalenia płuc, z gorączką, suchym kaszlem, dusznością oraz zaburzeniami gazometrycznymi. Objawy początkowo mogą być niezbyt nasilone, ograniczone do niewielkiej duszności wysiłkowej i suchego kaszlu, i narastać powoli. RTG klatki piersiowej wykazuje symetryczne zmiany śródmiąższowe, zlokalizowane głównie w płatach dolnych lub w kształcie „skrzydeł motyla” – obraz tzw. mlecznego szkła. Rozlane zmiany śródmiąższowe widoczne są także w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT). Może dochodzić do powstania odmy spontanicznej. W badaniu gazometrycznym stwierdza się hipoksemię, niekiedy z towarzyszącą hipokapnią i zasadowicą oddechową. W ciężkich przypadkach rozwija się całkowita niewydolność oddechowa. Złym czynnikiem rokowniczym jest wysoka aktywność LDH.

Potwierdzeniem rozpoznania jest wykrycie drobnoustrojów w plwocinie (czułość 65%) lub lepiej w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (czułość 95%). Różnicowanie obejmuje: gruźlicę, nieswoiste śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez CMV, postać płucną kryptokokozy.

Należy pamiętać o tym, że u chorego na AIDS z głębokim upośledzeniem odporności może współistnieć jednocześnie kilka zakażeń oportunistycznych dających obraz zapalenia płuc. Każdemu przednio zdrowemu pacjentowi o niezna-

nym statusie serologicznym, z ciężkim śródmiąższowym zapaleniem płuc niereagującym na antybiotyki o szerokim spektrum przeciwbakteryjnym, z ujemnymi posiewami płwociny, powinno się proponować wykonanie testu na HIV. Rokowanie w przypadkach nieleczonych jest złe.

3.1.3.4. Kandydoza narządowa

Kandydoza jest najczęstszą infekcją oportunistyczną u zakażonych HIV. Chorobą wskaźnikową AIDS jest kandydoza układu: obejmująca przełyk (najczęściej) lub układ oddechowy (tchawicę, oskrzela i płuca). Współistnienie u pacjenta zakażonego HIV kandydozy jamy ustnej (ryc. 3), problemów z przełykaniem i bolesnego połykania przemawia z dużym prawdopodobieństwem za rozpoznaniem kandydozy przełyku. Potwierdzeniem rozpoznania jest ezofagoscopia, która uwidoczni natory grzybicze na ścianach przełyku oraz badanie mikologiczne pobranego materiału.

Dysfagia może wystąpić także w przebiegu zapalenia przełyku wywołanego przez CMV i HSV, jednak w tych przypadkach obraz endoskopowy jest inny – widoczne są rozległe owrzodzenia o wyraźnie zarysowanych, „wysztancowanych” brzegach, także dolegliwości bólowe ze strony przełyku są bardziej nasilone.

3.1.3.5. Kryptokokoza pozapłucna

Kryptokokoza jest wywoływana przez grzyba *Cryptococcus neoformans*. Występuje w skrajnym upośledzeniu odporności – przy liczbie limfocytów $CD4^+$ < 100 kom/μl. Najczęstszą postacią kryptokokozy u chorych na AIDS jest zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zomr), może dochodzić także do zajęcia skóry (ryc. 4),

Rycina 3.4. Kryptokokoza skóry



stawów, żołądka, jelit, wśierdza, gruczołu krokowego. Kryptokokoza przebiega także w postaci zapalenia płuc śródmiąższowego lub płatowego, ale ta forma nie jest chorobą wskaźnikową AIDS.

Objawami zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych są: gorączka, bóle głowy, nudności i wymioty, światłowstręt, ponadto objawy ogniskowe: zaburzenia widzenia, drgawki, objawy uszkodzenia nerwów czaszkowych (proces zapalny toczy się szczególnie na podstawie czaszki), wodogłowie. Charakterystyczny

jest znaczny wzrost ciśnienia śródczaszkowego. Choroba przebiega z okresami nawrotów i remisji. W nakłuciu lędźwiowym płyn mózgowo-rdzeniowy wypływa pod wzmożonym ciśnieniem. W badaniu pmr wykazuje się zmienną pleocytozę

jednojądrzastą, wzrost stężenia białka, wzrost lub spadek stężenia glukozy. Potwierdzeniem rozpoznania jest wykrycie antygeny kryptokokowego w surowicy lub pmr albo obecność kryptokoków w posiewie.

Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych należy różnicować z innymi przyczynami zapalenia opon, szczególnie z gruźliczym zomr, które także obejmuje głównie opony podstawy czaszki.

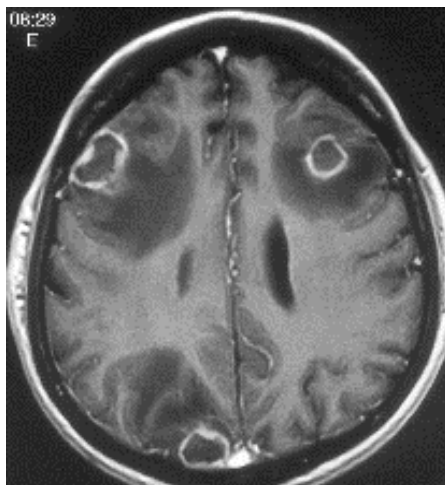
3.1.3.6. Toksoplazmoza narządowa

U zakażonych HIV toksoplazmoza najczęściej jest reaktywacją zakażenia latentnego, której sprzyja upośledzenie odporności, ale może być także inwazją pierwotną lub reinwazją. Występuje u osób ze skrajnym niedoborem odporności – z liczbą limfocytów $CD4^+$ < 100 kom/ μ l. Narządem zaatakowanym najczęściej w toksoplazmozie narządowej jest OUN – choroba przebiega w postaci ropnia lub zapalenia mózgu. Znacznie rzadziej rozwija się zapalenie płuc, zapalenie żołądkowo-jelitowe, zapalenie siatkówki i naczyńówki, wątroby, mięśnia sercowego, postać rozsiana. Toksoplazmoza mózgu jest najczęstszym zakażeniem oportunistycznym OUN.

W przebiegu ropnia toksoplazmowego pojawia się gorączka lub stany podgorączkowe, bóle głowy oraz objawy ogniskowe uzależnione od lokalizacji ropni, które mogą być pojedyncze lub mnogie.

Diagnostyka toksoplazmozy mózgu jest trudna. Badania serologiczne u chorych ze skrajnym niedoborem odporności są niemiernodajne ze względu na zaburzenia produkcji przeciwciał. Ponadto, obecność swoistych przeciwciał w klasie IgG, obraz zmian ogniskowych z obrączkowatym wzmocnieniem na obwodzie w rezonansie magnetycznym po podaniu kontrastu gadolinowego oraz z efektem masy (ryc. 5).

Rycina 3.5. Toksoplazmoza mózgu



Metodą umożliwiającą ostateczne rozpoznanie jest wykrycie pierwotniaków w materiale z ropnia, pobranym na drodze stereotaktycznej biopsji mózgu, ale ze względu na duży odsetek powikłań jest to zabieg bardzo rzadko wykonywany. Praktycznie toksoplazmozę mózgu rozpoznaje się *ex iuvantibus*, na podstawie poprawy stanu klinicznego po leczeniu przeciwprzywotniakowym (patrz rozdz. 7).

W diagnostyce różnicowej ropnia toksoplazmowego należy wziąć pod uwagę wszelkie inne schorzenia OUN o podobnym obrazie w MRI, u chorych na AIDS przede wszystkim chłoniaka pierwotnego mózgu, gruźliczaka i kryptokokozę.

3.1.3.7. Zapalenie płuc bakteryjne

Czynniki etiologiczne bakteryjnego zapalenia płuc u zakażonych HIV nie różnią się w sposób znaczący od populacji niezakażonej HIV. Opisano je w rozdziale 7. Ze względu na to, że wystąpienie bakteryjnego zapalenia płuc nie jest bezpośrednio związane z upośledzeniem odporności, to aby uznać je za chorobę wskaźnikową AIDS, konieczne jest wystąpienie co najmniej 2 epizodów w odstępie czasu nie dłuższym niż 12 miesięcy. Podstawową cechą różnicującą bakteryjne zapalenie płuc od PCP w badaniu fizykalnym są typowe dla zapalenia płuc zmiany osłuchowe, których nie stwierdza się w PCP.

3.1.3.8. Nawracająca posocznica salmonellowa

Posocznica salmonellowa jest wywoływana przez odzwierzęce *Salmonella* niedurowe, pospolite czynniki etiologiczne zapalenia żołądkowo-jelitowego. Przebieg choroby jest ciężki, w przypadkach nierozpoznanych i nieleczonych może doprowadzić do wstrząsu septycznego. Nie zawsze przed pojawieniem się objawów posocznicy występuje biegunka. Podstawą rozpoznania są posiewy krwi.

3.1.3.9. Zakażenie wirusem cytomegalii (CMV)

Choroba cytomegalowirusowa jest zazwyczaj wynikiem reaktywacji zakażenia latentnego. Występuje przy skrajnie niskiej liczbie komórek $CD4^+$ – $< 50/\mu l$. Za chorobę wskaźnikową AIDS uważa się postaci narządowe, poza wątrobą, śledzioną i węzłami chłonnymi. Postacią kliniczną charakterystyczną dla zakażenia HIV jest zapalenie siatkówki, rzadziej dochodzi do zapalenia przełyku lub jelit. Może też wystąpić zapalenie płuc, nadnerczy, trzustki, mózgu, rdzenia kręgowego.

Podstawowym objawem *CMV-retinitis* jest stopniowo postępujące, niekiedy bardzo szybko, upośledzenie widzenia, często z trwałymi „mroczkami” w polu widzenia, które w przypadkach nieleczonych zawsze prowadzi do ślepoty. Upośledzeniu widzenia zazwyczaj nie towarzyszą inne objawy ze strony narządu wzroku, takie jak: bóle gałki ocznej czy łzawienie. Choroba może występować jedno- lub obustronnie. Zakażenie CMV powoduje charakterystyczne zmiany na dnie oka: wybroczyny okołonaczyniowe oraz złogi włókniaka przypominające kłębki waty – obraz „białego sera z keczupem”, które pojawiają się jeszcze przed wystąpieniem zaburzeń widzenia. Ze względu na to, że od szybkiego rozpoznania zmian w narządzie wzroku zależy uratowanie wzroku chorego, wszyscy pacjenci zakażeni HIV z niską liczbą limfocytów $CD4^+$ powinni być pod opieką okulistyczną. Ważne jest także badanie dna oka przed rozpoczęciem leczenia antyretrowirusowego, aby nie doszło do rozwoju zespołu rekonstrukcji immunologicznej i nietypowego przebiegu *CMV-retinitis* (patrz rozdz. 7).

3.1.3.10. Zakażenie wirusem opryszczki zwykłej (HSV)

Wirus opryszczki zwykłej u chorych z upośledzeniem powoduje rozległe zmiany na skórze i błonach śluzowych, najczęściej w okolicy okołoodbytovej, czemu może towarzyszyć uszkodzenie korzeni nerwów rdzeniowych z niedowładami kończyn dolnych oraz z nietrzymaniem moczu i stolca. HSV wywołuje także szybko postępujące zapalenie mózgu o ciężkim przebiegu, zapalenie płuc, tchawicy i oskrzeli, zapalenie przełyku oraz zakażenie rozsiane.

3.1.3.11. Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Jest to postępujące schorzenie OUN, wywoływane przez wirusa JC papowa w przebiegu głębokiej immunosupresji – $< 100 \text{ kom}/\mu\text{l}$. Dochodzi do zajęcia istoty białej mózgu. Występują objawy ogniskowe (np. porażenie połowicze, zaburzenia mowy, ślepotą), narastające zaburzenia świadomości. Nie występuje gorączka ani objawy oponowe. Obraz płynu mózgowo-rdzeniowego jest prawidłowy. W MRI stwierdza się liczne rozsiane ogniska demielinizacji istoty białej półkul mózgu, mózdzku i pnia, zlokalizowane najczęściej okołokomorowo, bez efektu masy, niewzmacniające się po podaniu kontrastu. Choroba jest nieuleczalna i zawsze prowadzi do zgonu. Różnicowanie obejmuje wszystkie inne schorzenia OUN.

Niektóre zakażenia oportunistyczne, takie jak histoplazmoza i kokcydioidomykoza, nie występują w Polsce.

3.1.3.12. Mięsak Kaposiego

Mięsak Kaposiego jest nowotworem wywodzącym się ze śródbłonka naczyniowego, o etiologii najprawdopodobniej wirusowej, związanej z zakażeniem jednym z wirusów grupy opryszczki – HHV-8. W przebiegu zakażenia HIV występuje prawie wyłącznie u homo- i biseksualnych mężczyzn. Może pojawić się w każdym stadium deficytu odporności, ale częściej przy niskiej liczbie limfocytów CD4^+ . Zmiany lokalizują się najczęściej na skórze i śluzówkach jamy ustnej. Na skórze przybierają postać guzków, lekko uniesionych ponad powierzchnię lub w poziomie skóry, o zabarwieniu czerwono-brunatnym. Mogą być pojedyncze lub mnogie. Zlokalizowane w miejscach podatnych na urazy (np. podeszwy stóp) łatwo krwawią. Ogniska nowotworu na śluzówkach mają formę czerwonych lub fioletowych przebarwień. Rzadsza, ale groźna, jest lokalizacja narządowa: w przewodzie pokarmowym lub w płucach, gdzie może być źródłem krwotoków.

3.1.3.13. Chłoniaki

Do chorób wskaźnikowych AIDS zalicza się chłoniaki nieziarnicze: chłoniak Burkitta, immunoblastyczny i pierwotny mózgu, choć coraz częściej obserwuje się także ziarnicę złośliwą, która jednak nie jest ujęta w klasyfikacji CDC. Ryzyko wystąpienia chłoniaka u zakażonych HIV jest około stukrotnie większe niż w po-

pulacji ogólnej. 90% chłoniaków u zakażonych HIV pochodzi z komórek B, charakteryzują się one wysoką złośliwością i szybką progresją; bardzo częsta jest lokalizacja pozawęzłowa. Chłoniak Burkitta występuje często przy wysokiej licz-

Rycina 3.6. Chłoniak Burkitta
– zajęcie węzłów chłonnych pachowych



bie CD4⁺, natomiast chłoniak pierwotny mózgu i chłoniaki immunoblastyczne z reguły pojawiają się u chorych ze skrajnym niedoborem odporności.

Głównym objawem chłoniaków poza OUN jest powiększenie wielu grup węzłów chłonnych, które są twarde, niebolesne i trudno przesuwalne (ryc. 6). W momencie rozpoznania u zakażonych HIV z reguły występują już objawy ogólne: gorączka, utrata masy ciała, nocne poty. Pozawęzłowo zmiany nowotworowe mogą lokalizować się praktycznie w każdym narządzie, najczęściej w przewodzie pokarmowym, wątrobie i szpiku kostnym. Objawy kliniczne zależą wówczas od zajętego narządu.

Objawy kliniczne pierwotnego chłoniaka mózgu uzależnione są od lokalizacji zmiany. Zazwyczaj nie występuje gorączka.

Chłoniaki o lokalizacji poza OUN różnicuje się przede wszystkim z mikobakteriozą atypową, a chłoniaka pierwotnego OUN – z toksoplazmozą mózgu i PML.

3.1.3.14. Inwazyjny rak szyjki macicy

Rak szyjki macicy jest ściśle związany etiopatogenetycznie z zakażeniem genotypami onkogennymi (najczęściej 16 i 18) wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV), przenieszonego drogą płciową. Ocenia się, że około 50% kobiet HIV(+) jest także zakażonych HPV. Zakażenie HIV sprzyja przechodzeniu zakażenia HPV w stan przewlekły i transformacji nowotworowej. W związku ze znacznym wydłużeniem życia kobiet zakażonych HIV ryzyko wystąpienia u nich raka szyjki macicy wzrosło, a zachorowania obserwuje się w młodszym wieku w porównaniu z populacją niezakażoną HIV. Inwazyjny rak szyjki macicy może pojawić się w każdym stadium zaawansowania niedoboru odporności.

3.1.3.15. Encefalopatia związana z HIV

Encefalopatia związana z HIV (AIDS-dementia complex – ADC) jest jedną z najczęstszych chorób wskaźnikowych. Jest to schorzenie postępujące powoli. Objawy obejmują stopniowo nasilające się upośledzenie funkcji poznawczych (zaburzenia koncentracji, pamięci), motorycznych (spowolnienie) i zaburzenia zachowania.

wania (depresja, stopień emocjonalne). Nie występują neurologiczne objawy ubytkowe, takie jak porażenie połowicze czy afazja. Ostry początek objawów neurologicznych lub psychicznych wyklucza rozpoznanie ADC. W badaniach neuroobrazowych stwierdza się poszerzenie komórek mózgu, zaniki zakrętów i ogniska nieprawidłowych sygnałów z istoty szarej i białej. Obraz mózgowia może być jednak także prawidłowy. Zapis EEG jest niecharakterystyczny. W płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się niewielką pleocytozę jednojądrzastą i nieznacznie podwyższone stężenie białka. W ciężkich przypadkach ADC prowadzi do zgonu.

3.1.3.16. Zespół wyniszczenia

Zespół wyniszczenia definiuje się jako spadek masy ciała powyżej 10% w stosunku do wyjściowej masy ciała oraz przewlekłą biegunkę (≥ 2 luźne stolce/d), trwającą ponad 30 dni lub jako przewlekłe osłabienie i gorączkę utrzymującą się ponad 1 miesiąc. Zespół wyniszczenia często bywa pierwszym objawem znacznego deficytu odporności. Jest to diagnoza z wykluczenia. W różnicowaniu należy uwzględnić wszystkie przyczyny spadku masy ciała, gorączek i przewlekającej się biegunki, zarówno związane, jak i niezwiązane z HIV (np. zespoły złego wchłaniania czy zaburzenia metaboliczne). Leczenie poszczególnych chorób wskaźnikowych AIDS opisano w rozdziale 7.

3.2. Odrębności przebiegu zakażenia HIV u dzieci

Zakażenie HIV u dzieci przebiega nieco inaczej niż u dorosłych. Cechuje je przede wszystkim szybsza progresja choroby. W przypadku zakażeń wertykalnych do zakażenia dochodzi, gdy układ immunologiczny nie jest jeszcze w pełni dojrzały. Liczba limfocytów $CD4^+$, komórek docelowych dla HIV, u noworodka jest większa niż u dorosłych. Replikacja wirusa cechuje się dużą dynamiką, poziomy wiremii HIV u zakażonych dzieci są znacznie wyższe niż u osób dorosłych. Dłużej też, bo do 9–12 miesiąca życia, utrzymuje się maksymalny poziom wiremii, co powoduje szybko postępującą degradację układu immunologicznego. Wartość wiremii określona w 2–3. roku życia jest ważnym czynnikiem prognostycznym progresji choroby i czasu przeżycia. Bez wdrożenia terapii antyretrowirusowej u 25–30% dzieci pełnoobjawowy AIDS rozwijał się w 1. roku życia, a większość z nich umierała przed ukończeniem 4. roku życia.

Z uwagi na tak szybką progresję choroby większość specjalistów zaleca rozpoczęcie terapii antyretrowirusowej u dzieci z chwilą potwierdzenia faktu zakażenia. Diagnostyka zakażeń wertykalnych powinna zakończyć się do 6. tygodnia życia dziecka tak, aby bezpośrednio po zakończeniu profilaktycznego podawania zydowudyny u zakażonych dzieci rozpocząć leczenie antyretrowirusowe.

Definicja dziecięcego AIDS wyróżnia 4 kategorie kliniczne (tab. 3.2) i trzy immunologiczne (tab. 3.3). W stadium bezobjawowym (N) nie występują żadne objawy

Tabela 3.2. Kategorie kliniczne zakażenia HIV u dzieci	
Kategoria N: Bezobjawowe zakażenie HIV	
Brak objawów zakażenia HIV lub jeden objaw wymieniony w kategorii A	
Kategoria A: Skąpoobjawowe zakażenie HIV	
Dwa lub więcej spośród wymienionych niżej objawów i brak objawów z kategorii B i C: limfadenopatia (węzły $\geq 0,5$ cm lub większe w dwóch lokalizacjach); powiększenie wątroby, powiększenie śledziony; <i>dermatitis</i> ; zapalenie ślinianek; nawracające lub przewlekłe zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok bocznych nosa, zapalenie ucha środkowego	
Kategoria B: Objawowe zakażenie HIV	
Objawy związane z zakażeniem HIV niewymienione w kategorii A i C: niedokrwistość (< 8 g%) lub neutropenia ($< 1000/\mu\text{l}$) lub małopłytkowość ($< 100\ 000/\mu\text{l}$) utrzymujące się dłużej niż 30 dni; bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie płuc lub sepsa (pojedynczy epizod); kandydoza jamy ustnej i gardła trwająca > 2 miesiące; kardiomiopatia; zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) w wieku poniżej 1. miesiąca; nawracająca lub przewlekła biegunka; zapalenie wątroby; nawracające zakażenie wirusem <i>Herpes simplex</i> w obrębie jamy ustnej (HSV) (> 2 epizody w ciągu 1. roku); zakażenie HSV dotyczące oskrzeli, płuc lub przełyku w wieku poniżej 1. miesiąca; półpaśiec obejmujący więcej niż jeden dermatom lub co najmniej dwukrotny epizod; <i>leiomyosarcoma</i> ; <i>lymphoid interstitial pneumonia</i> (LIP) lub <i>pulmonary lymphoid hiperplasia</i> (PLH) complex; nefropatia; nokardioza; stan gorączkowy trwający > 1 miesiąc; toksoplazmoza w wieku poniżej 1. miesiąca, uogólniona ospa wietrzna	
Kategoria C: Pełnoobjawowe zakażenie HIV	
Kandydoza przełyku lub płuc; ciężkie, nawracające zakażenia bakteryjne; zakażenie CMV powyżej 1. miesiąca życia o lokalizacji poza wątrobą, śledzioną, węzłami chłonnymi; zapalenie płuc o etiologii <i>Pneumocystis carinii</i> ; zespół wyniszczenia; encefalopatia-HIV; zakażenie HSV (zapalenie oskrzeli, płuc lub przełyku w wieku powyżej 1. miesiąca lub owrzodzenia utrzymujące się powyżej 1. miesiąca; mięsak Kaposiego; chłoniaki (Burkitta, immunoblastyczny, pierwotny chłoniak mózgu); toksoplazmoza mózgowa w wieku powyżej 1. miesiąca; rozsiana atypowa mikobakterioza; rozsiana kokcydioidomykoza; rozsiana histoplazmoza; kryptosporidioza lub izosporioza z biegunką trwającą powyżej 1. miesiąca; kryptokokoza pozapłucna, gruźlica pozapłucna; nawracająca bakteriemia salmonellowa; PML (progressive multifocal leukoencephalopathy – postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia)	

Tabela 3.3. Kategorie immunologiczne zakażenia HIV u dzieci			
	Wiek		
	< 12 miesiąca	1–5 lat	6–12 lat
	Limfocyty CD4⁺(%)		
Kategoria immunologiczna 1 – brak supresji	$> 1,500$ (25)	1,000(25)	500 (25)
Kategoria immunologiczna 2 – umiarkowana supresja	750–1,499 (15–24)	500–999 (15–24)	200–499 (15–24)
Kategoria immunologiczna 3 – ciężka supresja	< 750 (< 15)	< 500 (< 15)	< 200 (< 15)

kliniczne lub stwierdza się jeden z objawów przypisanych do kategorii A. W stadium A (faza skąpoobjawowa) stwierdza się dwa lub więcej spośród następujących objawów: limfadenopatia, powiększenie wątroby i śledziona, zapalenie ślinianek, zapalenie zatok bocznych nosa, zapalenia ucha środkowego oraz nawracające lub przedłużające zakażenia górnych dróg oddechowych. Na tym etapie choroby opiekujący się dzieckiem pediatra może już powziąć podejrzenie zakażenia HIV. Powyższe objawy, jakkolwiek nie są swoiste, mogą naprowadzić na rozpoznanie, szczególnie w przypadkach, gdy w intymnym wywiadzie zebrany od matki ustali się podejmowanie przez nią ryzykownych zachowań w przeszłości. W polskich warunkach zdarza się, że stwierdzenie zakażenia u dziecka wyprzedza rozpoznanie często zaawansowanej już choroby u matki.

Kolejny etap rozwoju zakażenia, stadium kliniczne B, obejmuje: utrzymujące się powyżej 30 dni zaburzenia hematologiczne: niedokrwistość ($Hb < 8 \text{ g\%}$), neutropenię ($< 1000/\mu\text{l}$), małopłytkowość ($< 100\ 000/\mu\text{l}$). Może wystąpić także bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie płuc, posocznica, kandydoza błony śluzowej jamy ustnej i gardła. W okresie tym rozpoznaje się także zakażenia HSV, CMV i *T. gondii*, jeśli wystąpią u dziecka poniżej 1. miesiąca życia. Zakażenia te u dzieci zakażonych HIV mają charakter pierwotny, podczas gdy u dorosłych są zazwyczaj reaktywacją wcześniej nabytych zakażeń. Ponadto stwierdza się przewlekłe lub nawracające biegunki, stany gorączkowe utrzymujące się powyżej 1. miesiąca, półpasiec powtarzający się co najmniej dwukrotnie lub obejmujący więcej niż 1 dermatom. Schorzeniem nie występującym u dorosłych, a stwierdzanym wyłącznie u dzieci zakażonych HIV, jest LIP/PLH – śródmiąższowe limfocytarne zapalenie płuc/limfocytarne hiperplazja płucna. Ponadto w fazie B zakażenia HIV stwierdza się także nefropatię, nokardiozę oraz uogólnioną ospę wietrzną.

Stadium C – na tym etapie choroby występują już ciężkie zakażenia oportunistyczne lub nowotwory. Obejmuje następujące jednostki chorobowe: kandydoza przełyku i oskrzeli, ciężkie, nawracające zakażenia bakteryjne, PCP, zespół wyniszczenia, HIV-encefalopatię, zakażenia CMV i *T. gondii* u dzieci powyżej 1. miesiąca życia. Spośród nowotworów rzadko u dzieci rozpoznawany jest mięsak Kaposiego, częściej stwierdza się chłoniaki – chłoniak Burkitta, immunoblastyczny i pierwotny chłoniak mózgu. Podobnie jak u dorosłych, na liście chorób wskaźnikowych są też m.in. gruźlica, toksoplazmoza mózgu, nawracająca posocznica salmonellowa, rozsiana kryptokokoza, histoplazmoza, mikobakterioza.

Należy podkreślić, że typowe wartości limfocytów $CD4^+$ dla kolejnych kategorii immunologicznych zakażenia HIV są u dzieci zróżnicowane w zależności od wieku (tab. 3.2), a więc interpretacja stopnia zaawansowania deficytu immunologicznego zależy od wieku dziecka.

Opieka nad dzieckiem zakażonym HIV obejmuje stosowanie terapii antyretrowirusowej, leczenie chorób wskaźnikowych, zapobieganie niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości, prowadzenie szczepień ochronnych, zapobieganie wyniszczeniu oraz profilaktykę PCP (stosowanie kotrymoksazolu) do ukończenia 1. roku życia (patrz rozdz. 9).

Piśmiennictwo

- Bartlett JG, Gallant JE. *2007 Medical management of HIV infection*. Johns Hopkins University School of Medicine, John Hopkins Medicine Health Publishing Business Group, Baltimore, USA, 2007.
- Dolin R, Masur H, Saag MS. *AIDS therapy*. 2nd edition, Churchill Livingstone, Elsevier Science, New York, USA, 2003.
- Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet* 2006; 367: 938–940.
- Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS. *HIV Medicine 2006*. Steinauser Verlag, 2005.
- Nunc P, Williams B, Floyd K, et al. Tuberculosis control in the era of HIV. *Lancet* 2006; 367: 819–826.
- Sande MA, Eliopoulos GM, Moellering RC, et al. *The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy 2005*. 14th Edition, Antimicrobial Therapy Inc, Sperryville, USA, 2005.
- Sobieszczyk ME, Jones J, Wilkin T, et al. *Advances in antiretroviral therapy*. Topics in HIV Medicine, 14, 1, March/April 2006: 36–62.

Rozdział 4

Poradnictwo przed- i potestowe

Bartosz Szetela, Jacek Gąsiorowski,
Brygida Knysz, Małgorzata Ingot

4.1. Wstęp

Każdego roku wykrywa się na świecie średnio 5 mln nowych zakażeń HIV, z czego większość w Afryce i Azji. Mimo nieprzerwanych akcji edukacyjnych i profilaktycznych liczba ta pozostaje od wielu lat niezmienna. W Europie i na pozostałych kontynentach wciąż ponad dwie trzecie osób zakażonych HIV nie wie o swoim zakażeniu. Trwająca w Europie debata na temat sposobów zmiany tej wysoce niekorzystnej sytuacji nie doprowadziła dotychczas do powstania nowych standardów postępowania.

Z porażki w walce z epidemią zakażeń HIV udało się natomiast wyciągnąć wnioski w zakresie niezbędnych kierunków przyszłych działań. Jakkolwiek niezmiernie istotne jest zapewnienie dostępu do terapii HAART wszystkim osobom jej wymagającym, to jednak w zakresie epidemiologicznym szeroki dostęp do terapii i wynikająca z niego redukcja wirerii i potencjalnie zakaźności nie doprowadzi do powstrzymania epidemii AIDS. Konsensus osiągnięty przez organizacje i instytucje międzynarodowe w zakresie skutecznych metod zmniejszenia liczby nowych zakażeń HIV wskazuje na pierwszoplanowe znaczenie profilaktyki.

Profilaktykę należy rozumieć jako szeroki dostęp do nieskrępowanej światopoglądowo edukacji seksualnej i promocję stosowania prezerwatyw, jeśli status serologiczny partnera jest nieznan. W pojęciu profilaktyki mieści się również jak najwcześniejsze wykrycie jak największej liczby osób zakażonych i objęcie ich opieką specjalistyczną, co ma przyczynić się do przzerwania łańcucha epidemiologicznego zakażeń HIV. Naprzeciw tego wyszło amerykańskie Centers for Disease Control (CDC), zalecając lekarzom rodzinnym i szpitalnym wykonywanie testu w kierunku zakażenia HIV u wszystkich osób, które trafią pod ich opiekę. Zrezygnowano nawet z wcześniejszych standardów bezwzględnie nakazujących uzyskanie świadomej zgody na wykonanie badania. Zgodę na objęcie opieką lekarską postanowiono traktować jako zgodę na wszystkie badania, również w kierunku zakażenia HIV. Do podjęcia takiej decyzji skłoniła CDC niezmiernie wysoka w USA, a w niektórych rejonach wzrastająca, prevalencja nowych zakażeń HIV, zwłaszcza w środowiskach latynoskich i afro-amerykańskich, ze szczególnym uwzględnieniem osób młodych, kobiet, a także mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami (MSM – ang. men having sex with men). W Europie sytuacja epidemiologiczna jest stabilna i odmienna od sytuacji w USA, choć niektóre kraje, zwłaszcza Europy Południowej (Portugalia, Hiszpania, Włochy), Europy Wschodniej (Ukraina, Rosja, Estonia), a także Wielka Brytania i Irlandia odnotowują wysoką prevalencję no-

wych zakażeń HIV i inną epidemiologię w stosunku do pozostałej części kontynentu. Niezależnie jednak od tych różnic, zwłaszcza w aspekcie częstych podróży oraz migracji zarobkowych, ocenia się, że należy oferować możliwość wykonania badania wszystkim osobom, które w ciągu swojego życia mogły ulec zakażeniu HIV.

W Polsce wśród osób zakażonych HIV największy odsetek stanowią osoby stosujące dożylnie narkotyki (ponad 50%), następnie osoby zakażone drogą kontaktów heteroseksualnych, a na trzecim miejscu – drogą kontaktów homoseksualnych. Niepokojąca jest natomiast tendencja, podobnie jak w innych krajach uprzemysłowionych, dominacji drogi seksualnej wśród nowych zakażeń HIV. Dochodzi do nich przede wszystkim podczas kontaktów heteroseksualnych, a od kilku lat ponownie drogą kontaktów homoseksualnych. Na zakażenie najbardziej narażone są osoby młode w wieku 15–30 lat, kobiety i MSM. Przyczyną takiego trendu jest zbyt rzadkie stosowanie prezerwatyw, co potwierdza również wzrastająca na świecie prevalencja zakażeń krętkiem kiły.

4.1.1. Czekać na prośbę pacjenta czy zachęcać do wykonania badania w kierunku zakażenia HIV?

WHO (odmiennie od CDC) zasadniczo wspiera testowanie i poradnictwo wykonywane z inicjatywy pacjentów. Stanowisko to jest podyktowane obawą przed stygmatyzacją osób zakażonych w wielu rejonach świata. Analiza polskich realiów oraz liczby testów anty-HIV wykonywanych w prywatnych laboratoriach wskazuje jednak na ogromne zapotrzebowanie na takie badania.

Jeśli więc oferta badań w kierunku zakażenia HIV ma spotkać się z pozytywną reakcją pacjentów i skutecznie wpisać w działania profilaktyczne, musi spełnić kilka warunków brzegowych, definiowanych przez samych zainteresowanych: możliwość wykonania badania anonimowo, nie oceniająca postawa osoby zlecającej badanie i osób współpracujących, a także szybkie uzyskanie wyniku. Różnorodność charakterów pacjentów nierzadko stawia znacznie większe wymagania, natomiast niespełnienie wspomnianych warunków brzegowych całkowicie zniechęca potencjalnych pacjentów.

Z drugiej jednak strony zmieniająca się sytuacja epidemiologiczna oraz ciągle utrzymujący się brak wiedzy na temat dróg zakażenia i możliwości terapii HIV wydaje się nakazywać oferowanie badania anty-HIV wraz z poradnictwem wszystkim osobom, u których mogło dojść do zakażenia. Próby wprowadzenia takiej metodologii pracy spotkały się w wielu krajach z pozytywnym oddźwiękiem, zwłaszcza wśród kobiet w ciąży, które stanowią obecnie grupę, w której – ze względu na dostępność wysoce skutecznej profilaktyki transmisji wertykalnej – należy bezwzględnie zalecać wykonanie badania w kierunku zakażenia HIV.

Z opracowań CDC wynika ponadto, że rutynowe wykonywanie badań w kierunku zakażenia HIV jest opłacalne z finansowego punktu widzenia w krajach, w których odsetek nie wykrytych zakażeń HIV przekracza 0,1%. Oficjalnie od początku epidemii w Polsce wykryto ponad 11 000 osób zakażonych HIV, liczba ta

jest natomiast niedoszacowana około 3-krotnie. Przykładowo więc w przypadku niewykrycia 20 000 osób zakażonych HIV odsetek niedoszacowanych zakażeń w Polsce wynosić będzie około 0,052%, zaś w przypadku niewykrycia 30 000 osób – powyżej 0,078%. W obu sytuacjach nie dochodzi więc do przekroczenia progu 0,1%, jednak w niektórych rejonach kraju lub w niektórych środowiskach odsetek ten może być znacznie większy i opłacalne będzie wówczas proponowanie wykonania badań przesiewowych wszystkim osobom zgłaszającym się do lekarza. Analizując historię epidemiologii zakażeń HIV stanowisko CDC wydaje się być bliższe realiom krajów rozwiniętych, gdyż przy braku szybkich działań w zakresie edukacji i profilaktyki (promocja stosowania prezerwatyw podczas kontaktów z osobami o nieznanym statusie serologicznym) w niedługim czasie może dojść do zmian podobnych do amerykańskich.

Problemem pozostaje oczywiście źródło finansowania, zagadnienie to wykracza jednak poza ramy tego opracowania. W przypadku trudności merytorycznych lub organizacyjnych można oczywiście skorzystać z oferty profesjonalnych Punktów Konsultacyjno-Diagnostycznych, gdzie pacjenci mogą wykonać badanie bezpłatnie i anonimowo. Listę takich punktów zamieszczono na końcu publikacji.

4.2. Komu zatem oferować badanie anty-HIV?

Niewątpliwie badanie w kierunku zakażenia HIV należy proponować w następujących przypadkach:

- kontakt seksualny bez prezerwatywy z partnerami o nieznanym statusie serologicznym,
- częste zmiany partnerów seksualnych,
- świadczenie usług seksualnych,
- nadużywanie alkoholu lub innych środków psychoaktywnych, jeśli ich spożycie wiąże się z ryzykownymi zachowaniami seksualnymi lub z korzystaniem ze wspólnych przyrządów do wciągania narkotyków, jak choćby słomek lub banknotów,
- dożylnie stosowanie narkotyków (korzystanie ze wspólnych igieł i strzykawek lub wstrzykiwanie nieprzeżetowanego „kompotu” nieznanego pochodzenia, który może być zanieczyszczony krwią),
- osobom z innymi zakażeniami przenoszonymi drogą płciową,
- kobietom w ciąży (wszystkim bez wyjątku).

Niezależnie od wspomnianych na wstępie różnic między WHO i CDC obie instytucje podkreślają konieczność uzyskania zgody od pacjenta na wykonanie badania, co więcej, zgody świadomej, a więc po uzyskaniu niezbędnych informacji. Odmienne postępowanie jest nieetyczne i niezgodne z prawem.

Sposób zaproponowania wykonania badania w znacznym stopniu będzie zależał od stopnia znajomości pacjenta i jego poziomu intelektualnego. Na pewno nie należy ukrywać podejrzeń zakażenia HIV, jeśli takie wynika na przykład z obserwowanych objawów, wiedzy na temat dożylnego przyjmowania narkotyków lub życia seksualnego pacjenta (wskazaniem powinno być także współżycie bez pre-

zerwatywy ze stałym partnerem bez wykonania badania w kierunku zakażenia HIV). Natomiast natychmiast po zaproponowaniu badania należy wyjaśnić dlaczego je proponujemy i ocenić ryzyko zakażenia.

Poniżej przedstawiono pełny schemat rozmowy z pacjentem. Nie zawsze istnieje konieczność poruszania wszystkich zagadnień, jednak na pewno należy przeanalizować tematy podstawowe, a także zagadnienia interesujące i niepokojącego pacjenta. Warto pamiętać, że postawa doradcy i konsultanta, a nie nauczyciela, ułatwia pacjentom nawiązanie kontaktu i zbudowanie zaufania. Należy przekazywać jedynie podstawową wiedzę niezbędną do zrozumienia wyników badania, natomiast pozostała część rozmowy powinna opierać się na redukcji napięcia (lub jego urealnieniu) w zależności od potrzeb konkretnego pacjenta, a także negocjacji sposobów redukcji ryzyka w przyszłości.

4.3. Poradnictwo

Ponad 20 lat doświadczenia osób zlecających badania w kierunku zakażenia HIV zaowocowało stworzeniem międzynarodowych standardów dotyczących sposobu przeprowadzenia badania i niezbędnego poradnictwa przed- i potestowego (okołotestowego). Poza obowiązkiem połączenia każdego badania anty-HIV z poradnictwem podkreśla się również obowiązek doprowadzenia procedury testowej do końca, czyli uzyskania ujemnego wyniku testu przesiewowego, a w przypadku wyniku wątpliwego lub dodatniego – uzyskania wyniku testu potwierdzenia. Zalecenia takie obowiązują również w Polsce.

4.3.1. Cele poradnictwa

GPA (Światowy Program na rzecz Walki z AIDS) definiuje poradnictwo z zakresu diagnostyki HIV/AIDS jako „poufną rozmowę między klientem i doradcą, mającą na celu zmniejszenie stresu oraz pomoc w podjęciu przez klienta osobistych decyzji związanych z HIV/AIDS. Tematem rozmowy jest także ocena osobistego ryzyka zakażenia oraz omówienie bezpiecznych zachowań, które pozwolą zapobiec zakażeniu”.

Podstawowym celem poradnictwa przed testem jest zatem przeprowadzenie, choćby w minimalnym zakresie, interwencji kryzysowej. Wykonanie badania wiąże się bowiem prawie zawsze z ogromnym stresem, porównywanym przez psychologów z sytuacją kryzysową. Lęk przed zakażeniem HIV jest wzmacniany przez stygmatyzację społeczną niektórych zachowań seksualnych (np. kontakty seksualne między mężczyznami lub seks analny kobiet), brak rzetelnej wiedzy na temat przebiegu zakażenia HIV i odległego rokowania dla osób zakażonych (często obiegowe informacje lub zdobyte w internecie wręcz umacniają błędne opinie i sądy), poczucie zagubienia i osamotnienia, a także częste wyrzuty sumienia związane ze zdradą lub gwałtem i obawą przed rozmową z partnerem lub partnerką. Dlatego niezbędne jest stworzenie przyjaznego środowiska, w którym przeprowadzana będzie rozmowa, a także poświęcenie odpowiedniej dla pacjenta ilości czasu.

Napięcie można zredukować już od samego początku przybierając postawę otwartą i witając się z pacjentem w drzwiach. Często niezwykle skuteczne okazuje się podanie ręki na przywitaniu. W polskiej codzienności taki sposób pracy w przychodni lub w szpitalu jest często niemożliwy do osiągnięcia, dlatego należy dążyć do stworzenia jak najbardziej przyjaznej atmosfery i unikać tworzenia sztucznych barier. Dobrym sposobem bywa zadanie, wydawałoby się oczywistego, pytania: „W czym mogę pomóc?”. Rozpoczęcie rozmowy w ten sposób daje pacjentowi sygnał, że chcemy mu pomóc, a jednocześnie uzyskujemy pierwszą deklarację chęci wykonania badania w kierunku zakażenia HIV albo dowiadujemy się, że chciał tylko porozmawiać.

4.3.2. Rozmowa przed testem

Prowadzenie notatek, oczywiście z pełnym wglądem ze strony pacjenta i za jego zgodą, ułatwia prowadzenie rozmowy po teście. Jeśli pacjent będzie obawiał się ewentualnego śladu w dokumentacji medycznej, możemy prowadzić notatki na osobnych anonimowych kartach zbieranych tylko dla potrzeb poradnictwa. Anonimowość badania jak i poradnictwa można zapewnić stosując metodę oznaczania dokumentacji i próbek krwi hasłem lub niepowtarzalnym numerem. Na skierowaniu do badania umieszczamy wówczas jedynie inicjały lub hasło, wiek pacjenta lub datę urodzenia, płeć, województwo zamieszkania i fakt zamieszkania w mieście lub na wsi.

4.3.2.1. Ustalenie przyczyny badania

Rozmowę rozpoczynamy od pytania, czy badanie wykonywane jest po raz pierwszy, a jeśli było już wykonywane wcześniej, to kiedy, z jakiego powodu i jaki był wynik. Często będą zgłaszać się pacjenci, którzy wykonali prywatnie badanie przesiewowe i nie potrafią zrozumieć uzyskanego wyniku dodatniego lub wątpliwego, nie wiedząc czy są zakażeni i co robić dalej.

Pacjenci zgłaszający się regularnie co 3 lub 6 miesięcy w celu powtórzenia badania mogą być bardziej narażeni na zakażenie, gdyż częściej niż pozostali podejmują ryzykowne zachowania. Wymagają szczególnej interwencji oraz ewentualnej próby negocjacji sposobu zmiany zachowań, nawet minimalnego, zmniejszającego jednak ryzyko zakażenia. Pacjenci są często nieświadomi przyczyn swoich zachowań i lekarz może okazać się jedyną osobą, która poruszy tą kwestię. Najlepszym czasem na przeprowadzenie negocjacji w sprawie akceptowalnych sposobów redukcji ryzyka jest rozmowa po teście, jeśli uzyskany wynik jest ujemny.

4.3.2.2. Analiza zachowań pacjenta i ocena ryzyka

Szacowanie ryzyka bywa niekiedy najistotniejszą częścią rozmowy, gdyż może okazać się, że ryzyko było minimalne lub nieobecne (np. w przypadku prawidłowo-

wego użycia prezerwatywy lub podczas całowania), co natychmiast uspokoi pacjenta i zmieni motywację do wykonania badania. Należy jednak pamiętać, aby w takiej sytuacji zbyt pochopnie nie zniechęcać pacjenta do badania, gdyż nie zawsze uzyskane informacje będą pełne. Należy przyjąć postawę zachęcającą, chyba że nie ma ku temu jakichkolwiek wskazań (np. brak kontaktów seksualnych, pozostawanie w monogamicznym związku, w którym obydwójce partnerów wykonano badanie w kierunku zakażenia HIV i inne). Prowadzenie tego etapu rozmowy z wyczuciem i taktem nabywanym wraz z doświadczeniem pozwala uzyskać bardzo szczegółowe informacje od pacjenta i ustalić rzeczywiste ryzyko zakażenia. Należy poruszyć kwestię rodzajów kontaktów seksualnych (oralne, waginalne, analne), częstość stosowania prezerwatywy, liczbę partnerów w ciągu ostatnich 12 miesięcy, a także przypadki stosowania narkotyków, zwłaszcza dożylnych. Podczas tej fazy rozmowy należy szczegółowo przeanalizować ryzyko każdego zachowania i okoliczności zwiększające lub zmniejszające ryzyko zakażenia (pęknięcie/przeterminowanie prezerwatywy, inne zakażenia przenoszone drogą płciową, kontakt z wytryskiem lub bez, przegotowanie „kompotu”, odkażenie igły i strzykawki środkiem zawierającym związki chloru itp.). W przypadku wątpliwości lub trudności w ustaleniu względnego ryzyka poszczególnych zachowań zalecana jest konsultacja z lekarzami chorób zakaźnych, pracownikami Punktów Konsultacyjno-Diagnostycznych, Krajowym Centrum ds. AIDS lub innymi organizacjami. Dokładna analiza wykracza bowiem poza ramy tego rozdziału.

Ekspozycja seksualna

W tabeli 4.1 zamieszczono szacunkowe ryzyko zakażenia HIV w zależności od rodzaju ekspozycji. Warto znać te wartości na wypadek konkretnego pytania, nie zaleca się jednak wykorzystywania ich do uspokojenia pacjenta. Wartości te są jedynie szacunkowe i nie odnoszą się do konkretnej sytuacji. Poza tym wiele osób ma trudności ze zrozumieniem pojęcia „procent”, co może prowadzić do nieporozumień.

Tabela 4.1. Szacunkowe ryzyko transmisji HIV podczas kontaktu z osobą zakażoną; kontakt seksualny dotyczy kontaktu bez prezerwatywy	
Rodzaj ekspozycji	Ryzyko transmisji HIV na jedną ekspozycję
Przypadkowe skaleczenie igłą	0,2–0,4%
Ekspozycja na śluzówki	0,1%
Receptywny seks oralny	0% do 0,04%
Insertywny seks waginalny	≤ 0,1%
Insertywny seks analny	≤ 0,1%
Receptywny seks waginalny	0,1–0,15%
Receptywny seks analny	≤ 0,5%
Używanie pożyczonych igieł przez narkomanów	0,7%
Transfuzja zakażonej krwi	90–100%

Pacjenci są również często przekonani, że zawsze podczas pojedynczego kontaktu seksualnego z osobą zakażoną HIV dochodzi do przeniesienia zakażenia. Należy podkreślić, że rzeczywiście można zarazić się podczas pierwszego kontaktu

seksualnego bez prezerwatywy lub pierwszego użycia pożyczonej igły, jednak do zakażenia może dojść dopiero za drugim lub piątym razem albo przez wiele lat może do niego nie dojść. Świadomość braku bezwzględności zakażenia przyczynia się do znacznego spadku napięcia. Z tego również powodu otrzymany wynik odnosi się wyłącznie do konkretnego pacjenta, a wyciąganie wniosków w stosunku do innych osób jest nieuprawnione. Należy to jednoznacznie zaakcentować.

Oczywiście rozmowa nie polega wyłącznie na zmniejszeniu napięcia, ale niekiedy na jego urealnieniu. Stereotypy i niewiarygodne źródła mogą nasilać obawy i zadaniem lekarza jest przedstawienie ich w prawidłowej perspektywie. Jeśli oceniamy, że ryzyko ekspozycji było znaczne, a pacjent je bagatelizuje, należy jasno podkreślić, że prawdopodobieństwo zakażenia w danej sytuacji istnieje, choć wcale nie oznacza, że w konkretnym przypadku doszło do zakażenia HIV. Należy operować faktami i unikać okoliczników i wyrazów nacechowanych emocjonalnie lub ocennie (np. niestety wynik jest dodatni, pech itp.).

Ekspozycja związana ze stosowaniem narkotyków

Jeśli pacjent przyjmuje bądź przyjmował dożylnie narkotyki, należy ustalić, czy używał własnych igieł i strzykawek, czy wymieniał się nimi, a także, jeśli stosował tzw. kompot, czy przygotowywał go sam. Jeśli „kompot” był kupowany, istotna może być informacja, czy zawsze był przegotowywany przed wstrzyknięciem, podczas gotowania dochodzi bowiem do inaktywacji HIV. Gotowanie pozostaje natomiast bez wpływu na wirusy HBV i HCV.

Warto również pamiętać o małym, ale realnym ryzyku zakażenia podczas stosowania wspólnych przyrządów do wziewnego przyjmowania narkotyków. Krew obecna na ostrych końcach takich narzędzi może być przyczyną zakażenia.

Warto pamiętać, że osoby uzależnione od narkotyków, również pacjenci programów substytucji np. metadonowej, mają kontakty seksualne, podczas których także może dochodzić do przeniesienia zakażenia HIV. Należy więc prowadzić jak najszersze poradnictwo, uwzględniając wszystkie możliwe drogi zakażenia. W przypadku osób stosujących środki psychotropowe nie można zatem zapominać o rozmowie o prezerwatywach.

4.3.2.3. Odpowiedzi na pytania pacjenta

Napięcie wzbudzać może wiele aspektów błędnie postrzeganego życia osoby zakażonej, od ryzyka przeniesienia zakażenia HIV na współmieszkańców, dzieci i współpracowników, przez możliwość kontynuowania kontaktów seksualnych, ryzyko utraty pracy i izolacji społecznej, aż po trwałość związków i możliwość urodzenia niezakażonych dzieci. Na tym etapie należy odnieść się do wyrażanych przez pacjenta obaw lub zapytać o nie wprost. Istotne jest ponadto ustalenie wyobrażeń pacjenta na temat życia osoby zakażonej. Odpowiedzi na pytania powinny być jak najbardziej rzetelne. Zawsze należy akcentować brak ryzyka zakażenia HIV w warunkach domowych oraz zawodowych, poza sytuacją kontaktu świeżej krwi,

nasienia, śluzu pochwowego lub płynu owodniowego ze świeżą raną lub błonami śluzowymi. Natomiast bezwzględnie należy poinformować aktualnego partnera seksualnego o zakażeniu. Stosowanie prezerwatywy pozwala na bezpieczne kontynuowanie kontaktów seksualnych, gdyż prezerwatywa, jeśli nie pęknie, nie jest przedterminowana i nie zostaną użyte środki nawilżające na bazie tłuszczów, stanowi 100% zabezpieczenie(!). Przez nieuszkodzoną prezerwatywę wirus HIV nie przenika (wirusy HBV, HCV i inne również nie przenikają – podobnie jak nie przenikają znacznie od nich mniejsze cząstki wody). Jako że znane są drogi przenoszenia zakażenia HIV i jest to wirus bardzo wrażliwy na czynniki środowiska, a w zakładach opieki medycznej stosowana jest profilaktyka barierowa, nie ma konieczności informowania ani pracodawcy, ani domowników, ani fryzjerów, ani lekarzy, ani stomatologów o fakcie bycia osobą zakażoną. Możliwe jest także posiadanie dzieci, gdyż istnieją proste i tanie sposoby oczyszczania nasienia z HIV przez wirowanie i wykonanie sztucznej inseminacji partnerki (w przypadku zakażonego mężczyzny), a także profilaktyka okołoporodowa w przypadku zakażonej kobiety. Jeśli profilaktyka będzie prowadzona prawidłowo pod nadzorem specjalisty chorób zakaźnych, prawdopodobieństwo zakażenia dziecka spada do 0,8–2% (z ponad 50% w sytuacji jej niestosowania).

Jeśli podczas rozmowy wystąpi problem pracy w służbach mundurowych, warto pamiętać o wewnętrznych przepisach w takich instytucjach, które nierzadko nakazują wykonać badanie anty-HIV przed przyjęciem do pracy lub w ramach badań okresowych. Jest to nie tylko niejako wymuszenie na przyszłym pracowniku zgody na badanie, ale również zmuszenie do ujawnienia wyniku! Przepisy wewnętrzne służb mundurowych są aktem prawnym niższego rzędu w stosunku do ustaw i rozporządzeń, jednak niewiele udało się zmienić w tym zakresie. Warto podkreślić, że takie postępowanie jest nieetyczne.

4.3.2.4. Przygotowanie na wynik dodatni

Każdy pacjent, u którego mogło dojść do zakażenia HIV, powinien zostać przygotowany do odbioru wyniku dodatniego. Dobrym sposobem rozpoczęcia rozmowy na ten temat jest pytanie: „Czy myślał Pan/Pani co w sytuacji, jeśli okaże się, że jest Pan/Pani zakażony/a?”. Pacjenci często próbują uciec od pytania odpowiadając, że na to będzie jeszcze czas, bo nie sądzą, że będą zakażeni lub że zbyt duży lęk powstrzymał ich od analizowania tego zagadnienia. W takich sytuacjach należy spróbować wciągnąć pacjenta w rozmowę na temat życia osoby zakażonej HIV: Czym różni się ono od życia osoby niezakażonej HIV? Jakie jest odległe rokowanie? Rozmowę tą musimy przeprowadzić przed testem, bowiem po wydaniu wyniku dodatniego pacjentowi są najczęściej w tak dużym stresie, że nie docierają do nich jakiegokolwiek informacje. Z drugiej strony informacje o rokowaniu i codziennym życiu osób zakażonych HIV stają się często kolejnym sposobem zmniejszenia napięcia i lęku. Życie osób zakażonych HIV nie różni się praktycznie niczym od życia osób niezakażonych, a odległe rokowanie w przypadku prawidłowego przyjmowania leków antyretrowirusowych – dobre.

4.3.2.5. Czas ostatniego narażenia, procedura wykonania badania i współpraca z laboratorium

Ustalenie czasu ostatniego narażenia na zakażenie HIV jest niezmiernie istotne z punktu widzenia prawidłowej interpretacji wyniku. Wynik ujemny jest wiarygodny w 100% dopiero po upływie pełnych 3 miesięcy od ostatniej ekspozycji. Pacjentowi należy uświadomić konieczność powtórzenia badania, jeśli nie upłynął jeszcze wymagany okres, a do czasu 100% wykluczenia zakażenia HIV zalecić unikanie sytuacji, w których może dojść do zakażenia jego samego/jej samej lub innych osób. W zależności od stosowanego testu (trzeciej lub tzw. czwartej generacji – HIV DUO: wykrywa zarówno przeciwciała anty-HIV-1/2 jak i antygen p24 HIV-1) można spodziewać się dość wiarygodnego wyniku już po 6–8 tygodniach w przypadku testu HIV DUO, zawsze jednak ujemny wynik należy powtórzyć po upływie pełnych 3 miesięcy.

W zależności od umowy z laboratorium wykonującym badania należy poinformować pacjenta o dacie odbioru wyniku, a także o możliwości uzyskania wyniku fałszywie dodatniego (w razie konieczności warto wyjaśnić, w jakich sytuacjach może to mieć miejsce: przetoczenia krwi, szczepienia, choroby autoimmunologiczne, kiła, ciężkie zakażenia bakteryjne, bez uchwytej przyczyny). Laboratorium po uzyskaniu dodatniego lub wątpliwego wyniku testu przesiewowego powinno automatycznie powtórzyć badanie, a jeśli wynik powtórzy się ponownie, wykonać test potwierdzenia. Dopiero wynik testu potwierdzenia jest ostatecznym wynikiem badania. Należy ustalić z laboratorium, ile czasu potrzebuje na wykonanie pełnej procedury i przedstawić wszystkie możliwości pacjentowi, aby nie wywołać paniki w nieprzewidzianej sytuacji.

Ponadto należy ustalić, czy pacjent chce wykonać badanie anonimowo czy z pełnymi danymi osobowymi, gdyż jest to jedyny moment, kiedy badanie można utajnić. Po otrzymaniu wyniku dane przesyłane są do Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych, a z nich do Państwowego Zakładu Higieny i nie można ich już uczynić anonimowymi.

Warto również spytać, szczególnie jeśli u pacjenta występuje duże napięcie, co będzie robił w oczekiwaniu na wynik i czy ma osoby, które udzielą mu wsparcia psychicznego i emocjonalnego (przyjaciele, rodzina itp.). Jeżeli to możliwe, należy podać dane instytucji, które mogą udzielić takiej pomocy (stowarzyszenia osób żyjących z HIV, telefony zaufania itp.).

4.3.3. Rozmowa po teście

Wynik należy wydać natychmiast bez zbędnych opóźnień! Zawsze należy przeprowadzić weryfikację wszystkich posiadanych danych, aby nie doszło do pomyłkowego wydania wyniku innej osoby. Razem z pacjentem należy upewnić się co do zgodności numeru badania, ewentualnie imienia i nazwiska lub inicjałów.

4.3.3.1. Wynik ujemny

W tym przypadku należy upewnić się, czy rzeczywiście w ciągu ostatnich 3 miesięcy nie mogło dojść do zakażenia i jeśli odpowiedź nadal jest pozytywna, można potwierdzić 100% wiarygodność badania. Zawsze warto podkreślić, że wynik ujemny potwierdza brak zakażenia 3 miesiące temu i wstecz, aby w razie niepełnej szczerości ze strony pacjenta sam mógł wyciągnąć prawidłowe wnioski. Jeśli w ciągu ostatnich 3 miesięcy mogło jednak dojść do zakażenia, badanie należy powtórzyć po upływie pełnych 3 miesięcy od ostatniej takiej sytuacji.

Inne pytania i wątpliwości pacjenta

Należy wyjaśnić wszystkie dodatkowe kwestie niepokojące pacjenta. Jedną z najistotniejszych części rozmowy w przypadku wyniku ujemnego są NEGOCJACJE na temat rezygnacji z ryzykownych zachowań lub redukcji ryzyka, jeśli jest to możliwe. Negocjacje polegają na próbie znalezienia metody najbardziej odpowiadającej pacjentowi, nie najlepszej z naszego punktu widzenia. Możliwych jest kilka scenariuszy:

- Jednorazowa sytuacja, pęknięcie prezerwatywy, zbyt dużo wypitego alkoholu: sytuacja tak naprawdę nie wymaga szczególnej interwencji, jeśli pacjent w wiarygodny sposób opisuje ją jako „wypadek”.
- Pacjent podejmujący ryzykowne zachowania, obawiający się zakażenia HIV, jednak nie potrafiący zmienić swojego sposobu działania: straszenie zakażeniem nie przynosi korzyści; pacjent najprawdopodobniej nie rozumie, co nim powoduje i warto dokładnie ustalić okoliczności, w których dochodzi do podejmowania ryzyka – zwykle dość łatwo udaje się ustalić satysfakcjonujące rozwiązanie i motywację dla jego stosowania.
- Pacjent podejmujący ryzykowne zachowania, nie wyrażający chęci do zmiany zachowań, stanowi najtrudniejszą sytuację do negocjacji. Mimo wszystko można spróbować odnaleźć istotne cele w życiu pacjenta, które staną się trudne lub niemożliwe do realizacji, jeśli dojdzie do zakażenia. Zbudowanie porozumienia i zaufania, nawet jeśli nie doprowadzi do natychmiastowych zmian, stworzy gotowość na zmiany w przyszłości. Niekiedy możliwe będzie wynegocjowanie nawet minimalnych zmian w zachowaniu, które jednak w znacznym stopniu zmniejszą ryzyko zakażenia, np. „Jeśli jesteś zmęczony i czujesz, że za dużo wypiełeś/wypiłaś alkoholu – idź do domu. Nie czekaj w klubie aż stracisz nad sobą kontrolę”.

Na zakończenie warto poinformować o ryzyku zakażenia innymi patogenami (HBV, HCV, kiła, rzeżączka...) i możliwości wykonania odpowiednich badań.

4.3.3.2. Wynik dodatni

Czas na ciszę

Gdy pacjent da nam znać, że jest gotowy, należy zapytać o rodzaj pomocy, jakiej możemy mu udzielić, a także wyjaśnić wszelkie wątpliwości: „Jak mogę pomóc? Czy jest coś, o co chciałby Pan/Pani zapytać?”.

Po wyjaśnieniu wątpliwości pacjenta należy powtórzyć podstawowe informacje, wspomniane już podczas rozmowy przed testem: różnica między HIV a AIDS, dostępność i organizacja leczenia, jego wysoka skuteczność i dobre odległe rokowanie, a także aspekty codziennego życia osoby zakażonej HIV. Informacje te mogą zostać zignorowane z powodu dużego napięcia pacjenta, niemniej jednak warto je przypomnieć, zawsze w sposób taktowny i bez bagatelizowania zagrożeń. Pacjent oczekuje bowiem rzetelnej informacji.

Stres związany z wykryciem zakażenia HIV staje się często źródłem obaw o możliwość zakażenia osób z najbliższego otoczenia. W takich sytuacjach pomocne bywa przypomnienie dróg zakażenia HIV i wymienienie zakaźnych płynów: krew, śluz pochwoy, nasienie i płyn owodniowy – pozostałe płyny, jeśli nie zawierają krwi, są niezakaźne. Warto również podkreślić bardzo nieliczne codzienne środki ostrożności (poza prezerwatywą w przypadku kontaktów seksualnych), np. „Musi Pan/Pani zachowywać szczególną ostrożność jedynie w przypadku maszyny do golenia i szczoteczki do zębów tak, aby bezpośrednio po ich użyciu nikt przypadkowy nie mógł użyć ich ponownie”.

Poza wsparciem psychologicznym, osoba za świeżo wykrytym zakażeniem potrzebuje informacji na temat dalszych losów medycznych i spraw organizacyjnych: Gdzie i do kogo ma się zgłosić? Kiedy? Czy ze skierowaniem? (skierowanie nie jest wymagane). Czy musi się rejestrować? Warto mieć zebrane dokładne informacje na te tematy i telefony kontaktowe z najbliższymi Poradniami Niedoborów Odporności (w większości miast wojewódzkich taka poradnia powinna działać).

Pacjenci obawiają się także natychmiastowego rozpoczęcia przyjmowania leków, co dodatkowo nasila poczucie choroby i napiętnowania. U części osób poczucie to może utrzymywać się przez wiele lat. Warto zatem podkreślić, że stwierdzenie podczas wstępnych badań wysokiej liczby limfocytów CD4 („dużej odporności”) będzie jedynie wskazaniem do wykonania kolejnej kontroli za 6–12 miesięcy. Rozpoczęcie przyjmowania leków będzie konieczne dopiero wtedy, gdy podczas kolejnych badań stwierdzi się znaczny spadek liczby limfocytów CD4.

Ocena myśli destruktywnych

Jeśli stwierdzimy występowanie myśli destruktywnych, również autodestruktywnych, warto poświęcić pacjentowi więcej czasu i spróbować ustalić ich źródło, a jeżeli okaże się to niemożliwe, skierować do zaprzyjaźnionego psychologa lub psychiatry.

4.4. Podsumowanie

4.4.1. Cel poradnictwa (wg GPA)

1. Udzielenie emocjonalnego wsparcia w zakresie możliwości bycia osobą zakażoną HIV.
2. Pomoc w zakresie ustalenia najlepszego sposobu na pokonanie stresu.
3. Pomoc osobie zakażonej HIV w zakresie zaplanowania przyszłości emocjonalnej, medycznej i społecznej.

4. Omówienie bezpieczniejszych zachowań, które wyeliminują lub ograniczą ryzyko nabycia zakażenia HIV lub zakażenia innych osób.
5. Wychodzenie naprzeciw potrzebom pacjenta i unikanie wykładu dydaktycznego.
6. Pomoc pacjentowi w podjęciu pełnej odpowiedzialności za swoje czyny i uświadomienie wpływu, jakie mogą one wywierać na otoczenie i rodzinę

4.4.2. Rozmowa przed testem

Informacje od pacjenta:

1. Powód badania:
 - co wywołało niepokój?
 - czy jest to pierwszy test w kierunku HIV?
 - jeśli nie, to jakie były wyniki poprzedniego i czemu był wykonany?
 - czy pacjent ma pytania dotyczące samego testu i HIV/AIDS?
2. Zachowania pacjenta:
 - seksualne,
 - środki psychoaktywne i inne,
 - czas ostatniego narażenia.
3. Konsekwencje wyniku i przygotowanie na dodatni wynik:
 - za i przeciw badaniu,
 - co jeśli wynik będzie dodatni (komu powie, jakie ma wsparcie, jakie zmiany nastąpią w jego życiu)?
4. Co będzie robił w oczekiwaniu na wynik?

Informacje dla pacjenta:

1. Procedura testowania:
 - logika badania,
 - interpretacja wyniku,
 - kiedy będzie wynik (informacja o wynikach fałszywie dodatnich testów przesiewowych).
2. HIV a AIDS.
3. Okienko serologiczne (niezbędny okres przynajmniej 3 miesięcy od ostatniej potencjalnie zakaźnej ekspozycji).
4. Drogi zakażenia i jak NIE można się zakazić (jak żyje się z osobą zakażoną).
5. Profilaktyka zakażeń drogą seksualną i dożylną (bezpieczniejsze zachowania według pacjenta – co jest przyczyną podjęcia ryzyka, czy jest świadome?).
6. Opcje terapeutyczne dla osób zakażonych HIV; prawa i obowiązki.
7. Możliwość uzyskania pomocy w różnych organizacjach i instytucjach.

4.4.3. Rozmowa po teście

Wynik ujemny:

1. Sprawdzenie kompletności wszystkich informacji dotyczących pacjenta.
2. Wiarygodność wyniku do sytuacji sprzed 3 miesięcy (!)

3. Czy w międzyczasie coś jednak się nie wydarzyło?
4. Jak można uniknąć sytuacji ryzykownych w przyszłości – negocjacje z pacjentem.
5. Powtórzenie zasad bezpieczniejszego seksu i zmniejszenia ryzyka stosowania narkotyków.
6. Inne pytania i wątpliwości pacjenta.
7. Informacja o możliwości zakażenia również HBV, HCV, kiłą, rzeżączką i innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową lub krwionośną.

Wynik dodatni:

1. Od razu wydaj wynik.
2. Weryfikacja danych dotyczących pacjenta.
3. Pacjent powinien mieć czas na przyzwyczajenie się do informacji.
4. Jakie pacjent ma potrzeby i pytania?
5. Różnica między HIV a AIDS, możliwości terapeutyczne i prognoza, co zmieni się w życiu pacjenta.
6. Jakie pytania ma pacjent?
7. Obowiązki osoby zakażonej i prawa, w tym poinformowanie partnera/partnerów seksualnych.
8. Skierowanie pacjenta do Poradni Niedoborów Odpornościowych, najlepiej na piśmie.
9. Ocena myśli destruktywnych i możliwa pomoc.

Uwaga. Podczas rozmowy nie ma konieczności poruszania wszystkich zagadnień. Podstawą postępowania jest „podażanie za potrzebami pacjenta” i zachowanie pełnej rzetelności, bezstronności i tolerancji tak, aby pacjent czuł, że może obdarzyć nas zaufaniem. Zebranie bowiem jak najdokładniejszych informacji pozwala ustalić prawdziwe ryzyko, na jakie narażony/a był pacjent, a w rezultacie przeprowadzić jak najbardziej rzetelne poradnictwo.

Piśmiennictwo

- Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents and pregnant women in health-care settings. *MMWR* 2006; 55: 1–17.
- Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in Health facilities. UNAIDS, WHO 2007
- Smith DK, Smith DK, Grohskopf LA, et al. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States. *MMWR* 2005; 54: 1–20

Rozdział 5

Praktyczne aspekty diagnostyki zakażenia HIV/AIDS

Małgorzata Zalewska, Brygida Knysz, Bartosz Szetela

5.1. Wstęp

Znajomość przebiegu zakażenia HIV ma istotne znaczenie w przeprowadzeniu właściwej diagnostyki, czyli wyborze testów i interpretacji wyników badań laboratoryjnych.

Należy pamiętać, że potwierdzenie zakażenia nie jest możliwe na początku ostrej fazy – tuż po ekspozycji na HIV, a więc podczas okresu inkubacji trwającego co najmniej 7 dni.

Dopiero po tym czasie w krwi obwodowej pojawiają się cząstki wirusowe, co umożliwia wykrycie HIV RNA oraz wolnego białka p24. Prowirusowy DNA obecny jest w zakażonych komórkach. Obserwuje się także spadek liczby limfocytów T CD4⁺.

Przeciwciała anti-HIV można stwierdzić dopiero w okresie serokonwersji, zwykle po upływie od 3 do 12 tygodni od zakażenia. Tylko w nielicznych przypadkach serokonwersja występuje w późniejszym czasie. W tej fazie zakażenia następuje gwałtowne obniżenie liczby cząstek HIV i w związku z tym także stężenia HIV RNA. U większości pacjentów dochodzi do względnej stabilizacji wartości wirerii, utrzymującej się następnie na podobnym poziomie w czasie bezobjawowej fazy zakażenia, która trwa wiele lat (średnio 10 lat). Po przejściowym wzroście liczby limfocytów T CD4⁺ w okresie serokonwersji, w fazie bezobjawowej obserwuje się ich powolny spadek, a białko p24 występuje głównie w kompleksach immunologicznych. Objawową fazę zakażenia charakteryzuje niska liczba limfocytów T CD4⁺, wzrost stężenia HIV RNA, ponowne pojawienie się wolnego antygeny p24, a w jej końcowym etapie anti-HIV mogą być niewykrywalne.

Obecnie dysponujemy wieloma metodami, które umożliwiają rozpoznanie zakażenia HIV przez wykrycie białek wirusowych, przeciwciał anti-HIV, wirusowego RNA i DNA.

Badania te mogą być wykonywane w krwi obwodowej, innych płynach ustrojowych, komórkach, tkankach oraz hodowlach komórkowych.

Nadal jednak podstawowym narzędziem w diagnostyce zakażenia są testy immunoenzymatyczne wykonywane w surowicy lub osoczu krwi, za pomocą których można stwierdzić obecność specyficznych przeciwciał anti-HIV lub jednocześnie przeciwciał anti-HIV oraz białek wirusowych (p24). Pozostałe metody znajdują zastosowanie w trudnych diagnostycznie przypadkach, np. w czasie trwania „okien-

ka serologicznego”, po uzyskaniu nierozstrzygniętych wyników w rutynowych testach serologicznych, u pacjentów z agammaglobulinemią, a także w badaniach noworodków urodzonych przez matki HIV(+). Czułość diagnostyczna wymienionych testów jest różna i zależy od zastosowanej techniki oraz fazy zakażenia. Po pojawieniu się przeciwciała anti-HIV pozostają wykrywalne przez całe życie i ich obecność jest równoznaczna z zakażeniem. Jedynie u niezakażonych noworodków przeciwciała anti-HIV są biernie przenoszone przez łożysko. Wyjątki zdarzają się również w czasie ostatniego okresu zakażenia (AIDS), kiedy przy bardzo wysokiej replikacji wirusa białka HIV mogą wiązać powstające przeciwciała. Zjawisko to dotyczy głównie anti-p24.

5.2. Testy diagnostyczne

5.2.1. Testy immunoenzymatyczne (EIA)

Pierwszy test wykrywający przeciwciała anti-HIV został opracowany w 1985 r. przez zespół Roberta Gallo. Do chwili obecnej rutynową diagnostykę zakażenia HIV rozpoczyna się od wykonania serologicznego testu w technice EIA (enzyme immunoassay) lub ELISA (enzyme linked immunosorbent assay).

Wśród komercyjnie dostępnych testów tego typu można wyróżnić dwie podstawowe grupy:

- testy, które umożliwiają wykrycie obecności przeciwciał anti-HIV (w tym anti-HIV-1, anti-HIV-2 oraz anti-HIV-1 grupy O),
- testy, które umożliwiają wykrycie obecności przeciwciał anti-HIV i białka wirusowego (antygeny p24).

Materiałem do badań jest surowica lub osocze krwi. Czułość i swoistość testów immunoenzymatycznych jest wysoka i zależy od badanej populacji. Wyniki fałszywie ujemne występują rzadko (ok. 0,001% w populacji o niskim ryzyku zakażenia HIV). Częstość występowania wyników fałszywie dodatnich także jest niewielka i wynosi od 0,0004 do 0,0007%. Wyniki fałszywe mogą wynikać z laboratoryjnego błędu technicznego lub reakcji nieswoistych związanych z występowaniem w badanej próbie autoprzeciwciał, czynnika reumatoidalnego, kompleksów immunologicznych.

5.2.1.1. Testy EIA wykrywające przeciwciała anti-HIV

Obecnie stosowane są testy tzw. III generacji, w których przeciwciała wykrywane są w powstającym kompleksie: antygeny HIV – przeciwciała anti-HIV z badanej próby – antygeny HIV związane z enzymem (antigen sandwich). Reakcja zachodzi w fazie stałej (np. studzienki, płytki lub kuleczki polistyrenowe), na której unieruchomione są rekombinowane lub syntetyczne polipeptydy o antygenowości

HIV-1 i HIV-2. Detekcja dokonywana jest, w zależności od zastosowanego substratu, z wykorzystaniem metody kolorymetrycznej, a także fluoroscencyjnej lub chemiluminescencyjnej. Konstrukcja testów III generacji pozwala na wykrycie obecności przeciwciał anti-HIV klasy IgG oraz dodatkowo klasy IgM. Umożliwia to wcześniejsze stwierdzenie zakażenia i skraca czas trwania „okienka serologicznego”.

5.2.1.2. Testy EIA wykrywające przeciwciała anti-HIV i antygen HIV

Testy te umożliwiają wykrycie przeciwciał anti-HIV oraz dodatkowo białka wirusowego – antygeny p24 (testy tzw. IV generacji). W porównaniu z testami III generacji, ich czułość diagnostyczna jest wyższa ze względu na możliwość oznaczenia obecności antygeny p24 w okresie po inkubacji, a przed serokonwersją. Stwarza to szansę wcześniejszego stwierdzenia zakażenia, jeszcze przed pojawieniem się przeciwciał. Testy tego typu mogą być również bardzo pomocne w diagnozowaniu zakażenia w jego późnej, objawowej fazie (AIDS), kiedy wiramia jest bardzo wysoka, natomiast przeciwciała anti-HIV mogą być niewykrywalne w testach przesiewowych III generacji. Swoistość testów IV generacji jest nieco niższa, w porównaniu do III generacji, co w praktyce oznacza możliwość występowania większej liczby wyników fałszywie dodatnich.

Nowa wersja testów IV generacji pozwala na rozróżnienie reaktywności związanej z obecnością przeciwciał anti-HIV od tej pochodzącej od obecności antygeny p24.

5.2.2. Testy potwierdzające obecność przeciwciał anti-HIV

Testy te umożliwiają potwierdzenie obecności przeciwciał anti-HIV oraz określenie, przeciwko którym białkom HIV są one skierowane.

Popularną metodą potwierdzenia jest Western blot (WB). Wykrycie przeciwciał jest w niej możliwe dzięki inkubacji badanej surowicy lub osocza z nitrocellulozowym paskiem testowym, na który przeniesione zostały rozdzielone elektroforetycznie białka, uzyskane w wyniku lizy cząstek wirusa. Jeśli na pasku znajdują się białka HIV-1 (Western blot HIV-1), można przy jego wykorzystaniu potwierdzić obecność przeciwciał anti HIV-1, jeśli natomiast rozdzielone zostały białka HIV-2 (Western blot HIV-2) – test taki służy do potwierdzenia obecności przeciwciał anti HIV-2. Najczęściej wykonywane są testy Western blot HIV-1, które pozwalają na stwierdzenie obecności przeciwciał przeciwko następującym białkom HIV-1: rdzeniowym (p17, p24, p55), polimerazy (p51, p66) oraz otoczki (gp41, gp 120/160). Istnieją modyfikacje testów Western blot, gdzie na jednym pasku umieszczone są elektroforetycznie rozdzielone białka HIV-1 oraz syntetyczne i/lub rekombinowane białka HIV-2.

Podobną techniką jest LIA (line immunoassay). W tym przypadku na paskach znajdują się naniesione w formie wyraźnych pasm syntetyczne polipeptydy i re-

kombinowane białka HIV-1 i/lub HIV-2. Stosowane są również testy LIA, w których białka dobrano tak, aby możliwe było potwierdzenie obecności przeciwciał anty HIV-1, anty HIV-2, anty HIV-1 grupy O oraz dokonanie rozróżnienia między anty HIV-1 i anty HIV-2. Antygeny HIV-2 wykorzystywane w tej metodzie pochodzą z otoczki wirusa (gp36, gp105).

Bardzo ważna jest właściwa ocena wyników uzyskanych w testach potwierdzenia. Ostateczna interpretacja dokonywana jest w oparciu o ściśle określone zasady, opracowane przez upoważnione do tego instytucje (np. WHO, Paul Ehrlich Institute). W testach potwierdzenia można obserwować wyniki ujemne, dodatnie oraz nieokreślone. Wynik opisywany jest jako ujemny w przypadku braku reakcji z którymkolwiek z antygenów HIV. Obecność przeciwciał dla co najmniej 2 białek wirusowych, które są produktami genów *env* (białka otoczki) i/lub *gag* (białka rdzenia) oznacza wynik dodatni, przy czym niezbędnym kryterium jest tu stwierdzenie przeciwciał przeciwko białkom otoczki. Jeśli reakcja obserwowana na pasku nie spełnia zasad ustalonych dla rezultatów ujemnych i dodatnich – wynik uznaje się za nierozstrzygnięty.

Interpretacja wyników testów potwierdzenia może być trudna. Pomimo możliwości wystąpienia reakcji nieswoistych absolutnie nie można lekceważyć wyników nietypowych. Przykładowo, obecność przeciwciał anty-p24 jako jedynych może oznaczać wczesną fazę zakażenia, chociaż w większości przypadków jako pierwsze pojawiają się przeciwciała skierowane przeciwko antygenom otoczki. Należy pamiętać, że testy potwierdzenia umożliwiają wykrycie obecności przeciwciał anty-HIV w klasie IgG, dlatego ich czułość diagnostyczna może być niższa od czułości testów przesiewowych. Z tego powodu, szczególnie w początkowej fazie serokonwersji, dodatni wynik testu EIA nie zawsze może zostać zweryfikowany przy zastosowaniu metody Western blot.

Testy potwierdzenia (WB, LIA) nie powinny być wykonywane w diagnostyce zakażenia HIV jako pierwsze lub jedyne.

5.2.3. Testy wykrywające obecność antygeny p24

Obecność i stężenie białka p24 wirusa HIV mogą być oznaczane przy zastosowaniu metody immunoenzymatycznej. Pozwala ona na wykrycie wolnego antygeny p24 w surowicy krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym, nadsączu hodowli komórek jednojądrzastych krwi stymulowanych fitohemaglutyniną, a następnie II-2. W celu stwierdzenia obecności antygeny występującego w formie związanej, przed wykonaniem testu, należy przeprowadzić dysocjację kompleksów immunologicznych. Czulość analityczna metody określona jest na około 10 pg/ml. Oznaczanie obecności antygeny p24 może być przydatne w rozpoznawaniu wczesnych zakażeń HIV – w fazie przed serokonwersją oraz w diagnostyce dzieci urodzonych przez matki HIV(+).

5.2.4. Testy wykrywające obecność materiału genetycznego (HIV RNA i HIV DNA)

Wykrycie materiału genetycznego HIV jest wykorzystywane w rozpoznawaniu zakażenia pierwotnego (przed serokonwersją), zakażenia dzieci urodzonych przez matki HIV(+) oraz w rozstrzyganiu wątpliwości powstałych przy interpretacji wyników testów przesiewowych i potwierdzających. Obecność prowirusowego DNA (HIV DNA) może być oznaczana w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej. Obecnie jednak metoda ta właściwie nie jest stosowana, między innymi z powodu zbyt niskiej czułości diagnostycznej (wynik ujemny nie musi świadczyć o nieobecności zakażenia). Przeprowadzenie hodowli, a następnie oznaczenie obecności prowirusowego DNA w tak przygotowanych komórkach, znacznie podnosi czułość diagnostyczną testu i umożliwia jego wykorzystanie w wykrywaniu zakażenia u dzieci matek HIV(+). Z powodu długiego czasu trwania hodowli (2–4 tygodnie) technika ta nie znajduje jednak zastosowania w rozpoznawaniu zakażenia pierwotnego, które stwierdzone jest zazwyczaj na podstawie obecności HIV RNA (lub antygenu p24) przy braku przeciwciał anti-HIV.

Obecność materiału genetycznego HIV wykrywana jest na podstawie metody biologii molekularnej. Najczęściej stosowane są testy wykorzystujące technologie NAAT (nucleic acid amplification technologies) polegające na powieleniu wybranej – charakterystycznej dla HIV sekwencji materiału genetycznego. Do tej grupy należą następujące metody: PCR (polymerase chain reaction), NASBA (nucleic acid sequence-based amplification), TMA (transcription mediated amplification). Znacznie mniej popularna jest technologia rozgałęzionego DNA (bdDNA – branched DNA) polegająca na wzmocnieniu sygnału detekcyjnego. Wybrane sekwencje materiału genetycznego HIV łączą się ze swoistymi sondami oligonukleotydowymi, do których przyłączają się liczne rozgałęzione sondy wyznakowane enzymem. Dzięki temu uzyskuje się znaczne wzmocnienie sygnału po dodaniu substratu chemiluminescencyjnego.

Metodą, która jest najczęściej wykorzystywana do oznaczania obecności kwasów nukleinowych, jest PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy). Jej podstawą jest amplifikacja wybranego fragmentu genomu. Proces jest cykliczny, a każdy cykl składa się z trzech etapów przebiegających w różnych temperaturach:

- termiczna denaturacja dwuniciowego DNA i uzyskanie fragmentów jednoniciowych,
- przyłączenie primerów, czyli krótkich jednoniciowych oligonukleotydów do jednoniciowego DNA,
- synteza nici potomnej przez wydłużenie primerów na jednoniciowej matrycy DNA, przy udziale polimerazy odpornej na wysoką temperaturę.

Zazwyczaj przeprowadza się około 30 cykli i teoretycznie każde powtórzenie podwaja liczbę namnożonego fragmentu DNA. W praktyce wydajność procesu jest mniejsza, co jest spowodowane stopniowym obniżaniem aktywności polimerazy i hamowaniem reakcji przez powstający produkt. Przy wykrywaniu obecności HIV

RNA konieczne jest przeprowadzenie na wstępie reakcji odwrotnej transkrypcji, czyli przepisania wirusowego RNA na komplementarny DNA, a następnie amplifikacji. Wykrycie HIV DNA jest możliwe dzięki amplifikacji sekwencji prowirusowych zintegrowanych z genomem zakażonych komórek gospodarza.

5.3. Rozpoznanie zakażenia HIV – postępowanie diagnostyczne

Badania w kierunku zakażenia HIV mogą być wykonywane jedynie na podstawie skierowania, po udzieleniu pacjentowi kompetentnej porady przed wykonaniem testu. Pacjent ma prawo do anonimowego poddania się badaniom, które mogą być zlecone wyłącznie za jego wiedzą i zgodą. Wyniki badań, zarówno ujemne, jak i dodatnie, mogą być przekazane pacjentowi wyłącznie przez lekarza. Konieczne jest udzielenie pacjentowi kompetentnej porady przed i po wykonaniu testu, niezależnie od wyników badań.

Zakażenie HIV może zostać wykluczone na podstawie ujemnego wyniku przesiewowego testu EIA (III lub IV generacji). W przypadku podejrzenia wystąpienia wyniku fałszywie ujemnego lub wykonania badania w czasie „okienka serologicznego” lekarz powinien bezzwłocznie zlecić oznaczenie obecności HIV RNA (ewentualnie antygeny p24), co umożliwi rozpoznanie pierwotnego zakażenia HIV, a następnie powtórzyć diagnostykę serologiczną po upływie co najmniej 2 tygodni.

Z powodu możliwości wystąpienia wyników fałszywie dodatnich zakażenie HIV nie może zostać rozpoznane na podstawie wyniku jednego badania i wymaga przeprowadzenia kolejno kilku testów diagnostycznych.

Dwukrotne stwierdzenie wyników dodatnich w teście EIA (konieczne jest wykonanie 2 badań w dwóch różnych próbkach surowicy/osocza, najlepiej pochodzących z różnych pobrań) może świadczyć o obecności przeciwciał anti-HIV (III generacja) lub o obecności przeciwciał anti-HIV i/lub antygeny p24 (IV generacja). Wyniki te wymagają szybkiej weryfikacji testem potwierdzenia (WB, LIA).

Stwierdzenie dodatnich wyników w teście EIA, a następnie w teście potwierdzenia świadczy o obecności przeciwciał anti-HIV i jest podstawą do rozpoznania zakażenia HIV. Uzyskanie dodatnich wyników w teście EIA i ujemnych lub nierozstrzygniętych rezultatów w teście potwierdzenia powinno być interpretowane ze szczególną ostrożnością.

Przyczyny takiej sytuacji mogą być następujące: fałszywie dodatnie wyniki testu EIA, obecność antygeny p24, przeciwciał anti-HIV wyłącznie w klasie IgM, których nie można wykryć w teście potwierdzenia. Wyjaśnienie przyczyn rozbieżności między wynikami testów wymaga powtórnego pobrania krwi od pacjenta, nie można bowiem wykluczyć błędu powstałego z powodu zamiany czy pomylenia próbek. W przypadku podejrzenia zakażenia pierwotnego lekarz powinien zlecić wykonanie oznaczenia obecności HIV RNA.

Stwierdzenie HIV RNA (lub p24) w dwóch niezależnych badaniach upoważnia do rozpoznania pierwotnego zakażenia HIV (przed serokonwersją) i umożliwia ewentualne rozpoczęcie leczenia przeciwwirusowego. Diagnostyka serologiczna w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV musi zostać powtórzona po upływie co najmniej 2 tygodni.

Należy raz jeszcze podkreślić, że diagnostyka zakażenia HIV jest procesem, w którym ustalenie ostatecznego rezultatu możliwe jest wyłącznie na podstawie interpretacji wyników wszystkich przeprowadzonych testów.

Zakażenie HIV-2 występuje przede wszystkim w krajach Zachodniej Afryki. Nieliczne dotąd przypadki zakażenia HIV-2 obserwowane są głównie w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej, gdzie zazwyczaj dotyczą imigrantów z Afryki. W sekwencji aminokwasowej białek HIV-1 i HIV-2 wykazano 40–60% homologii. Obecnie dostępne testy przesiewowe (EIA) umożliwiają wykrycie obecności przeciwciał anti-HIV-2, jednak potwierdzenie zakażenia HIV-2 lub jednoczesnego zakażenia HIV-1 i HIV-2 może być trudne. W przypadku zakażenia HIV-2 wynik testu Western blot HIV-1 (a takie są najczęściej stosowane) może być ujemny lub nierozstrzygnięty, natomiast w sytuacji współzakażenia – dodatni, ale bez możliwości potwierdzenia obecności przeciwciał anti HIV-2. Testy typu immunoblot anti-HIV-1 i anti-HIV-2 ułatwiają potwierdzenie zakażenia HIV-2, dzięki możliwości wykrycia przeciwciał przeciw białkom otoczki – gp105 i gp36. W niektórych przypadkach wyniki testu mogą być jednak trudne do interpretacji, ze względu na występowanie reakcji krzyżowych pomiędzy HIV-1 i HIV-2.

Najlepszym sposobem potwierdzenia zakażenia HIV-2 jest wykazanie obecności charakterystycznych sekwencji genomu techniką PCR. Niestety nie jest to możliwe przy użyciu komercyjnie dostępnych testów biologii molekularnej, które pozwalają na wykrycie i oznaczenie ilościowe jedynie HIV-1 RNA.

5.4. Monitorowanie zakażenia HIV

Ilościowe oznaczanie HIV RNA oraz liczby limfocytów T CD4⁺ ma bardzo ważne znaczenie w diagnostyce pacjentów zakażonych HIV, szczególnie w procesie kwalifikowania do leczenia przeciwwirusowego i następnie w ocenie skuteczności terapii. Wiremia HIV oraz liczba limfocytów T CD4⁺ są niezależnymi parametrami, które ułatwiają prognozowanie klinicznego rozwoju choroby. Zazwyczaj, im wyższe jest stężenie HIV RNA, tym większe jest ryzyko obniżenia liczby T CD4⁺ oraz wystąpienia objawów związanych z rozwojem AIDS.

5.4.1. Oznaczanie stężenia HIV RNA

Oznaczanie wiremii HIV dla potrzeb diagnostycznych powinno się odbywać jedynie przy zastosowaniu testów komercyjnych o znanej czułości, swoistości, zakresie liniowości i powtarzalności. Ponadto testy muszą posiadać system kontrol-

ny, pozwalający na dokonywanie oceny jakości pracy. Obecnie do określania wirerii HIV stosuje się testy komercyjne wykorzystujące metodę PCR. Ostatnio wprowadza się jej nowszą wersję nazwaną „real-time PCR”, w której również przeprowadzana jest reakcja PCR, z tą różnicą, że syntetyzowane amplikony (produkty reakcji amplifikacji) oznaczane są w trakcie, a nie po zakończeniu procesu amplifikacji. Zmiana ta pozwala na uzyskanie wysokiej czułości analitycznej, a przede wszystkim szerszego zakresu liniowości testu, co z kolei umożliwia wiarygodne mierzenie bardzo wysokich wirerii bez konieczności uprzedniego rozcieńczenia badanego osocza. Czułość analityczna testów stosowanych w diagnostyce powinna wynosić przynajmniej 40–50 kopii/ml.

Stężenie HIV RNA wyrażane jest najczęściej w kopiach HIV RNA/ml, ponieważ nie zawsze jednostki używane przez poszczególnych producentów są standaryzowane. Porównanie wyników uzyskiwanych w różnych testach może być tylko przybliżone. Z tego powodu nie poleca się zmiany metody w trakcie monitorowania przebiegu zakażenia i leczenia.

Przy ocenie dynamiki zmian stężenia HIV RNA u konkretnego pacjenta trzeba zawsze brać pod uwagę fakt, że dla wyników testów ilościowych w technice PCR dopuszczalne jest odchylenie wynoszące od 0,3 do 0,5 log.

Na wiarygodność wyników oznaczeń, przeprowadzanych metodami biologii molekularnej, duży wpływ ma jakość badanej próbki, która zależy od sposobu pobrania krwi i uzyskania osocza oraz warunków przechowywania i transportu. Materiałem do badań jest osocze krwi pobranej do próbek z K₃EDTA.

Badania monitorujące przebieg zakażenia i leczenia u danego pacjenta powinny być wykonywane jedną metodą, w jednym laboratorium, mającym duże doświadczenie w przeprowadzaniu testów molekularnych.

Wirerii HIV u pacjentów, którzy nie są leczeni przeciwretrowirusowo, powinna być oznaczana co 3 do 4 miesięcy. Po rozpoczęciu leczenia przeciwretrowirusowego obserwuje się obniżanie stężenia HIV RNA – szybko w pierwszej fazie (3–6 tygodni) i stopniowe w fazie drugiej. O dobrej odpowiedzi na leczenie świadczy obniżenie wirerii HIV około 1,5–2,0 log w ciągu pierwszych 4 tygodni, prowadzące w efekcie do osiągnięcia wartości poniżej 400 kopii/ml po 12 tygodniach oraz poniżej 50 kopii/ml po 24 tygodniach. Stężenie HIV RNA powinno być oznaczane co 4 tygodnie do momentu, kiedy staje się on niewykrywalny testem o czułości 40–50 kopii/ml, a następnie w odstępach 3–4-miesięcznych.

5.4.2. Limfocyty T CD4⁺

Liczba limfocytów T CD4⁺ (pomocniczych) jest kolejnym parametrem, który powinien być systematycznie oznaczany w trakcie monitorowania przebiegu zakażenia i leczenia. Jest to wskaźnik stanu układu odpornościowego. Spadek liczby limfocytów T CD4⁺ świadczy o postępie zakażenia HIV, natomiast wzrost – dowodzi skuteczności prowadzonego leczenia przeciwretrowirusowego. Poszukiwana populacja limfocytów T jest znakowana za pomocą przeciwciał monoklonalnych skier-

rowanych przeciwko receptorowi T CD4, a odczyt dokonywany jest na podstawie techniki cytometrii przepływowej. Wynik może być wyrażany jako odsetek limfocytów T CD4⁺ w stosunku do całkowitej liczby limfocytów lub w wartościach bezwzględnych, czyli liczbie T CD4⁺ w μl krwi obwodowej. Za prawidłowe dla dorosłych przyjmuje się wartości w szerokim zakresie od 500 do 1500 komórek T CD4⁺/mm³. U dzieci w wieku od roku do 6 lat za prawidłowe przyjmuje się wartości T CD4⁺ powyżej 1000 kom/μl. Badanie wykonywane jest w krwi pełnej pobranej do probówki z antykoagulantem (np. K₃EDTA).

Oznaczenie liczby limfocytów T CD4⁺ powinno być wykonywane regularnie co 3–4 miesiące. W interpretacji wyników należy zawsze brać pod uwagę zmienność związaną z metodą laboratoryjną, występowanie dobowych i sezonowych zmian liczby limfocytów, a także wahań powodowanych innymi zakażeniami wirusowymi (np. HBV, CMV itp.), bakteryjnymi, stosowanymi lekami, zabiegami chirurgicznymi, ciążą, stresem, dużym wysiłkiem fizycznym.

Liczba limfocytów T CD4⁺ jest głównym kryterium laboratoryjnym, na podstawie którego wyróżnia się 3 grupy zakażeń HIV (z liczbą limfocytów T CD4⁺ powyżej 500 kom/μl, w granicach od 200 do 500 kom/μl i poniżej 200 kom/μl. Po spadku liczby limfocytów T CD4⁺ do wartości około 200 kom/μl ryzyko wystąpienia AIDS w ciągu roku przekracza 20%. Po rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego obserwuje się wzrost liczby limfocytów T CD4⁺, który początkowo (3–4 miesiące) jest szybki, a następnie stopniowy. W przypadku, kiedy liczba limfocytów T CD4⁺ jest wyższa od 500 kom/μl badanie może być wykonywane co 6 miesięcy. Ilościowe oznaczanie limfocytów T CD4⁺ powinno być przeprowadzane jedną metodą, w jednym laboratorium, posiadającym odpowiednią aparaturę i odczynniki spełniające wymogi jednej z wymienionych instytucji: FDA, Paul Ehrlich Institut, Unii Europejskiej.

W przypadku uzyskania niespodziewanych rezultatów badań HIV RNA i liczby limfocytów T CD4⁺ w trakcie monitorowania przebiegu zakażenia HIV lub leczenia oznaczenia należy powtórzyć po upływie 2–4 tygodni.

5.5. Oporność HIV na leki przeciwwirusowe

Jedną z przyczyn niepowodzenia w leczeniu przeciwwirusowym jest powstawanie wariantów HIV opornych na podawane leki. Procesowi temu sprzyja duża dynamika cyklu replikacyjnego HIV oraz wysoka częstość występowania błędów podczas odwrotnej transkrypcji. W bezobjawowym okresie zakażenia liczbę cykli ocenia się na od 500 do 50 000, dlatego każdego dnia może powstawać nawet 10¹⁰ nowych cząstek wirusowych, których czas przeżycia wynosi od 24 do 48 godzin. Powoduje to dużą częstość powstawania mutacji, a także stałe pojawianie się nowych wariantów HIV. Jeśli zjawiska te zachodzą w warunkach utrzymującej się – pomimo stosowania leków przeciwwirusowych – replikacji HIV, następuje selekcja szczepów opornych na leki. Badanie wrażliwości lub oporności wariantów wirusa na podawane leki jest przeprowadzane na podstawie metody genotypowania

i fenotypowania. Oznaczanie oporności w testach genotypowych polega na poszukiwaniu obecności takich mutacji w obrębie genomu HIV, których pojawienie się prowadzi do obniżenia wrażliwości na leki przeciwwirusowe. W genach odwrotnej transkryptazy i proteazy może występować wiele mutacji, które mają wpływ na powstanie zjawiska oporności na konkretne leki. W konstrukcji testów genotypowych wykorzystano metodę RT PCR w połączeniu z sekwencjonowaniem lub specyficzną hybrydyzacją kwasów nukleinowych.

Testy fenotypowe oparte są na ocenie (*in vitro*) replikacji wirusa w obecności różnych stężeń leków przeciwwirusowych. Wyniki wyrażane są jako wielokrotność zmiany IC_{50} lub IC_{90} (stężenie leku niezbędne do zahamowania replikacji *in vitro* o 50 lub 90%) w stosunku do wrażliwego szczepu dzikiego.

Interpretacja wyników testów genotypowych i fenotypowych jest bardzo skomplikowana i dlatego powinna być dokonywana przez zespół doświadczonych w tej dziedzinie ekspertów (wirusologów i klinicystów). Zazwyczaj przeprowadza się ją z wykorzystaniem komputerowych baz danych, stworzonych na podstawie dotychczasowej wiedzy i wymagającej stalego uzupełniania o nowe obserwacje. W chwili obecnej dostępne są liczne komercyjne testy, które umożliwiają ocenę oporności na leki metodami genotypowania i fenotypowania.

Wyniki badań umożliwiają optymalizację terapii u poszczególnych pacjentów, mogą być bardzo pomocne w doborze odpowiedniej dla pacjenta kombinacji leków przeciwwirusowych zarówno przed rozpoczęciem terapii, jak i w przypadku konieczności dokonania zmian po stwierdzeniu niepowodzenia dotychczasowego postępowania.

W Polsce stosowane są testy genotypowe oparte na metodzie sekwencjonowania, której wyniki są interpretowane przez specjalnie stworzony program komputerowy. Materiałem do badania, które może zostać wykonane, jeśli wirus HIV jest wyższy od 1000 kopii/ml, jest osocze krwi pobranej do probówek z K_3EDTA .

5.6. Praktyczne aspekty diagnostyki zakażeń HIV

5.6a. Zgoda pacjenta

Badania na obecność HIV można przeprowadzić tylko po uzyskaniu świadomej zgody pacjenta. Konieczne jest przeprowadzenie rozmowy uzasadniającej potrzebę wykonania takiego badania oraz rozmowy po teście, niezależnie od wyniku (zarówno dodatni, jak i ujemny). Można rozważyć odstępianie od tej zasady dla tzw. dobra pacjenta lub w nagłych sytuacjach medycznych, kiedy uzyskanie takiej zgody nie jest możliwe.

5.6b. Wykonywanie badań

Należy wykonywać badania (zarówno testy przesiewowe oraz testy potwierdzenia) w laboratoriach certyfikowanych, spełniających standardy renomowanych instytutów diagnostycznych i biorących udział w międzynarodowych programach

kontroli jakości, które zatrudniają pracowników z odpowiednim przygotowaniem teoretycznym oraz praktycznym oraz pozostają w stałym kontakcie z Ośrodkiem Referencyjnym.

5.6c. Wydawanie wyników

Lekarz zlecający badania ponosi odpowiedzialność za doprowadzenie diagnostyki do uzyskania ostatecznego wyniku. Nie wolno wydawać dodatkowych wyników testów przesiewowych. Wydany może zostać tylko wynik ostateczny: ujemny wynik testu przesiewowego z zaleceniem powtórzenia badania za 3-4 miesiące lub dodatni wynik testu potwierdzenia, ze wskazaniem najbliższej placówki zajmującej się leczeniem osób żyjących z HIV i chorych na AIDS, celem przeprowadzenia dalszej diagnostyki immunologicznej i wirusologicznej i ustalenia wskazań do terapii antyretrowirusowej.

5.6d. Poufność badań

Personel zaangażowany w diagnostykę (lekarz zlecający badanie, pielęgniarka pobierająca krew, rejestratorka, pracownicy laboratorium itp.) powinni bezwzględnie przestrzegać zasady poufności badań. Niedopuszczalne jest informowanie o wyniku badania (zarówno przesiewowego i potwierdzenia) osób postronnych, umieszczanie informacji o zakażeniu w HIV w miejscu umożliwiającym wgląd różnym przypadkowym osobom (np. na okładce dokumentacji medycznej), które przekazują w sposób nieodpowiedzialny informację dalej. Takie zachowanie może skutkować poważnymi konsekwencjami zarówno dla pacjenta (nawet pod postacią próby samobójczej) oraz personelu przekazującego w sposób niefrasobliwy poufne informacje (odpowiedzialność karna).

Piśmiennictwo

Postępowanie zapobiegawcze i diagnostyczne w przypadku zakażenia HIV i zachorowania na AIDS. Krajowe Centrum ds. AIDS, Warszawa 2002.

Rekomendacje PTN AIDS 2006. Zasady opieki medycznej nad pacjentami zakażonymi HIV. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, Warszawa 2006.

Rozdział 6

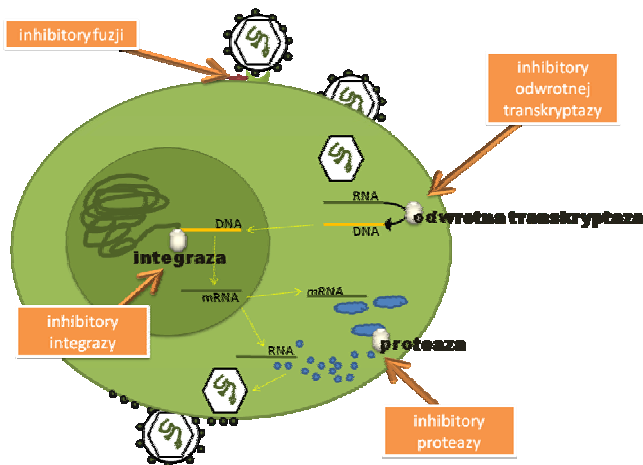
Leczenie zakażenia HIV

Weronika Rymer, Brygida Knysz, Jacek Gąsiorowski

Poznanie biologii HIV pozwoliło na wyprodukowanie leków, które w sposób celowany hamują replikację wirusa. Obecnie dysponujemy kilkoma klasami leków antyretrowirusowych, które wpływają na różne fazy replikacji wirusa (ryc. 6.1):

- **inhibitory odwrotnej transkryptazy** – nukleozydowe (NRTI), nukleotydowe (NtRTI) i nienukleozydowe (NNRTI) – działają na początku cyklu replikacyjnego wirusa, w momencie przepisywania informacji genetycznej z wirusowego RNA na wirusowy DNA;
- **inhibitory proteazy** (PI) – działające w końcowej fazie cyklu replikacyjnego – modyfikacji posttranslacyjnych białek wirusowych, w którym to procesie uczestniczy wirusowa proteaza;
- **inhibitory fuzji** – blokujące wnikanie wirusa do komórki. Na świecie zarejestrowane są preparaty o różnym mechanizmie działania:
 - enfuwirtyd – oligopeptyd zbudowany z 36 aminokwasów przyłączający się do glikoproteiny wirusa (gp41) – białka niezbędnego w procesie wnikania do komórki. Przyłączenie syntetycznego oligopeptydu blokuje zmiany konformacyjne, jakie zachodzą w procesie fuzji z komórką, tym samym uniemożliwiając zajście tego procesu,
 - inhibitory receptorów chemokinowych (CCR5) – wykorzystywanych w procesie wnikania wirusa do komórki (preparat jeszcze w Polsce nie zarejestrowany).

Rycina 6.1. Punkty uchwytu leków antyretrowirusowych



W badaniach klinicznych pozostaje czwarta grupa leków antyretrowirusowych – **inhibitory integrazy** – enzymu odpowiedzialnego za włączenie prowirusowego DNA do genomu komórki.

Tabela 6.1. Klasy leków antyretrowirusowych

Klasa leków	Punkt uchwytu	Preparaty (nazwa międzynarodowa)
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI, analogi nukleozydowe)	konkurencja o wiązanie z centrum katalitycznym odwrotnej transkryptazy aktywnych trójfosforanów leków z naturalnymi nukleotydami	zydowudyna stawudyna didanozyna zalcytabina lamiwudyna emtrycytabina abakawir
Nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NtRTI)	konkurencja o wiązanie z centrum katalitycznym odwrotnej transkryptazy z naturalnymi nukleotydami	tenofowir
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)	blokowanie odwrotnej transkryptazy przez zmianę jej konformacji po przyłączeniu się leku do centrum aktywnego enzymu	efawirenz newirapina dalewirdyna (nie zarejestrowana w Polsce)
Inhibitory proteazy (PI)	blokowanie miejsca aktywnego proteazy HIV	sanquinawir indinawir ritonawir nelfinawir amprenawir lopinawir tripranawir
Inhibitory fuzji	bloker gp41	enfuwirtyd
	inhibitor receptorów chemokinowych (CCR5)	marawiroc
Inhibitory integrazy	blokowanie możliwości włączenia DNA wirusa do ludzkiego DNA	raltegravir (w badaniach klinicznych)

Celem prowadzenia terapii antyretrowirusowej jest maksymalne zahamowanie replikacji wirusa oraz stworzenie tym samym możliwości warunków przynajmniej częściowej rekonstrukcji funkcji układu odpornościowego. Wyraża się ona wzrostem liczby limfocytów CD4⁺. Momentem przełomowym w leczeniu był rok 1996. Od tego czasu obowiązuje HAART (highly active antiretroviral therapy), czyli wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa, która polega na jednoczesnym stosowaniu kombinacji kilku leków o synergistycznej aktywności przeciwvirusowej.

Wprowadzenie HAART spowodowało spadek liczby przypadków chorób wskaźnikowych AIDS oraz wydłużenie średniego czasu życia pacjenta zakażonego HIV. Obecnie choroba ta coraz częściej przyjmuje status przewlekłej. Na podstawie danych wielośrodkowego amerykańskiego badania CHORUS (Collaborations in HIV Outcomes Research – United States), w którym wzięło udział 4524 pacjentów, oszacowano, że przewidywalny czas przeżycia dla 39-letniego pacjenta zakażonego HIV, z liczbą limfocytów CD4⁺ ponad 200 kom/μl, wynosi 32 lata, dla pacjentów z głębokim deficytem odporności i liczbą komórek CD4⁺ poniżej 200 kom/μl – 10 lat.

Wprowadzenie HAART wpłynęło również na model opieki nad pacjentami żyjącymi z HIV. Coraz rzadziej chorzy wymagają długotrwałych hospitalizacji i drogiego leczenia z powodu progresji zakażenia i wystąpienia zakażeń oportunistycznych. Obecnie coraz częściej prowadzą oni aktywne życie osobiste, zawodowe, towarzyskie, a choroba wymaga nadzoru ambulatoryjnego.

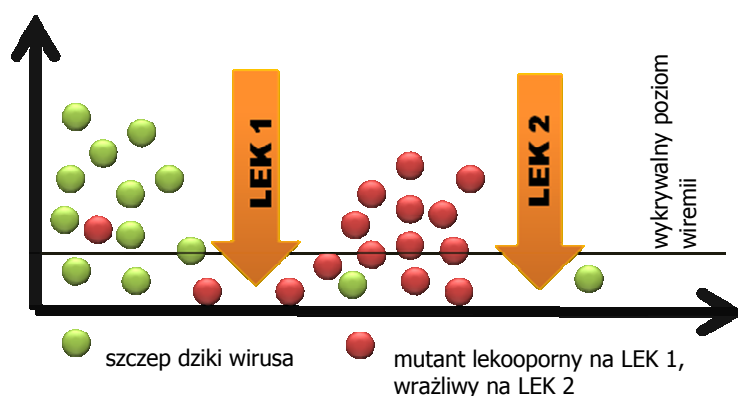
Niestety terapia antyretrowirusowa nie spełniła wszystkich pokładanych w niej nadziei. Jak dotąd nie udało się osiągnąć całkowitego i nieodwracalnego zahamowania replikacji wirusa – dostępne leki nie są w stanie doprowadzić do całkowitego wyleczenia; terapia nie eliminuje prowirusowego DNA znajdującego się w komórkach zakażonych latentnie.

Dodatkowym negatywnym aspektem prowadzenia HAART są liczne działania niepożądane terapii (patrz rozdz. 6.3), które ograniczają korzyści płynące z leczenia ARV. Zdarzają się także przypadki leczenia szpitalnego w związku z wystąpieniem powikłań terapeutycznych, niekiedy zagrażające życiu. Również często występujące interakcje lekowe ograniczają korzyści płynące z HAART.

6.1. Lekooporność

Odwrotna transkryptaza, która bierze udział w procesie transkrypcji materiału genetycznego z wirusowego RNA na prowirusowy DNA, jest enzymem niedokładnym, co obarcza cały proces ryzykiem wystąpienia błędów (ok. $1:10^4$). Co więcej nie ma tu mechanizmu naprawiającego powstałe mutacje w nowotworzonym łańcuchu DNA. Wysoki poziom replikacji (tworzenie ok. 10^{10} – 10^{11} cząstek wirusa dzien-

Rycina 6.2. Selekcja szczepu lekoopornego wirusa



nie) z krótkim okresem półtrwania wolnej cząstki wirusowej (< 2 godzin), wieloletni czas trwania zakażenia, częstotliwość powstawania spontanicznych mutacji (3×10^{-5} par na cykl replikacyjny) stwarza możliwość powstawania wariantów wirusa umożliwiających jego ucieczkę spod presji układu odpornościowego oraz tworzenie jego wariantów, w tym lekoopornych mutantów. Proces selekcji lekoopornych mutantów ilustruje rycina 6.2.

Na selekcję lekoopornych mutantów wpływa niedostateczne hamowanie replikacji w czasie terapii. Przyczyn takiego stanu rzeczy jest kilka:

- nieosiągnięcie stężenia terapeutycznego leku w organizmie (zaburzenia wchłaniania, niestosowanie się do zaleceń i nieprzyjmowanie wszystkich dawek leków itp.),
- różnice bariery genetycznej tworzenia się mutacji dla różnych leków,
- występowanie oporności krzyżowej dla różnych leków (zazwyczaj tej samej klasy, dotyczy to przede wszystkim inhibitorów odwrotnej transkryptazy).

Wystąpienie mutacji nie musi oznaczać braku skuteczności leczenia. Rozróżnia się oporność genotypową i fenotypową. Oporność genotypowa jest to wystąpienie takiej mutacji w genomie wirusa, która może warunkować oporność na jeden lub więcej leków. Oporność fenotypowa oznacza zdolność wirusa do replikacji w obecności takiego stężenia wirostatyku, które hamuje replikację wirusa dzikiego.

6.2. Zasady prowadzenia terapii antyretrowirusowej

Wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa polega na stosowaniu kombinacji kilku leków o synergistycznym działaniu przeciwwirusowym. Stwarza to możliwość maksymalnego zahamowania replikacji wirusa, przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka selekcji szczepów lekoopornych.

Ryzyko selekcji lekoopornych mutantów (wzrastające w czasie) oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych terapii sprawiają, że sposób terapii i moment jej rozpoczęcia powinien być starannie wybrany.

Schematy leczenia i czas jego rozpoczęcia ustala specjalista chorób zakaźnych, sprawujący opiekę nad osobami zakażonymi HIV, dlatego też w tym opracowaniu nie przedstawiono szczegółowo zasad prowadzenia terapii i schematów terapeutycznych. Jednak z uwagi na możliwość zetknięcia się z lekami antyretrowirusowymi w praktyce oraz związaną z tym potrzebę informacji o sposobie ich podania i dawkowania przedstawiono w tabeli 6.2.

Ważne jest, aby (o ile to możliwe) nie przerywać choremu terapii. Leki muszą być przyjmowane w zaleconym schemacie o stałych porach doby, co gwarantuje utrzymanie ich stężenia terapeutycznego. Jego spadki zwiększają ryzyko powstania i selekcji lekoopornych mutantów (co może ograniczyć opcje terapeutyczne u pacjenta w przyszłości) oraz w niektórych przypadkach zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji z nadwrażliwości przy ponownym włączeniu leku (np. abakawiru).

Czasowe przerwanie leczenia dopuszczalne jest tylko w sytuacjach, gdy wystąpiły działania niepożądane, a dalsze stosowanie terapii grozi choremu poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi, gdy nie ma możliwości podania leków (np. pacjent nieprzytomny) oraz na zlecenie specjalisty (terapia przerywana).

Zasady kwalifikacji różnią się istotnie w zależności od tego, w której fazie zakażenia znajduje się pacjent. Z patogenetycznego punktu widzenia, najbardziej optymalnym momentem na rozpoczęcie terapii wydaje się wczesna faza zakażenia, trwająca do 6 miesięcy od zakażenia (patrz rozdz. 3). Jest to jedyny w historii na-

Tabela 6.2. Preparaty leków antyretrowirusowych, nie uwzględniono leków wycofanych z produkcji

Preparaty pojedyncze						
Nazwa handlowa	Nazwa międzynarodowa	Skrót	Klasa leków	Postać leku	Dawkowanie	Uwagi
Retrowir	zydowudyna	ZDV	NRTI – analog tymidynowy	tabletki 100 mg, 300 mg syrop 10 mg/ml płyn do iniekcji 10 mg/ml	300 mg 2 x dz. p.o. 200 mg 3 x dz. p.o.	przyjmowany niezależnie od pokarmu
Zerit	stawudyna	d4T	NRTI – analog tymidynowy	kapsułki 15 mg, 30 mg, 40 mg syrop: 1 mg/ml	waga > 60 kg: 40 mg 2 x dz. p.o. waga < 60 kg: 30 mg 2 x dz. p.o.	przyjmowany niezależnie od pokarmu
Epiwir	lamiwudyna	3TC	NRTI – analog nietymidynowy	tabletki: 150 mg, 300 mg, syrop: 10 mg/ml	150 mg 2 x dz. p.o. 300 mg 1 x dz. p.o.	przyjmowanie niezależnie od pokarmu
Videx	didanozyna	ddI	NRTI – analog nietymidynowy	tabletki dojelitowe (EC): 125 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg proszek: 100 mg, 167 mg, 259 mg	waga < 60 kg – 250 mg 1 x dz. p.o. waga > 60 kg – 400 mg 1 x dz. p.o.	przyjmowanie: 30 min. przed posiłkiem lub 2 godziny po
Hivid	zalcytabina	ddC	NRTI – analog nietymidynowy	tabletki 0,375 mg, 0,75 mg	0,75 mg 3 x dz. p.o.	przyjmowany niezależnie od pokarmu
Ziagen	abakawir	ABC	NRTI – analog guanozynowy	tabletki 300 mg	300 mg 2 x dz. p.o. 600 mg 1 x dz. p.o.	przyjmowanie niezależnie od pokarmu
Emtriva	emtrycytabina	FTC	NRTI	kapsułki 200 mg	200 mg 1 x dz. p.o.	niezależnie od pokarmu
Viread	tenofovir	TDF	NtRTI	tabletki: 300 mg	300 mg 1 x dz. p.o.	
Stocrin, Sustiva	efavirenz	EFV	NNRTI	kapsułki: 50 mg, 100 mg, 200 mg tabletki: 600 mg	600 mg 1 x dz. p.o.	przyjmowanie na czczo, ewentualnie z lekkim posiłkiem
Viramune	newirapina	NVP	NNRTI	tabletki 200 mg syrop 50 mg/ml	200 mg 2 x dz.	(w pierwszym tygodniu 2 x tydzień 200 mg/dz.) przyjmowany niezależnie od pokarmu

Tabela 6.2. Preparaty leków antyretrowirusowych, nie uwzględniono leków wycofanych z produkcji

Preparaty pojedyncze						
Nazwa handlowa	Nazwa międzynarodowa	Skrót	Klasa leków	Postać leku	Dawkowanie	Uwagi
Agenerase	amprenavir	APV	PI	tabletki 50 mg syrop 15 mg/ml	1400 mg 2 x dz. p.o. bustowany RTV: 1400 mg/200 mg 1 x dz. p.o. lub 600 mg/100 mg 2 x dz. p.o.	unikać przyjmowania z tłustym pokarmem
Aptivus	triplanavir	TPV	PI	kapsułki 250 mg	bustowany RTV: 500 mg/200 mg 2 x dz. p.o.	przyjmowany z pokarmem
Crixivan	indinavir	IDV	PI	kapsułki: 200 mg, 333 mg, 400 mg	800 mg co 8 godzin p.o. bustowany RTV: 800 mg/100 mg lub 800 mg/200 mg 2 x dz. p.o.	niebustowany, godzinę przed lub 2 po posiłku bustowany – niezależnie od pokarmu
Invirase (twarde kapsułki) Fortovase (miękkie kapsułki)	sanquinavir	SQV	PI	Invirase: kapsułki 200 mg, 500 mg Fortovase: kapsułki 200 mg	stosowany tylko jako bustowany RTV: 1000 mg/100 mg 2 x dz. p.o. 2000 mg/100 mg 1 x dz. p.o.	
Kaletra	lopinavir/ritonavir	LPV/r	PI	kapsułki 133 mg/33 mg tabletki 200 mg/50 mg syrop: 80 mg/20 ml	2 tabl 2 x dz. p.o. 4 tabl 1 x dz. p.o.	przyjmowany z pokarmem

Norvir	ritonavir	RTV	PI	kapsułki 100 mg	przyjmowany bez innych PI 600 mg 2 x dz. p.o. przyjmowany z innymi PI: 100-400 mg 2 x dz. p.o.	
Prezista	darunavir	TMC114	PI	tabletki 300 mg	bustowany RTV: 600 mg/100 mg 2 x dz. p.o.	przyjmowany z pokarmem
Reyataz	atazanavir	ATV	PI	kapsułki 100 mg, 150 mg, 200 mg	400 mg 1 x dz. p.o. bustowany RTV: 300 mg/100 mg 1 x dz. p.o.	przyjmowany z pokarmem
Telzir	fosamprenavir	FPV	PI	tabletki 700 mg	1400 mg 2 x dz. p.o. bustowany RTV: 700 mg/100 mg 2 x dz. p.o. lub 1400 mg/200 mg 1 x dz. p.o.	przyjmowanie niezależnie od pokarmu
Viracept	nelfinavir	NFV	PI	tabletki 250 mg, 625 mg proszek 50 mg/ml	1250 mg 2 x dz. p.o. 750 mg 3 x dz. p.o.	przyjmowany z tłustym posiłkiem
Fuzeon	enfuvirtyd	ENF, T-20	inhibitor fuzji	90 mg/1ml	90 mg co 12 godzin s.c.	wskazana zmiana miejsca przy każdej iniekcji (ramię, boczna część brzucha, udo)

Preparaty złożone

Nazwa handlowa	Nazwa międzynarodowa (skład)	Postać leku	Dawkowanie	Uwagi
Combivir	AZT + 3TC	tabletki 300 mg/150 mg	1 tabl 2 x dz. p.o.	przyjmowanie niezależnie od pokarmu
Kivexa	ABC + 3TC	tabletki 600 mg/300 mg	1 tabl 1 x dz. p.o.	
Trizivir	ABC + AZT + 3TC	tabletki 300 mg/300 mg/150 mg	1 tabl 2 x dz. p.o.	
Truvada	FTC + TDF	tabletki 200 mg/300 mg	1 tabl 1 x dz. p.o.	

turalnej zakażenia moment, który daje niepowtarzalną możliwość interwencji terapeutycznej, kiedy to replikacja wirusa zachodzi w obecności sprawnego układu immunologicznego. Niestety ostra choroba retrowirusowa rzadko kiedy jest rozpoznawana. Ogranicza to w znacznym stopniu możliwość prowadzenia zaplanowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i niekorzystne efekty takiej terapii (np. selekcję lekoopornych mutantów). Nie wiadomo również, jak długo prowadzić takie leczenie i w którym momencie je przerwać. Dlatego też obecnie decyzja o terapii podejmowana jest za każdym razem indywidualnie. Ważne jest, aby w przypadku rozpoznania, lub choćby podejrzenia ostrej choroby retrowirusowej, skontaktować się z ośrodkiem referencyjnym w celu ustalenia dalszego postępowania.

W miesiącach następujących po ostrej chorobie retrowirusowej następuje stabilizacja wirerii na poziomie 10–1000-krotnie mniejszym niż obserwowany w czasie serokonwersji. Liczba limfocytów CD4⁺ sięga 40–90% wartości prawidłowych. Mimo bezobjawowej fazy zakażenia replikacja nadal postępuje, co wraz z upływem czasu skutkuje stopniowym upośledzeniem układu odpornościowego. Na decyzję o rozpoczęciu leczenia wpływa: stan kliniczny pacjenta, stopień dysfunkcji układu immunologicznego, dynamika replikacji, stopień przygotowania pacjenta do rozpoczęcia leczenia. Mimo spełnienia kryteriów laboratoryjnych nie stosuje się leczenia u osób niewspółpracujących, którzy nie gwarantują przestrzegania zasad leczenia. Dotyczy to w dużej mierze osób czynnie uzależnionych od stosowania środków odurzających (nie dotyczy pacjentów w programach metadonowych) i alkoholików, ale również ludzi, którzy z innych powodów nie będą przestrzegali zasad terapii. Nieregularne stosowanie leków i przyjęcie niepełnej dawki medykamentu jest związane z niepowodzeniem terapii i możliwością selekcji szczepów lekoopornych. Transmisja zaś wirusów lekoopornych wiąże się z ograniczonymi możliwościami terapii u osoby zakażonej takim szczepem HIV.

6.2.1. Niepowodzenie terapii antyretrowirusowej

O niepowodzeniu leczenia świadczy wzrost replikacji wirusa i pojawienia się wykrywalnej wirerii w krwi, mimo stosowania leków antyretrowirusowych. Niewystarczająca odpowiedź na leczenie może być spowodowana:

- nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich i nieprzyjmowaniem leków w odpowiednich dawkach,
- nieosiąganiem odpowiednich stężeń leków w surowicy, spowodowanych np. zaburzeniami wchłaniania, zbyt szybkim metabolizmem w wątrobie (związany z niekorzystnymi interakcjami leków – patrz podrozdz. 6.2.2),
- pojawieniem się szczepów opornych na stosowane leki.

6.2.2. Interakcje lekowe

Interakcje lekowe dzieli się na farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. HAART jest przykładem interakcji farmakodynamicznej, w której wykorzystano synergicz-

ne przeciwwirusowe działanie leków ARV. Na interakcje te zwraca się dużą uwagę przy ustalaniu schematu terapeutycznego.

Z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej niezwykle istotna jest znajomość i świadomość interakcji farmakokinetycznych. Mają one wpływ na zmiany stężenia leku w surowicy i zachodzą na etapie wchłaniania, transportu, metabolizmu, eliminacji substancji farmakologicznej. Interakcje zachodzą między lekami stosowanymi w HAART (niektóre połączenia, z uwagi na zwiększoną toksyczność, są przeciwwskazane), jak i innymi substancjami (lekami dodatkowymi, alkoholem, środkami odurzającymi, ziołami itd.). W przypadku leków antyretrowirusowych zbyt niskie stężenie może skutkować niepowodzeniem terapeutycznym – niedostatecznym hamowaniem replikacji i większym ryzykiem selekcji lekoopornych mutantów HIV. Z kolei zwiększenie stężenia leku wiąże się z ryzykiem wystąpienia bądź nasileniem działań niepożądanych. Interakcje mogą zająć na każdym z etapów przemiany leku w organizmie. Na przykład inhibitory pompy protonowej zmniejszają w efekcie swojego działania wchłanianie atazanawiru.

Dużo uwagi zwraca się na interakcje zachodzące w toku metabolizmu substancji farmakologicznych. Większość leków antyretrowirusowych jest metabolizowana przez cytochrom P-450 (ok. 50% przez izoenzym CYP3A4). Leki antyretrowirusowe mogą być dla cytochromu P-450 substratem, induktorem lub inhibitorem. Jako substrat – jego stężenie w surowicy (co się przekłada na skuteczność i toksyczność działania) zależy od wpływu innych induktorów lub aktywatorów. Jako induktor/inhibitor – mają wpływ na stężenie innych substancji. Zjawisko to może nieść zarówno skutki negatywne (indukcja – stężenie danej substancji poniżej wartości terapeutycznych; inhibicja – wzrost stężenia do wartości toksycznych), jak i pozytywne. Silne blokowanie cytochromu P-450 przez ritonawir wykorzystano w stosowaniu niewielkich ilości tej substancji (poniżej stężenia terapeutycznego) jako wzmacniacza (booster) innych inhibitorów proteazy. Dzięki temu przy równie wysokiej skuteczności można podać mniejszą dawkę bustowanego leku, zmniejszając tym samym ryzyko wystąpienia działań toksycznych. Leki antyretrowirusowe o działaniu indukcyjnym lub hamującym cytochrom P-450 mogą mieć wpływ nie tylko na stosowane równocześnie pozostałe leki ARV, ale także na inne dodatkowo stosowane substancje i leki.

Z uwagi na ogromną liczbę możliwych interakcji lekowych oraz ograniczenia objętościowe tego opracowania autorzy odsyłają Czytelnika do stosownych opracowań farmakologicznych w przypadku konieczności pogłębienia tego tematu.

6.3. Działania niepożądane terapii antyretrowirusowej

Jak już wspomniano, wprowadzenie terapii HAART spowodowało wydłużenie średniego czasu życia osób żyjących z HIV. Obecnie coraz częściej choroba przyjmuje status przewlekłej. Jednak leczenie jest obciążone stosunkowo wysokim ry-

zykiem wystąpienia działań niepożądanych. Wiele z nich może ujawnić się nagle, co skłania pacjentów do szukania pilnej pomocy lekarskiej. Często z uwagi na odległość do ośrodków referencyjnych mogą oni trafić do najbliższych ośrodków opieki zdrowotnej. Szeroki wachlarz działań ubocznych sprawia, że istnieje często konieczność współpracy specjalistów zajmujących się terapią osób zakażonych z lekarzami innych specjalności. Dlatego też znajomość tematu przez całe środowisko lekarskie jest niezwykle ważna.

Przyczyny wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych są złożone, niekiedy nie znane. Szczególną uwagę zwraca toksyczność mitochondrialna. Jest najprawdopodobniej związana z hamowaniem działania ludzkiej mitochondrialnej proteazy przez leki antyretrowirusowe (zwłaszcza NRTI), co zaburza funkcje tych organelli. Taka patogenezą jest przypisywana wielu działaniom niepożądanym: kwasicy metabolicznej, zaburzeniom dystrybucji tkanki tłuszczowej (lipodystrofia/lipoatrofia), stłuszczeniu wątroby związanym z terapią, miopatii, polineuropatii obwodowej, zapaleniu trzustki.

6.3.1. Zaburzenia ze strony układu pokarmowego

Zaburzenia ze strony układu pokarmowego należą do najczęściej występujących działań niepożądanych i mogą być wywołane w mniejszym lub większym stopniu przez praktycznie wszystkie dostępne leki antyretrowirusowe. Do zaburzeń tych należą: nudności oraz wymioty, biegunka lub zaparcia, bóle brzucha, utrata apetytu, wzdęcia, zapalenie wątroby (opisane w podrozdz. 6.3.4), zapalenie trzustki. Dolegliwości najczęściej pojawiają się na początku leczenia i poza uszkodzeniem wątroby oraz trzustki trwają kilka tygodni.

Nudności, wymioty, biegunka. Nudności bardzo często występują przy stosowaniu schematów zawierających w swym składzie zydowudynę (lek często stosowany w profilaktyce poekspozycyjnej – patrz rozdz. 10), zaś biegunka przy stosowaniu zydowudyny, didanozyny i wszystkich PI. Dolegliwości pojawiają się na początku terapii i zazwyczaj ustępują w ciągu 6–8 tygodni. Rzadko prowadzą do odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych. Przyjmowanie HAART z lekkim posiłkiem często zmniejsza dolegliwości. W leczeniu objawowym nudności i wymiotów można stosować metoklopramid, dimenhydrinat (aviomarin), cymetydynę, ranitydynę lub ondansetron. Zaleca się stosowanie tych preparatów na 30–45 min. przed przyjęciem leków antyretrowirusowych, zanim wystąpią objawy.

Zapalenie trzustki. Powikłanie stosunkowo często spotykane u pacjentów leczonych didanozyną – nawet do 7% pacjentów. Opisywano również przypadki u osób stosujących inne nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy: lamiwudynę, stawudynę. Nie poznano jak dotąd dokładnie patomechanizmu zapalenia trzustki w przebiegu leczenia antyretrowirusowego. Wiadomo, że niektóre połączenia leków, jak również nadużywanie alkoholu, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia tego powikłania.

Obraz kliniczny i sposób leczenia jest taki sam, jak w przypadku zapalenia trzustki o innej etiologii. Natychmiast należy przerwać leczenie antyretrowirusowe. Rokowanie jest dobre. Lek, który wywołał zapalenie trzustki, nie powinien być już później stosowany u chorego. Zapalenie trzustki może również wystąpić wtórnie do zaburzeń gospodarki tłuszczowej, związanych z HAART.

6.3.2. Zaburzenia ze strony układu nerwowego

Polineuropatia obwodowa związana z leczeniem dotyczy przede wszystkim NRTI (ddI, ddC i d4T). Jest symetryczna i dotyczy dystalnych części kończyn górnych i dolnych. Pojawia się i nasila po kilku miesiącach trwania terapii. Występują parestezje i ból, niekiedy niedowład. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić dodatkowe czynniki wywołujące polineuropatię – niedobór witaminy B₁₂, cukrzycę, alkoholizm, terapię dodatkowymi lekami o potencjale neurotoksycznym, niedożywienie, awitaminozę. Poza zmianą leczenia nie ma swoistej terapii polineuropatii związanej z HAART. W leczeniu stosuje się suplementację witamin z grupy B i leczenie objawowe (przeciwbólowe), podejmowane są również próby przezskórnej stymulacji nerwów i akupunktury oraz stosowania w terapii takich leków, jak: karbamazepina, amitryptylina czy opioidy.

Do innych objawów ze strony układu nerwowego należą: zawroty głowy, bezsenność, koszmary senne, zaburzenia nastroju (w tym zaburzenia depresyjne), depersonalizacja, które mogą wystąpić na samym początku leczenia efawirenzem (rzadziej i w mniejszym stopniu w czasie terapii innymi NNRTI) i są związane z wysokim stężeniem leku w organizmie. Tylko w niewielu przypadkach nasilenie objawów wymaga zmiany leczenia. Zazwyczaj ustępują po około 2–4 tygodniach terapii. W tym czasie należy unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych. W przypadku utrzymywania się dolegliwości ponad 2 tygodnie należy rozważyć oznaczenie stężenia leku w krwi i dostosowanie dawki. W wyjątkowych przypadkach, gdy nasilenie dolegliwości jest niezwykle duże, zwłaszcza gdy występują napady paniki, można podawać lorazepam lub haloperydol. Zasadnicze znaczenie ma uspokajająca rozmowa z pacjentem, w czasie której należy poinformować chorego o przyczynie obserwowanych zaburzeń i czasie ich trwania. Depresja, zaburzenia snu i psychozy w rzadkich przypadkach mogą również wystąpić w czasie leczenia lamiwudyną.

6.3.3. Zaburzenia ze strony układu moczowego

Kamica układu moczowego jest związana ze stosowaniem indinawiru. U około 20% pacjentów dochodzi do krystalizacji leku w drogach moczowych, u 10% dochodzi do powstania kamieni. Konkrementy nie uwidaczniają się w badaniu RTG, również trudno je zaobserwować w badaniu USG u pacjentów z objawami kolki nerkowej. Do niewydolności nerek dochodzi rzadko. W leczeniu stosuje się leki przeciwbólowe i rozkurczowe oraz płyny. Zwiększone przyjmowanie płynów również zaleca się profilaktycznie. W przypadku nawrotów kolki należy rozważyć zmianę leczenia ARV.

Działanie nefrotoksyczne. W badaniach na zwierzętach wykazano możliwość działania nefrotoksycznego tenofowiru. Opisano także przypadki ostrej niewydolności nerek oraz tubulopatii z zespołem Fankoniego i moczówką. Wykazano również, że w grupie pacjentów leczonych TDF zdecydowanie częściej dochodzi do podwyższenia klirensu kreatyniny spowodowanego uszkodzeniem kanalików bliższych, co manifestuje się kwasicą, glikozurią, białkomoczem i aminoacydurią, hipofosfatemią, hipokalemią i hipourykemią. Do uszkodzenia nerek rzadko dochodzi na początku terapii, schorzenie zazwyczaj ujawnia się po kilku miesiącach. Po odstawieniu leku następuje poprawa. W czasie stosowania tenofowiru należy unikać przyjmowania innych leków o potencjale nefrotoksycznym.

6.3.4. Hepatotoksyczność

Uszkodzenie wątroby. Cechy uszkodzenia wątroby bardzo często występują w czasie leczenia HAART, a ryzyko niewydolności wątroby występuje u około 6% pacjentów. Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego uszkodzenia wątroby i niewydolności narządu jest różne dla różnych leków ARV. Również wcześniej występująca patologia narządu zwiększa to ryzyko (u pacjentów zakażonych HIV często występuje koinfekcja wirusami hepatotropowymi, zwłaszcza B i C, nierzadkie są również przypadki uszkodzenia toksycznego).

Patogeneza uszkodzenia wątroby i czas jej ujawnienia się są różne dla różnych klas leków antyretrowirusowych. Uszkodzenie wątroby w przebiegu stosowania NNRTI ujawnia się najczęściej w ciągu pierwszych 3 miesięcy i jest związane z reakcjami z nadwrażliwości. Z kolei w przebiegu terapii analogami nukleozydowymi nierzadko dochodzi do stłuszczenia narządu – jest to najprawdopodobniej efekt wystąpienia toksyczności mitochondrialnej. U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby (wzw) typu B lub C może dochodzić do ciężkiego uszkodzenia wątroby, w przebiegu zespołu rekonstrukcji immunologicznej. Ciężkie uszkodzenie wątroby występuje zwłaszcza u chorych leczonych newirapiną lub ritonawirem.

Hiperbilirubinemia. W przebiegu leczenia atazanawirem lub indinawirem u blisko 47% pacjentów może dochodzić do podwyższenia stężenia bilirubiny, bez towarzyszących cech uszkodzenia komórki wątrobowej, klinicznie przypominając zespół Gilberta.

W każdym przypadku nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych sugerujących uszkodzenie wątroby należy dążyć do ustalenia przyczyny, przeprowadzić diagnostykę różnicującą uwzględniającą zakażenia (w tym HAV, HBV, HCV, CMV, EBV) oraz działania hepatotoksyczne innych przyjmowanych środków.

6.3.5. Zaburzenia ze strony układu krwiotwórczego

Niektóre z leków wykazują działanie supresyjne wobec szpiku.

Leukopenia związana z HAART może niekiedy wystąpić w przebiegu leczenia zydowudyną, indinawirem, abakawirem lub tenofowirem. Wskazana jest wów-

czas zmiana leczenia i zastosowanie leków o mniejszym potencjale mielotoksycznym (NNRTI, większość PI, lamiwudyna, stawudyna).

Niedokrwistość występuje u 5 do 10% pacjentów stosujących zydowudynę. Jest to spowodowane wpływem supresyjnym tego leku na szpik, zwłaszcza szereg erytrocytarny. Powikłanie to pojawia się zazwyczaj w czasie pierwszych 3 miesięcy terapii, niekiedy jednak może wystąpić po wielu miesiącach lub latach stosowania AZT. W obrazie morfologicznym krwi zwraca uwagę powiększenie objętości krwinki czerwonej (MCV). Leczenie przerywane jest tylko w sytuacjach wystąpienia niedokrwistości o bardzo dużym nasileniu, wymagającej transfuzji masy erytrocytarnej. Dopuszczalne jest stosowanie erytropoetyny w przypadkach, gdy nie ma możliwości zamiany AZT na lek o mniejszym stopniu mielotoksyczności.

6.3.6. Reakcje nadwrażliwości

Reakcje alergiczne są jednym z częściej występujących działań niepożądanych. Dotyczą wszystkich grup leków ARV. Omówienia, z uwagi na duże ryzyko ciężkiego przebiegu, wymagają reakcje po NNRTI i abakawirze.

Nadwrażliwość związana z ABC. U 5 do 8% pacjentów występuje reakcja nadwrażliwości po zastosowaniu abakawiru, która nierozpoznana może zagrażać życiu. Pojawia się w początkowym okresie leczenia – w ciągu pierwszych 6 tygodni. Znacząco częściej występuje u osób z antygenami zgodności tkankowej HLA-B 57. Powikłaniu bardzo często towarzyszą objawy ogólne: złe samopoczucie, nudności/wymioty, bóle brzucha, biegunka, gorączka. Objawy ze strony układu oddechowego występują rzadko. W badaniach laboratoryjnych zwracają uwagę zmiany w obrazie morfologii, eozynofilia jednak zazwyczaj nie występuje. Może być podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, LDH, stężenie kreatyniny. W przypadku rozpoznania reakcji nadwrażliwości na ABC należy natychmiast przerwać podawanie tego leku.

Reakcje z nadwrażliwości przy stosowaniu NNRTI. Nawet u 20% pacjentów leczonych newirapiną i delawirdyną może wystąpić nasilona wysypka umiejscowiona przede wszystkim na tułowie i ramionach. Wysypce może towarzyszyć ból mięśni, zmęczenie, owrzodzenia na błonach śluzowych, uszkodzenie wątroby. Niektórzy chorzy wymagają hospitalizacji. Powikłanie to pojawia się zazwyczaj w 2. lub 3. tygodniu terapii; częściej zdarza się u kobiet. Opisywano przypadki zespołu Stevens-Johnsona i zespołu Lyella. Leczenie należy w takich przypadkach przerwać. W leczeniu stosuje się preparaty antyhistaminowe.

6.3.7. Zespół lipodystrofii

Działanie niepożądane występujące stosunkowo często w czasie terapii lekami z grup NRTI i PI. Patogeneza tego działania niepożądanego HAART nie została do końca poznana, wydaje się, że ma charakter polietiologiczny. Jak dotąd nie ustalono również pełnej definicji tego zespołu. W skrócie można powiedzieć, że na

zespół lipodystrofii składają się zaburzenia gospodarki tłuszczowej i węglowodanowej (opisane w podrozdz. 6.3.8) oraz redystrybucja tkanki tłuszczowej. W obrazie klinicznym obserwuje się zanik podskórnej tkanki tłuszczowej (lipoatrofia) kończyn oraz twarzy (policzków, okolicy skroniowej, oczodołów), któremu może towarzyszyć wzmożone magazynowanie tłuszczu w okolicy karku, sutków (głównie u kobiet) oraz trzewi. Powiększa się obwód brzucha. Redystrybucja tkanki tłuszczowej może doprowadzić do zmian sylwetki i wyglądu pacjenta, co często wiąże się z problemami natury psychologicznej. Znaczne zgromadzenie tkanki tłuszczowej w okolicy karku może być przyczyną trudności w poruszaniu głową, bólów i zawrotów głowy. O konsekwencjach zaburzeń metabolicznych i ich leczeniu napisano w podrozdziale 6.3.8.

Zmiana leczenia antyretrowirusowego tylko w niewielkim stopniu wpływa na poprawę wyglądu. Dominującą rolę w poprawie wyglądu odgrywa tu chirurgia plastyczna – za pomocą liposukcji możliwe jest usunięcie tłuszczu z karku i okolic sutków. Podejmowane są również próby przeszczepu własnej tkanki tłuszczowej pod skórę twarzy lub wszczepienia pod skórę policzków specjalnych substancji. W profilaktyce zaburzeń tkanki tłuszczowej pewną rolę może odgrywać aktywność fizyczna.

6.3.8. Zaburzenia metaboliczne

Kwasica metaboliczna. U około 15% osób leczonych NRTI w badaniach laboratoryjnych obserwuje się podwyższone stężenie mleczanów w surowicy krwi. Zazwyczaj nie towarzyszą temu żadne objawy kliniczne, w wyjątkowych jednak przypadkach dochodzi do rozwoju kwasicy metabolicznej, która nierozpoznana w porę może prowadzić do zgonu. Zaburzenie to jest związane z toksycznością mitochondrialną. Objawy są nieswoiste – nudności, wymioty, luźne stolce, bóle brzucha, brak apetytu, utrata masy ciała, narastające osłabienie, niekiedy zaburzenia rytmu serca (często z tachykardią), duszność. W przypadkach nie rozpoznanych może dojść do niewydolności oddechowej. W przypadku przekroczenia stężenia mleczanów w surowicy krwi powyżej 10 mmol/l lub przekroczenia powyżej 5 mmol/l z towarzyszącymi objawami klinicznymi należy przerwać terapię. Pełna poprawa parametrów laboratoryjnych trwa długo – nawet do 12 miesięcy.

Zaburzenia gospodarki cukrowej. U pacjentów leczonych inhibitorami proteazy istnieje ryzyko wystąpienia insulinooporności, co może prowadzić do rozwoju cukrzycy.

Zaburzenia gospodarki lipidowej. W efekcie stosowania leków ARV (inhibitory odwrotnej transkryptazy, inhibitory proteazy) stosunkowo często dochodzi do rozwoju hiperlipidemii (zwłaszcza hipertriglicerydemii), zwiększającej ryzyko wystąpienia powikłań naczyniowych, tworzenia kamieni żółciowych i zapalenia trzustki w tej grupie chorych. Zmiany lipidowe (hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia z dominacją frakcji LDL) obserwowane są zwłaszcza u chorych z redystrybucją tkanki tłuszczowej (zespół lipodystrofii, patrz podrozdz. 6.3.7).

Terapia tych zaburzeń w pierwszej kolejności ogranicza się do stosowania zaleceń dietetycznych oraz zwiększenia aktywności fizycznej. Należy rozważyć inne czynniki ryzyka rozwoju choroby wieńcowej i ewentualnie je ograniczyć (np. rzucenie palenia papierosów, leczenie cukrzycy, nadciśnienia, otyłości). W przypadkach hipercholesterolemii odpornej na wyżej wymienione postępowanie należy rozważyć możliwość leczenia farmakologicznego. Stosowanie statyn z lekami ARV (zwłaszcza połączenie statyn z inhibitorami protazy czy NNRTI) jest jednak obciążone większym ryzykiem wystąpienia powikłań. Alternatywę stanowią fibraty. Są one również lekami z wyboru przy leczeniu hipertriglicydemii.

6.3.9. Powikłania kardiologiczne

Opisane powyżej skutki uboczne terapii ARV – insulinooporność, hiperlipidemia – są niezależnymi czynnikami wzrostu ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca i innych powikłań naczyniowych. Obserwuje się w grupie młodych osób HIV(+) leczonych antyretrowirusowo częstsze występowanie incydentów zawału mięśnia sercowego w porównaniu z osobami HIV(-) w podobnym wieku. Ryzyko to rośnie wraz z czasem trwania HAART. Dużą rolę przywiązuje się do profilaktyki choroby wieńcowej w tej grupie pacjentów i innych powikłań naczyniowych, przez ograniczenie możliwych czynników ryzyka (niepalenie papierosów, zwiększenie aktywności fizycznej, leczenie nadciśnienia, cukrzycy, zaburzeń gospodarki lipidowej).

6.3.10. Inne powikłania

Opisano szereg innych działań niepożądanych mających związek z terapią antyretrowirusową:

- zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień u pacjentów z hemofilią leczonych,
- zaburzenia tkanki kostnej – osteopenia i osteoporoza, opisano również przypadki jałowej martwicy kości w przebiegu terapii ARV,
- ginekomastia,
- impotencja,
- zmiany skórne:
 - enfuwirtyd – zmiany skórne w miejscu podania leku (naciek, rumień, obrzęk, ból),
 - indinawir – zanokcica, zapalenie czerwieni wargowej, wypadanie włosów i łysienie.

6.4. Zespół rekonstrukcji immunologicznej (ZRI)

Zespół rekonstrukcji immunologicznej obejmuje nadmierne, atypowe reakcje zapalne na zakażenia oportunistyczne, które rozwijają się u osób ze skuteczną te-

rapia antyretrowirusową. Charakteryzuje się on wystąpieniem szeregu objawów, często nietypowych, za to burzliwie przebiegających, związanych z zakażeniami oportunistycznymi, przy laboratoryjnych wykładnikach skuteczności terapii – zahamowanie replikacji HIV, wzrost liczby limfocytów CD4⁺. ZRI dotyczą przede wszystkim osób z głębokim deficytem odporności, u których rozpoczęto leczenie ARV. Ujawniają się od kilku dni do kilkudziesięciu miesięcy od rozpoczęcia terapii. Problem rozpoznania i leczenia ZRI opisano w rozdziale 7.

Rozdział 7

Problemy leczenia AIDS

Aleksandra Szymczak, Bartosz Szetela, Brygida Knysz,
Jacek Gašiorowski, Weronika Rymer, Małgorzata Ingot

7.1. Wstęp

Zgodnie z definicją zespołu nabytego niedoboru odporności (patrz rozdz. 3), pojęcie AIDS obejmuje określone jednostki chorobowe, związane z upośledzeniem funkcjonowania układu immunologicznego powodowanym przez HIV. Są to zakażenia oportunistyczne, nowotwory i choroby wywoływane bezpośrednio przez HIV. Zagadnienie terapii AIDS obejmuje leczenie i zapobieganie tym schorzeniom oraz dodatkowe problemy z nimi związane, przede wszystkim interakcje lekowe oraz zespoły rekonstrukcji immunologicznej.

7.2. Terapia zakażeń oportunistycznych

7.2.1. Zasady ogólne

Wystąpienie jawnych klinicznie zakażeń oportunistycznych (OIs – opportunistic infections) jest spowodowane głębokim upośledzeniem odporności. Wiele patogenów wywołujących te zakażenia (np. wirusy z grupy Herpes, *Toxoplasma gondii*, prątki) ma zdolność długotrwałego przetrwania w stanie utajenia w organizmie człowieka i wielokrotnych reaktywacji w sprzyjających warunkach. Aby terapia OIs była w pełni skuteczna, musi być zatem kompleksowa. Składają się na nią: leczenie przyczynowe zakażeń lub nowotworów (tych schorzeń, dla których dostępna jest skuteczna terapia) oraz leczenie antyretrowirusowe, umożliwiające odzyskanie względnej sprawności układu immunologicznego, co jest niezbędne, aby uzyskać trwałą kontrolę nad zakażeniami.

Należy pamiętać, że u osób z zaawansowanym niedoborem odporności może współistnieć z sobą kilka chorób oportunistycznych, a także inne schorzenia, niekoniecznie bezpośrednio związane z zakażeniem HIV, co dodatkowo komplikuje obraz chorobowy oraz postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne. W wielu przypadkach, przy trudnościach w postawieniu rozpoznania, konieczne jest, przynajmniej początkowo, w oczekiwaniu na wyniki badań dodatkowych, leczenie empiryczne, skierowane przeciwko kilku potencjalnie najczęściej spotykanym patogenom. W takich przypadkach należy brać pod uwagę prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych zakażeń oportunistycznych lub nowotworów. Ocenę ryzyka pojawienia się konkretnych zakażeń ułatwia wiedza o stopniu zaawansowania od-

porności. W tabeli 7.1 przedstawiono związek liczby limfocytów CD4 z ryzykiem wystąpienia poszczególnych chorób wskaźnikowych AIDS.

Tabela 7.1. Pojawianie się chorób wskaźnikowych AIDS w zależności od stopnia upośledzenia odporności	
Liczba CD4⁺ (kom/μl)	Choroba wskaźnikowa
200–500	bakteryjne zapalenia płuc gruźlica płuc mięsak Kaposiego chłoniaki z komórek B
< 200	pneumocystodoza gruźlica pozapłucna/prosówkowa PML zespół wyniszczenia otępienie związane z HIV
< 100	kandydoza przelyku roziane zakażenie HSV toksoplazmoza mózgu kryptokokoza
< 50	mikobakterioza atypowa zakażenia CMV chłoniak pierwotny mózgu

Poniżej przedstawiono zasady terapii wybranych chorób wskaźnikowych.

7.2.2. Gruźlica

Gruźlica jest najczęstszą chorobą wskaźnikową AIDS w Polsce. Ryzyko wystąpienia gruźlicy u zakażonych HIV jest 30-krotnie większe niż w populacji ogólnej. Częste są postaci pozapłucne i rozsiew prosówkowy.

Terapię gruźlicy prowadzi się w wielu przypadkach empirycznie. Diagnostyka jest trudna, szczególnie w postaciach pozapłucnych. Należy także pamiętać, że u osób z zaawansowanym niedoborem odporności może współistnieć z sobą kilka chorób oportunistycznych. Obowiązuje izolacja chorych prątkujących lub z podejrzeniem czynnej gruźlicy płuc. Podobnie jak u osób HIV-ujemnych, stosuje się terapię skojarzoną. Zestaw pierwszego rzutu, niezależnie od lokalizacji i postaci gruźlicy, obejmuje: izoniazyd (INH), ryfampicynę (RMP), etambutol (EMB) i pirazyamid (PZA).

Terapię standardowo prowadzi się w 2 fazach: faza pierwsza, czyli indukcyjna, trwa 8 tygodni, stosuje się wyżej wymienione 4 leki. Następnie przez dalsze 18 tygodni stosuje się leczenie podtrzymujące 2 tuberkulostatykami (zazwyczaj INH i RMP) codziennie lub 4 lekami 2–3 razy w tygodniu. Taki schemat obowiązuje w gruźlicy płuc i większości lokalizacji pozapłucnych. Dłużej leczy się gruźlicę kości – do 9 miesięcy, natomiast najdłuższy okres leczenia zaleca się w gruźliczym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych – 9–12 miesięcy.

Problemem w terapii gruźlicy jest rosnąca częstość występowania zakażeń prątkami lekoopornymi, w tym opornymi na kilka leków tuberkulostatycznych jednocześnie. W tych zakażeniach stosuje się schematy, w skład których wchodzi m.in. fluorochinolony, aminoglikozydy, cykloseryna.

Wszelkie nietypowe przypadki gruźlicy, a szczególnie zakażenie prątkami lekoopornymi, powinny być prowadzone pod kontrolą lekarza specjalisty doświadczonego w terapii gruźlicy.

Zgodnie z ogólnymi zasadami rozpoczynania leczenia antyretrowirusowego, należy je zastosować w każdym przypadku objawowego zakażenia HIV, niezależnie od deficytu odporności. Jednak u chorych na gruźlicę do tej pory nieleczonych HAART problem wyboru odpowiedniego momentu na rozpoczęcie HAART jest bardziej złożony. Zarówno leki antyretrowirusowe, jak i tuberkulostatyki są lekami stosunkowo toksycznymi, a ich działania niepożądane są najbardziej odczuwane przez chorych w początkowym okresie terapii. Aby zatem zapobiec nakładaniu się toksyczności tuberkulostatyków i leków antyretrowirusowych u chorych na gruźlicę nieleczonych wcześniej HAART wskazane jest odroczenie rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej o 8 tygodni. Takie postępowanie zapobiega także wystąpieniu nieprawidłowej lub nadmiernej odpowiedzi układu immunologicznego na obecność prątków, tzw. zespołowi rekonstrukcji immunologicznej, który pojawia się przy szybkiej poprawie wydolności układu immunologicznego po wprowadzeniu HAART i pogarsza przebieg gruźlicy (patrz dalej). Jednak w przypadku skrajnego deficytu odporności (liczba limfocytów $CD4^+ < 50$ kom/ μ l) należy rozważyć jak najszybsze rozpoczęcie HAART, jako leczenia ratującego życie. Natomiast jeśli gruźlicę rozpoznano u chorego już wcześniej leczonego HAART, wskazane jest jego kontynuowanie, z odpowiednią modyfikacją uwzględniającą interakcje leków antyretrowirusowych i tuberkulostatyków.

Zasadniczym elementem sukcesu w terapii gruźlicy jest ściśle stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza. Niesystematyczne przyjmowanie leków przeciwgruźliczych skutkuje często rozwojem lekooporności prątków i pierwotną nieskutecznością terapii lub nawrotem choroby.

7.2.3. Mikobakterioza atypowa

Mikobakterioza atypowa jest najczęściej schorzeniem rozsianym. Występuje wyłącznie u osób ze skrajnym deficytem odporności (< 50 – 100 kom/ μ l). W leczeniu stosuje się antybiotyki makrolidowy (klarytromycynę lub azytromycynę) w połączeniu z etambutolem. W przypadkach o ciężkim przebiegu dołącza się kolejny lek: chemioterapeutyk z grupy chinolonów (najczęściej cyprofloksacynę) lub aminoglikozyd – amikacynę. Terapia jest długa, trwa co najmniej rok, a przerwać ją można jedynie przy poprawie parametrów immunologicznych. Niezbędnym jej elementem jest skuteczne leczenie antyretrowirusowe, gdyż bez rekonstrukcji układu immunologicznego wyleczenie mikobakteriozy jest praktycznie niemożliwe, a rokowanie w takich przypadkach jest złe.

7.2.4. Pneumocystodoza (PCP)

Śródmiąższowe zapalenie płuc wywoływane przez *Pneumocystis jiroveci* (wcześniej *P. carinii*) jest jedną z najczęstszych chorób wskaźnikowych AIDS; ryzyko jej wystąpienia u chorych z liczbą limfocytów $CD4^+ < 100$ kom/μl wynosi 40–50% rocznie. Lekiem z wyboru, najskuteczniejszym w terapii PCP, jest kotrimoksazol (sulfametoksazol z trimetoprimem), stosowany w dużej dawce. Odpowiedź na terapię jest zazwyczaj powolna – poprawę stanu klinicznego uzyskuje się po 5–7 dniach. W ciężkich przypadkach PCP, przebiegających z hipokseміą, wskazane jest dołączenie kortykosteroidów na 5–10 dni (np. prednizonu lub hydrokortyzonu). Bardzo ciężki przebieg choroby, pogarszanie się stanu ogólnego i ciężka niewydolność oddechowa jest wskazaniem do czasowej wentylacji mechanicznej. Terapia wstępna kotrimoksazolem powinna być prowadzona przez 21 dni, a następnie u chorych z zaawansowanym niedoborem odporności należy stosować leczenie podtrzymujące kotrimoksazolem w mniejszej dawce do czasu uzyskania, dzięki skutecznej HAART, odpowiedniego wzrostu liczby komórek $CD4^+$, w celu zapobiegania nawrotom choroby (patrz dalej).

W przypadkach uczulenia na sulfonamidy lub przy nieskuteczności leczenia kotrimoksazolem stosuje się leki alternatywne: pentamidynę dożylnie lub klindamycynę w połączeniu z atowakwonem (lek niezarejestrowany w Polsce).

Śmiertelność w nieleczonym PCP jest stuprocentowa, w przypadkach leczonych szacuje się ją na 20–30%, a przy ciężkim przebiegu i konieczności prowadzenia wentylacji mechanicznej na 60%.

7.2.5. Kandydoza układowa

Jest to jedna z najczęstszych chorób wskaźnikowych AIDS. Najczęstszą formą kandydozy układowej jest kandydoza przetyku, rzadziej dróg oddechowych (tchawicy, oskrzeli lub płuc). O kandydozie przetyku należy pomyśleć zawsze wtedy, kiedy chory z kandydozą jamy ustnej skarży się na dolegliwości przy połykaniu. Lekiem z wyboru jest flukonazol. W większości przypadków wystarczająca jest terapia 7–14-dniowa. W przypadku nieskuteczności stosuje się itrakonazol, a w razie oporności *Candida* na pochodne azolowe, konieczna jest terapia amfoterycyną B lub jej postacią liposomalną.

7.2.6. Kryptokokoza

Zakażenie grzybem *Cryptococcus neoformans* u zakażonych HIV występuje najczęściej w postaci zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, rzadziej jako zapalenie płuc, rozsiane zmiany skórne lub zajęcie innych narządów wewnętrznych. Terapią z wyboru w kryptokozie OUN jest amfoterycyna B w skojarzeniu z 5-fluorocytozyną (flucytozyną). Cechą charakterystyczną kryptokokozy OUN jest wyso-

kie ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego (pmr), obecne prawie zawsze, jeśli w przebiegu choroby dochodzi do porażenia nerwów czaszkowych. W takich przypadkach konieczne jest obniżenie ciśnienia pmr przez nakłucie lędźwiowe lub założenie zastawki komorowo-otrzewnowej. Kortykosteroidy są nieskuteczne w obniżaniu ciśnienia pmr. Po zakończeniu leczenia podstawowego wskazana jest długotrwała terapia podtrzymująca flukonazolem (patrz dalej).

7.2.7. Toksoplazmoza narządowa

Najczęstszym narządem zajęтым przez *Toxoplasma gondii* u osób zakażonych HIV jest ośrodkowy układ nerwowy, znacznie rzadziej płuca, przewód pokarmowy, narząd wzroku, wątroba, mięsień sercowy.

Leczeniem z wyboru jest sulfadiazyna w skojarzeniu z pirymetaminą oraz leukoworyną (kwasem folinowym), stosowaną w celu zmniejszenia działań niepożądanych sulfadiazyny. Ze względu na trudności w diagnostyce toksoplazmozy mózgu ostateczne rozpoznanie w większości przypadków stawia się *ex iuvantibus*, po uzyskaniu poprawy stanu klinicznego chorego oraz poprawy w badaniach obrazowych OUN. Także w tej chorobie po zakończeniu leczenia wstępnego konieczne jest długotrwałe leczenie podtrzymujące.

7.2.8. Choroba cytomegalowirusowa

Lekiem z wyboru w leczeniu objawowego zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) jest gancyklowir, a w lżejszych postaciach, np. zapaleniu żołądkowo-jelitowym, może być podawany lek doustny – walgancyklowir. Najczęstsza postać obserwowana u zakażonych HIV, zapalenie siatkówki, jest rozpoznawana na podstawie charakterystycznego obrazu zmian na dnie oka. W leczeniu stosuje się początkowo lek dożylny, a następnie przez długi czas należy stosować długotrwałe leczenie podtrzymujące mniej toksyczną i lepiej tolerowaną pochodną gancyklowiru – walgancyklowirem, który podaje się doustnie, do czasu uzyskania rekonstrukcji immunologicznej (patrz dalej). Dla zahamowania i stabilizacji zmian w zajęтым oku stosuje się implanty z gancyklowirem, wszczepiane na kilka miesięcy. Wszczepiony implant działa jedynie miejscowo, nie chroni drugiego oka, zatem zawsze jest konieczne stosowanie go w leczeniu podtrzymującym, także w ogólnej terapii przeciw CMV.

W przypadku nieskuteczności gancyklowiru podejmuje się próby terapii foskarnetem lub cidofowirem; są to jednak leki bardziej toksyczne i mniej skuteczne niż gancyklowir.

Pacjenci zakażeni HIV, szczególnie ze znacznym niedoborem odporności, którzy uskarżają się na pogorszenie widzenia, powinni być niezwłocznie zbadani okulistycznie, gdyż uszkodzenie narządu wzroku wywołane przez CMV, które dokona się przed rozpoczęciem leczenia gancyklowirem, jest nieodwracalne, a celem terapii jest zahamowanie postępu zmian i zapobieganie całkowitej utracie wzroku.

7.2.9. Rozsiane zakażenie wirusem opryszczki zwykłej (HSV)

W leczeniu rozległych zmian skórno-słuzówkowych oraz narządowych postaci zakażenia HSV z wyboru stosuje się acyklowir, początkowo zazwyczaj preparat dożylny. Podstawą rozpoznania postaci skórno-słuzówkowej jest obraz kliniczny, postaci narządowe (zapalenie płuc, zapalenie mózgu) są trudne do zdiagnozowania. Acyklowir często włącza się do leczenia empirycznie. W przypadkach opornych na acyklowir stosuje się foscarnet. Prowadzenie terapii podtrzymującej nie jest zalecane standardowo, z wyjątkiem częstych nawrotów.

7.2.10. Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Jest to postępujące schorzenie OUN o etiologii wirusowej, wywoływane przez wirusa JCV. Nie ma leczenia przyczynowego, a jedyną terapią jest HAART, która może nieco poprawić przeżycie, ale w niektórych przypadkach pogarsza przebieg PML w związku z zespołem rekonstrukcji immunologicznej (patrz dalej). Rokowanie jest złe; średni czas przeżycia od rozpoznania 1–6 miesięcy.

7.2.11. Nawracające bakteryjne zapalenie płuc

Bakteryjne zapalenia płuc obserwuje się także przy stosunkowo dobrym statusie immunologicznym (> 200 kom/ μ l). Według definicji, aby uznać je za chorobę wskaźnikową AIDS, muszą wystąpić co najmniej 2 epizody w czasie krótszym niż 12 miesięcy. Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi pozaszpitalnego zapalenia płuc są pneumokoki i *Haemophilus influenzae*, rzadziej *Mycoplasma*, *Klebsiella*, gronkowiec złocisty i *Pseudomonas aeruginosa*. Szpitalne zapalenie płuc jest najczęściej powodowane przez pałeczki *Klebsiella*, *Pseudomonas* i gronkowce. Terapia zasadniczo nie różni się od leczenia zapaleń płuc u chorych niezakażonych HIV. Stosuje się antybiotyki beta-laktamowe, np. amoksyliny z kwasem klawulanowym lub cefalosporyny, a przy uczuleniu na beta-laktamy – makrolidy. W szpitalnych zapaleniach płuc konieczna dla optymalnego leczenia jest izolacja czynnika etiologicznego i określenie jego profilu lekowrażliwości.

7.2.12. Posocznica salmonellowa

Nawracająca posocznica wywołwana przez niedurowe pałeczki *Salmonella* jest dość rzadką chorobą wskaźnikową AIDS. Lekiem z wyboru jest cyprofloksacyna, skuteczne są także cefalosporyny III generacji (np. cefotaksym, ceftriakson). Zazwyczaj wystarczająca jest tygodniowa terapia, po której należy zastosować długotrwałą terapię podtrzymującą cyprofloksacyną do czasu uzyskania rekonstrukcji immunologicznej.

7.2.13. Profilaktyka pierwotna i wtórna zakażeń oportunistycznych

Niska liczba limfocytów CD4⁺, nawet bez objawów klinicznych jakichkolwiek OIs, jest wskazaniem do profilaktycznego zastosowania leków przeciwdrobnoustrojowych. Możliwe jest skuteczne zapobieganie rozwojowi PCP, toksoplazmozy oraz mikobakteriozy atypowej. U wszystkich zakażonych HIV (jeśli nie ma przeciwwskazań) z liczbą limfocytów CD4⁺ < 200/μl zaleca się stosowanie kotrimoksazolu w małej dawce codziennie, co jest skutecznym postępowaniem zapobiegającym PCP i toksoplazmozie, a przy liczbie CD4⁺ < 50 kom/μl należy stosować także klarytromycynę lub azytromycynę codziennie, aż do czasu uzyskania dzięki HAART trwałej poprawy odporności, tj. wzrostu liczby limfocytów CD4⁺.

Ze względu na prawie 100-krotnie wyższe ryzyko gruźlicy u zakażonych HIV, w porównaniu z populacją niezakażoną, u osób z dużym upośledzeniem odporności zalecana jest profilaktyka gruźlicy. Wskazania do jej zastosowania obejmują: dodatni test tuberkulinowy bez wcześniejszej profilaktyki lub leczenia, niedawny kontakt z gruźlicą w wywiadzie, niewłaściwie leczoną gruźlicę w wywiadzie. Osoby z bliskiego kontaktu z prątkującym chorym powinny otrzymać profilaktykę niezależnie od wyniku testu tuberkulinowego. Należy także pamiętać o tym, że test tuberkulinowy u zakażonych HIV ze skrajnym upośledzeniem odporności może być fałszywie ujemny. Profilaktycznie stosuje się izoniazyd (INH) przez 9 miesięcy lub ryfampicynę (RMP) przez 4 miesiące. Warunkiem skuteczności profilaktyki jest dobra współpraca pacjenta z lekarzem prowadzącym i przestrzeganie zaleceń.

Poprawa stanu klinicznego po zastosowaniu leczenia przyczynowego OIs nie oznacza jeszcze wyleczenia. Patogeny oportunistyczne mają zdolność do długotrwałego przetrwania w stanie utajenia, a w sprzyjających warunkach łatwo dochodzi do reaktywacji jawnej klinicznie choroby. Zatem po zakończeniu terapii wstępnej niektórych OIs, u chorych z głębokim deficytem immunologicznym wskazane jest dalsze prowadzenie leczenia, tzw. terapii podtrzymującej lub profilaktyki wtórnej, do czasu uzyskania rekonstrukcji immunologicznej przez skuteczne leczenie antyretrowirusowe. Aktualne wytyczne międzynarodowe zalecają stosowanie terapii podtrzymującej w następujących schorzeniach: PCP, toksoplazmozie mózgu, mikobakteriozie atypowej, kryptokokozie, chorobie cytomegalowirusowej, posocznicy salmonellowej.

W tabeli 7.2 przedstawiono leki z wyboru stosowane w terapii podtrzymującej poszczególnych chorób wskaźnikowych AIDS oraz kryteria immunologiczne zaprzestania terapii.

W praktyce zarówno profilaktyka pierwotna, jak i terapia podtrzymująca jest leczeniem długotrwałym, co najmniej rocznym, szczególnie u chorych, u których wyjściowa liczba limfocytów CD4⁺ wynosi poniżej 50 kom/μl. Niesie to z sobą określone problemy: ryzyko zniszczenia fizjologicznej flory bakteryjnej i kolonizacji przez lekooporne drobnoustroje chorobotwórcze, konieczność długotrwa-

łego przyjmowania dodatkowych leków, a także narażenie na ich działania niepożądane i ewentualne interakcje. Jednakże w zaawansowanym niedoborze odporności ryzyko wystąpienia lub nawrotu OIs jest tak duże, że przeważają korzyści z prowadzenia tej profilaktyki.

Tabela 7.2. Terapia podtrzymująca zakażeń oportunistycznych		
Zakażenie oportunistyczne	Terapia podtrzymująca I rzutu	Kryteria przerwania terapii podtrzymującej
Pneumocystodoza	kotrimoksazol	liczba CD4 ⁺ > 200 kom/μl utrzymująca się przez ≥ 3 miesiące
Toksoplazmoza mózgu	sulfadiazyna + pirymetamina + kwas folinowy	brak objawów klinicznych i liczba CD4 ⁺ > 200 kom/μl utrzymująca się przez > 6 miesięcy
Mikobakterioza atypowa	klarytromycyna + etambutol	brak objawów klinicznych i liczba CD4 ⁺ > 100 kom/μl utrzymująca się przez > 6 miesięcy
Kryptokokoza	flukonazol	brak objawów klinicznych i liczba CD4 ⁺ > 100–200 kom/μl utrzymująca się przez > 6 miesięcy
Choroba cytomegalowirusowa	wałgancyklowir	brak objawów klinicznych i liczba CD4 ⁺ > 100–150 kom/μl utrzymująca się przez > 6 miesięcy
Posocznica salmonelowa	cyprofloksacyna	nieustalone

U pacjentów z zaawansowanym deficytem immunologicznym, którzy z różnych przyczyn nie są leczeni antyretrowirusowo lub u których pomimo HAART nie uzyskano odpowiedniego wzrostu liczby komórek CD4⁺, profilaktyka pierwotna bądź terapia podtrzymująca OIs powinny być prowadzone przez całe życie.

7.3. Leczenie nowotworów związanych z zakażeniem HIV

7.3.1. Inwazyjny rak szyjki macicy

Rak szyjki macicy jest ściśle związany etiopatogenetycznie z zakażeniem genotypami onkogennymi (najczęściej 16 i 18) wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV), przeniesionego drogą płciową. Ocenia się, że około 50% kobiet HIV(+) jest także zakażonych HPV. Zakażenie HIV sprzyja przechodzeniu zakażenia HPV w stan przewlekły i transformacji nowotworowej. W związku ze znacznym wydłużeniem życia kobiet zakażonych HIV ryzyko wystąpienia u nich raka szyjki macicy wzrosło, a zachorowania obserwuje się w młodszym wieku w porównaniu z populacją niezakażoną HIV. Inwazyjny rak szyjki macicy może pojawić się w każdym stadium zaawansowania niedoboru odporności.

Podstawą sukcesu terapeutycznego jest wczesne rozpoznanie choroby, dlatego wszystkie kobiety zakażone HIV powinny być objęte stałą opieką ginekologiczną. Leczenie zmian dysplastycznych szyjki macicy, raka *in situ* i raka inwazyjnego jest takie samo, jak u kobiet niezakażonych HIV.

Odmiennie niż w przypadku nowotworów opisanych dalej, rekonstrukcja układu odpornościowego uzyskana dzięki terapii antyretrowirusowej nie ma korzystnego wpływu na rozwój i przebieg choroby.

7.3.2. Mięsak Kaposiego

Mięsak Kaposiego (*Kaposi sarcoma* – KS) jest nowotworem najprawdopodobniej związanym etiopatogenetycznie z zakażeniem wirusem HHV-8, DNA-wirusem z grupy wirusów opryszczki. Najistotniejszą sprawą jest poprawa wydolności układu immunologicznego chorego, podstawą leczenia jest zatem skuteczna HAART. U chorych dotychczas nieleczonych antyretrowirusowo należy ją rozpocząć niezwłocznie. Supresja namnażania HIV i wzrost liczby limfocytów CD4⁺, uzyskany dzięki skutecznej HAART, ma duży wpływ na przebieg choroby, obserwuje się stabilizację przebiegu choroby, a nawet całkowite remisje bez stosowania leczenia onkologicznego.

Wybór metody terapii onkologicznej zależy od lokalizacji zmian i stopnia zaawansowania nowotworu. W przypadku pojedynczych zmian skórnych stosuje się krioterapię, miejscowe ostrykiwanie cytostatykami, radioterapię, retinoidy. Interwencja chirurgiczna powinna być ograniczona do biopsji diagnostycznych i usuwania małych ognisk w miejscach łatwo ulegających drażnieniu, gdyż nowotwór szerzy się wzdłuż naczyń dość daleko poza granice zmiany widoczne gołym okiem, zatem istnieje duże ryzyko wznowy miejscowej.

W przypadku zmian rozsianych, szczególnie z zajęciem narządów wewnętrznych (przewodu pokarmowego, układu oddechowego), stosuje się chemioterapię ogólną lub immunoterapię (interferon alfa). Wszystkie powyższe leki stosuje się łącznie z terapią antyretrowirusową. Należy pamiętać o ciężkich działaniach niepożądanych cytostatyków, nakładających się na zaburzenia wywołane przez HIV, przede wszystkim o działaniu mielotoksycznym i dodatkowym upośledzeniu odporności powodowanym przez te leki.

7.3.3. Chłoniaki nieziarnicze

U zakażonych HIV występują różne typy chłoniaków nieziarniczych, szczególnie częste są chłoniaki z komórek B, lokalizujące się najczęściej pozawęzłowo. Charakterystyczną dla zakażenia HIV lokalizacją jest ośrodkowy układ nerwowy, a chłoniak pierwotny mózgu rozwija się prawie wyłącznie w stanie skrajnego upośledzenia odporności, w badaniach obrazowych przypomina ropień toksoplazmowy. Rozpoznanie chłoniaka dokonuje się zazwyczaj w późnych stadiach zaawansowania choroby, ze względu na bardzo szybką progresję procesu nowotwo-

rowego. W obwodowych chłoniakach nieziarniczych podstawowym i najskuteczniejszym schematem leczenia jest CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon). W chłoniaku pierwotnym mózgu stosuje się radioterapię i kortykosteroidy lub metotreksat. U nieleczonych wcześniej HAART jak najszybciej należy ją rozpocząć. Odległe rokowanie w chłoniakach jest złe, czas przeżycia nie przekracza zazwyczaj 1 roku, a w pierwotnym zajęciu OUN wynosi kilka miesięcy. Ze względu na przedłużenie przeżycia zakażonych HIV, dzięki skutecznej terapii antyretrowirusowej, w ostatnich latach notuje się wzrost częstości występowania chłoniaków w tej populacji.

7.4. Leczenie chorób wskaźnikowych bezpośrednio związanych z zakażeniem HIV

Jako że zespół wyniszczenia i encefalopatia związana z HIV są spowodowane bezpośrednio przez HIV, a nie przez drobnoustroje oportunistyczne, podstawą terapii i jednocześnie leczeniem przyczynowym w tych schorzeniach jest skuteczna HAART.

7.5. Praktyczne problemy związane z leczeniem AIDS

7.5.1. Trudności w diagnostyce różnicowej

W praktyce u chorego na AIDS może jednocześnie wystąpić kilka różnych chorób wskaźnikowych, np. PCP i gruźlica płuc czy bakteryjne zapalenie płuc ze zmianami w RTG klatki piersiowej nakładającymi się na siebie. W doborze wstępnego empirycznego leczenia lekarz musi więc uwzględnić kilka najczęstszych przyczyn zapalenia płuc u zakażonych HIV. W wielu przypadkach nie udaje się postawić pewnego rozpoznania ze względu na niedostępność specjalistycznych badań mikrobiologicznych lub molekularnych, albo też problemy w ich interpretacji, a terapię prowadzi się wówczas empirycznie, na podstawie obrazu klinicznego. Na przykład toksoplazmozę mózgu można potwierdzić etiologicznie jedynie wykonując stereotaktyczną biopsję mózgu oraz pobierając w ten sposób materiał do badań parazytologicznych. Jest to jednak badanie inwazyjne, wykonywane w niewielu specjalistycznych ośrodkach neurochirurgicznych i obciążone dużym ryzykiem powikłań. Zatem leczenie przeciw toksoplazmozie rozpoczyna się na podstawie objawów klinicznych i badań obrazowych (rezonansu magnetycznego). Podobny obraz jak ropień toksoplazmozowy dają jednak także guzy mózgu. Niemiarodajne są także wyniki badań serologicznych, szczególnie u chorych ze skrajnym niedoborem odporności, u których upośledzona jest produkcja przeciwciał; brak lub niskie miano przeciwciał przeciwko *Toxoplasma gondii* nie wyklucza tej choroby, zwłaszcza że najczęściej jest to reaktywacja zakażenia latentnego, kiedy nie zawsze pojawiają się wskazujące na aktywne, świeże zakażenie przeciwciała w klasie IgM. O innej

niż toksoplazmoza przyczynie zmian w OUN świadczy brak poprawy po 1–2-tygodniowej terapii przeciwpierwotniakowej.

Innym przykładem jest mikobakterioza atypowa, która u chorych na AIDS jest chorobą rozsianą, a klinicznie przypomina chłoniaka. Występują stany gorączkowe, utrata masy ciała, powiększenie wielu grup węzłów chłonnych, szczególnie w jamie brzusznej, niedokrwistość, leukopenia. Wykrycie prątków atypowych jest trudne i najczęściej w oczekiwaniu na wyniki badań (posiewy krwi i szpiku, ocena cytologiczna szpiku i węzłów chłonnych) terapię przeciwprątkową rozpoczyna się empirycznie.

7.5.2. Zespoły rekonstrukcji immunologicznej

W ostatnich latach zaobserwowano przypadki paradoksalnego pogorszenia przebiegu niektórych zakażeń oportunistycznych po rozpoczęciu HAART. Dotyczyły one chorych z wyjściowo bardzo niską liczbą limfocytów CD4 i wysoką wiramią HIV. Opisywano także nietypowy obraz kliniczny niektórych zakażeń oraz przypadki ujawnienia się choroby oportunistycznej po rozpoczęciu HAART. Wszystkie te przypadki miały związek czasowy z rozpoczęciem terapii antyretrowirusowej, występowały od kilku dni do kilku miesięcy po włączeniu skutecznej HAART, z szybkim spadkiem wiramii HIV i często z poprawą parametrów immunologicznych. Nazwano to niekorzystne zjawisko zespołem rekonstrukcji immunologicznej (ZRI). Jest ono związane z odbudową funkcji układu immunologicznego, uzyskaną dzięki skutecznej HAART, co powoduje nadmierną lub nieprawidłową odpowiedź immunologiczną na patogeny.

Zespoły rekonstrukcji immunologicznej opisano w przebiegu: gruźlicy, mikobakteriozy atypowej, pneumocystodozy, toksoplazmozy, przewlekłego wzw typu B i C, zakażenia CMV, zakażenia VZV, kryptokokozy, PML. Ponadto obserwuje się nietypowe reakcje zapalne, zaostrzenie przebiegu lub ujawnienie się *de novo* zjawisk autoimmunologicznych. Nasilenie jest różne – od postaci łagodnych, aż do ciężkich, stanowiących zagrożenie życia i niekiedy kończących się zgonem.

Postępowanie w ZRI zależy od ich nasilenia. Wskazane jest kontynuowanie dotychczasowej HAART i leczenia przyczynowego zakażeń oportunistycznych, przy łagodnym i umiarkowanym nasilonym przebiegu dołączenie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, a w ciężkich przypadkach zastosowanie kortykosteroidów.

Nierozwiązanym dotąd problemem jest decyzja o najlepszym momencie dla rozpoczęcia HAART u chorych z zakażeniami oportunistycznymi, który wcześniej nie byli leczeni antyretrowirusowo, aby uniknąć ryzyka ZRI, a jednocześnie nie narażać chorego na rozwój innych chorób wskaźnikowych. Obecnie brak jest dokładnych wytycznych, a decyzję należy podejmować indywidualnie. W niektórych zakażeniach oportunistycznych o największym ryzyku wystąpienia ZRI (gruźlica, pneumocystodoza, kryptokokoza) zaleca się opóźnienie rozpoczęcia HAART do czasu opanowania zakażenia. W każdym przypadku świeżo wykrytego zakażenia HIV ze skrajnym niedoborem odporności, a bez ewidentnych objawów chorób wskaźnikowych, przed rozpoczęciem leczenia antyretrowirusowego należy wyko-

nać podstawowe badania krwi, badania obrazowe i badanie dna oka, aby wykluczyć utajone schorzenia, które mogą się ujawnić w nietypowej formie jako ZRI po rozpoczęciu HAART.

7.5.3. Interakcje lekowe i polipragmazja

W terapii AIDS chory jest zmuszony przyjmować wiele leków jednocześnie, zarówno doustnie, jak i pozajelitowo. Dużym problemem stają się więc niemożliwe do uniknięcia interakcje między lekami. Najbardziej znanym przykładem jest jeden z podstawowych leków przeciwgruźliczych – ryfampicyna. Jest to silny induktor cytochromu P-450, który wykazuje niekorzystne interakcje z większością leków antyretrowirusowych: inhibitorami proteazy (PI) i nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI); nie można zatem jednocześnie z ryfampicyną stosować wielu leków ARV: PI i newirapiny. O możliwych interakcjach należy pamiętać także przy planowaniu terapii innych schorzeń współistniejących z gruźlicą, gdyż przez układ cytochromu P-450 jest metabolizowanych wiele leków (np. leki przeciwzakrzepowe, pochodne sulfonilomocznika, glikozydy nasercowe). Innymi induktorami układu cytochromu P-450 są m. in. karbamazepina, fenytoina, leki stosowane niekiedy w leczeniu objawowym zaburzeń neurologicznych. Z kolei inhibitorami CYP-450 są m. in.: PI, przeciwgrzybicze pochodne imidazolowe (flukonazol, ketokonazol, itraconazol), makrolidy (azytromycyna, klarytromycyna, erytromycyna). Każdy z powyższych leków indukuje lub hamuje cytochrom P-450 w różnym stopniu, w zależności od konkretnej kombinacji leków. Podawanie jednocześnie kilku leków metabolizowanych przez układ cytochromu P-450 może skutkować zmianami ich stężeń, które są trudne do przewidzenia oraz prowadzić do nieskuteczności leczenia lub nasilenia działań niepożądanych.

Tabela 7.3. Wybrane leki stosowane w leczeniu AIDS (w tym leki antyretrowirusowe) o sumujących się działaniach niepożądanych

Mielotoksyczność	Neuropatia obwodowa	Zapalenie trzustki	Nefrotoksyczność	Hepatotoksyczność
Amfoterycyna B Flucytozyna Kotrimoksazol Sulfadiazyna Pirymetamina Gancyklowir Walgancyklowir Linezolid Zydowudyna* Cytostatyki	stawudyna* dydanozyna* izoniazyd linezolid	kotrimoksazol pentamidyna dydanozyna* stawudyna* rytonawir*	aminoglikozydy amfoterycyna B acyklowir (i.v.) indynawir* tenofowir* rytonawir* pentamidyna	izoniazyd ryfampicyna azytromycyna klarytromycyna flukonazol itraconazol ketokonazol worikonazol newirapina* efawirenz* NRTI* PI*

*Leki antyretrowirusowe.

Konieczność stosowania jednocześnie wielu leków, często toksycznych, niesie ze sobą także ryzyko nakładania się na siebie i nasilania ich działań niepożądanych. Wybrane działania toksyczne powodowane przez niektóre leki stosowane w terapii poszczególnych postaci AIDS przedstawiono w tabeli 7.3.

7.5.4. Adherencja

Adherencja, czyli stopień przestrzegania zaleceń lekarskich, jest szczególnie ważna u osób zakażonych HIV. Dobra współpraca pacjenta odgrywa zasadniczą rolę w skuteczności terapii antyretrowirusowej, ale także jest niezbędna dla sukcesu leczenia AIDS, kiedy oprócz leków antyretrowirusowych konieczne jest przyjmowanie wielu dodatkowych leków przez długi czas. Dotyczy to szczególnie leczenia gruźlicy, kiedy to niesystematyczne przyjmowanie leków skutkuje brakiem poprawy klinicznej oraz pojawieniem się prątków lekoopornych.

7.5.5. Współpraca wielu specjalistów i lekarzy ogólnych

Leczenie poszczególnych chorób składających się na AIDS w większości przypadków wymaga współpracy lekarza chorób zakaźnych ze specjalistami innych dziedzin medycyny: neurologiem, okulistą, onkologiem, hematologiem, ginekologiem, a także często z lekarzem rodzinnym, zwłaszcza w przypadku pacjentów mieszkających daleko od ośrodka specjalistycznego. To zagadnienie opisano dokładniej w rozdziale 11.

Piśmiennictwo

- Bartlett JG, Gallant JE. *2005–2006 Medical management of HIV infection*. Johns Hopkins Medicine Health Publishing Business Group. Baltimore 2005.
- Hoffmann C, Rockstroh JK, Kamps BS. *HIV Medicine 2006*. Strona sieci Web: <http://hivmedicine.com>.
- Knysz B. *Postępowanie w zespołach rekonstrukcji immunologicznej (ZRI) w przebiegu zakażenia HIV – zalecenia*. W: *Zasady opieki medycznej nad pacjentami zakażonymi HIV*. Rekomendacje PTN AIDS 2006 pod red. A. Horbana, R. Podlasin, A. Wiercińskiej-Drapała, G. Cholewińskiej, E. Bąkowskiej. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, Warszawa 2006: 31–36.
- Szymczak A. *Terapia podtrzymująca zakażeń oportunistycznych*. W: *Zasady opieki medycznej nad pacjentami zakażonymi HIV*. Rekomendacje PTN AIDS 2006 pod red. A. Horbana, R. Podlasin, A. Wiercińskiej-Drapała, G. Cholewińskiej, E. Bąkowskiej. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, Warszawa 2006: 27–30.
- Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents*. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America.

Rozdział 8

Koinfekcja HIV/HBV/HCV – możliwości leczenia

Małgorzata Ingot, Aleksandra Szymczak

8.1. Wstęp

Ponad dziesięcioletni już okres prowadzenia skutecznej terapii antyretrowirusowej (HAART) przyniósł zasadnicze zmiany w przebiegu zakażenia HIV. Znacznie zmniejszyła się liczba zachorowań na AIDS, spadła też liczba zgonów z powodu AIDS. Ocenia się, że szacunkowy czas przeżycia pacjenta, który we właściwym momencie rozpoczyna leczenie antyretrowirusowe, wynosi ponad 30 lat.

Wśród pacjentów zakażonych HIV daje się natomiast zauważyć wzrost częstości występowania niewydolności wątroby. Jest to wynikiem nakładania się licznych występujących u tych pacjentów czynników hepatotoksycznych. Przede wszystkim należy wziąć pod uwagę współwystępujące z zakażeniem HIV zakażenia wirusami hepatotropowymi HBV i HCV. Z uwagi na podobne w przypadku HIV, HBV i HCV drogi szerzenia się zakażeń ich łączne występowanie u tego samego pacjenta (koinfekcja) jest zjawiskiem dość powszechnym, szczególnie dotyczy to pacjentów stosujących dożylnie środki odurzające. Do czasu szerokiego wprowadzenia HAART pacjenci zakażeni HIV umierali głównie z powodu chorób wskaźnikowych, natomiast obecnie niewydolność wątroby jest jedną z głównych przyczyn zgonów w tej grupie chorych.

Leczenie przeciw wzw typu B i C u chorych z koinfekcją HIV/HBV/HCV staje się więc niezwykle istotne. Kwalifikacja do leczenia napotyka jednak wciąż na wiele barier. Najważniejsze z nich to brak dostatecznej motywacji u pacjenta, zbyt duże zaawansowanie deficytu immunologicznego, występowanie chorób wskaźnikowych, obawa przed występowaniem działań niepożądanych, niewystarczające przekonanie lekarza prowadzącego o celowości takiej terapii. Czynniki te powodują, że leczenie zakażeń wirusami hepatotropowymi dotyczy zaledwie około 10% zakażonych HIV w krajach zachodnioeuropejskich i znacznie mniejszego odsetka w Polsce, gdzie dodatkowo dostęp do tej terapii jest wciąż niedostateczny.

8.2. Koinfekcja HIV/HBV

8.2.1. Epidemiologia i przebieg kliniczny

Zakażenie wirusem B zapalenia wątroby wśród osób zakażonych HIV dotyczy w Europie 6–9,7%, a w krajach o wyższej endemiczności (Afryka, Azja Południowo-Wschodnia) może sięgać do 25%. W badaniu kohorty EuroSIDA, spośród

883 pacjentów z wynikiem HBsAg w czasie włączenia HBsAg(+) stwierdzono u 530 (9%) (Konopnicki i wsp. 2005). Odsetek występowania zakażenia HBV zależy od drogi nabycia zakażenia HIV, jest wyższy wśród osób uzależnionych i wśród MSM.

Zakażenie HIV niekorzystnie wpływa na przebieg zakażenia HBV. Do ponad 20% wzrasta odsetek rozwoju przewlekłej infekcji, który w populacji HIV(-) nie przekracza 5–10%. W przypadku koinfekcji HIV/HBV ponad 5-krotnie rzadziej dochodzi do spontanicznej serokonwersji HBeAg/anty-HBe i HBsAg/anty-HBs. U pacjentów zakażonych HIV/HBV stwierdza się wyższe wartości HBV DNA, niższe aktywności ALT, częściej dochodzi do reaktywacji zakażenia. Ryzyko zgonu z powodu niewydolności wątroby wzrasta u osób z koinfekcją HIV/HBV ponad 17 razy w stosunku do osób zakażonych tylko HBV. Niejednoznaczne są wyniki badań zmierzających do ustalenia wpływu terapii antyretrowirusowej na przebieg zakażenia HBV. Stwierdzono, że stosowanie terapii antyretrowirusowej zmniejsza ryzyko zgonu z powodu niewydolności wątroby; wykazano, na przykład, że każdy rok stosowania lamiwudyny w ramach HAART zmniejsza ryzyko zgonu z powodu niewydolności wątroby o 27% (Puoti M i wsp. 2006). Jednocześnie jednak stosowanie HAART w przypadku koinfekcji HIV/HBV wiąże się z większym ryzykiem hepatotoksyczności, opisano także reaktywację zakażenia HBV w pierwszych miesiącach stosowania HAART (Manegold C i wsp. 2001).

8.2.2. Szczepienie przeciw wzv B w koinfekcji HIV/HBV

Każdy pacjent zakażony HIV, u którego nie stwierdza się obecności przeciwciał anti-HBc, świadczących o przebytych zakażeniu HBV, winien być poddany szczepieniu przeciw wzv typu B. Odpowiedź na szczepienie u osób HIV(+) jest słabsza w stosunku do populacji HIV(-). Odsetek pacjentów, u których stwierdza się po szczepieniu zabezpieczające przed zakażeniem miana przeciwciał anti-HBs, wynosi 37,2–84% (Wong E i wsp. 2007). Skuteczność immunizacji jest lepsza u osób z wyższymi wartościami CD4⁺ i niewykrywalnym HIV RNA. Nie ma jak dotąd jednoznacznych wyników badań potwierdzających celowość stosowania w tej grupie podwójnej dawki szczepionki anti-HBV.

8.2.3. HIV/HBV – leczenie zakażenia HBV.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS

Główny celem leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (pwzw B) jest zapobieganie progresji choroby w kierunku marskości przez zahamowanie replikacji HBV. W konsekwencji osiąga się normalizację aktywności aminotranferaz, serokonwersję HBeAg/anty-HBe oraz rzadziej HBsAg/anty-HBs, regresję zmian histopatologicznych, a ostatecznie – zmniejszenie częstości występowania niewydolności wątroby i raka wątrobowokomórkowego (HCC) oraz zgonów związanych z chorobą wątroby. Długotrwała obserwacja chorych zakażonych HBV z wykorzystaniem czułych i swoistych metod diagnostycznych dowodzi, iż

obecnie nie dysponujemy lekiem, który umożliwiłby pełną eradykację HBV z wszystkich tkanek organizmu. Dostępne preparaty działają na wirus replikujący się, natomiast w niewielkim stopniu lub wcale nie wykazują aktywności wobec kolistej podwójnej nici DNA (cccDNA, minichromosom wirusowy). cccDNA stanowi komórkowy depozyt materiału genetycznego, a nawrót replikacji HBV po leczeniu zależy w dużej mierze od nieefektywnego zablokowania replikacji cccDNA. Wobec braku możliwości eliminacji zakażenia dąży się do trwałego zahamowania replikacji HBV. Wiremia na poziomie HBV DNA $> 10^4$ kopii/ml (2000 IU/ml) stanowi niezależny czynnik ryzyka rozwoju marskości wątroby i HCC.

W terapii przewlekłej B mogą być stosowane preparaty interferonu alfa (klasyczny i pegylowany alfa-2a) oraz analogi nukleotydomowe i nukleozydomowe (lamiwudyna, adefowir, entekawir – zarejestrowany w Polsce w 2007 r.). Stosowanie preparatów interferonu jest przeciwwskazane w przypadku klinicznej manifestacji marskości wątroby, ze względu na ryzyko dekompensacji funkcji narządu. Szereg działań niepożądanych, takich jak: objawy grypopodobne, anemia, małopłytkowość, depresja, zaburzenia autoimmunologiczne, ograniczają zastosowanie tego leku. Dotyczy to szczególnie pacjentów w bardziej zaawansowanym stadium zakażenia HIV, leczonych antyretrowirusowo.

Zaletą preparatów analogów nukleozydomowych jest bardzo szybka, choć często nietrwała po przerwaniu terapii, supresja replikacji HBV DNA. Mogą być bezpiecznie stosowane u chorych z marskością wątroby, w rozwiniętym zespole nabytego niedoboru odporności, a ich stosowanie nie jest związane z poważnymi działaniami niepożądanymi. Nie bez znaczenia jest też doustna forma stosowania tych leków. Niektóre preparaty analogów stosowane w ramach HAART wykazują działanie zarówno wobec HIV, jak i wobec HBV. Są to np.: lamiwudyna, tenofowir, emtrycytabina. Ułatwia to leczenie pacjentów z koinfekcją HIV/HBV.

Kwalifikację do leczenia zakażenia HBV przeprowadza się w oparciu o łączną ocenę różnych parametrów diagnostycznych pozwalających na stwierdzenie, że zakażenie HBV jest aktywne i prowadzi do progresji choroby wątroby.

Kryteria włączenia leczenia:

- 1) aktywność replikacyjna: HBV DNA $> 2 \times 10^4$ IU/ml u pacjentów HBeAg(+) i 2×10^3 IU/ml u pacjentów HBeAg(-),
- 2) aktywność biochemiczna (AlAT $> N$),
- 3) aktywność histologiczna.

Postępowanie terapeutyczne jest odmienne w zależności od tego, czy pacjent równocześnie wymaga czy nie wymaga leczenia antyretrowirusowego.

Koinfekcja HBV/HIV i brak wskazań do rozpoczęcia HAART

U pacjentów z liczbą CD4 > 500 kom/mm³, nieleczonych HAART, spełniających kryteria włączenia leczenia zakażenia HBV, najlepszą opcją terapeutyczną jest zastosowanie IFN- α . Najbardziej polecane jest podawanie interferonu pegylowanego – PEG IFN- α 2a w dawce 180 mcg 1 x w tygodniu przez 12 miesięcy. Natomiast klasyczny IFN- α stosuje się w dawce 5–6 MU/dziennie 3 x w tygodniu przez 4–6 miesięcy u pacjentów HBeAg(+) i 12 miesięcy u pacjentów HBeAg(-).

Należy unikać monoterapii analogami nukleozydowymi wykazującymi aktywność wobec HBV i HIV (lamiwudyna, tenofowir) ze względu na możliwość wyselekcjonowania mutantów HIV opornych na te analogi. Można rozważyć stosowanie ente-kawiru bądź telbivudyny (aktualnie jeszcze nie zarejestrowanej).

Koinfekcja HBV/HIV i konieczne włączenie HAART

Decyzja o leczeniu zależy głównie od wartości HBV DNA, obraz histopatologiczny ma mniejsze znaczenie, biopsja nie jest konieczna. Jeśli HBV DNA $> 2 \times 10^4$ IU/ml, zaleca się zastosowanie w ramach HAART co najmniej jednego, a najlepiej dwóch leków wykazujących aktywność wobec HIV i HBV (np. tenofowir i lamiwudyna, tenofowir i emtrycytabina)

Leczenie pacjentów z koinfekcją HBV/HIV i marskością

Terapia jest zalecana już przy HBV DNA > 200 IU/ml. Istnieje duże ryzyko reaktywacji zakażenia i dekompensacji funkcji wątroby po rozpoczęciu HAART, jednak wcześniejsze (u pacjentów niewymagających HAART) stosowanie pojedynczego leku obniżającego wiramię HBV, np. adefowiru, jest kontrowersyjne (rozwój oporności). Dlatego preferowane jest podanie pełnego zestawu HAART zawierającego dwa leki wykazujące aktywność wobec HBV.

8.3. Koinfekcja HIV/HCV

8.3.1. Epidemiologia i przebieg kliniczny

Częstość występowania zakażenia HCV w populacji pacjentów HIV(+) ściśle wiąże się z odsetkiem zakażeń HIV nabywanych w wyniku stosowania dożylnych środków odurzających. W Europie najwyższy (ponad 70%) jest w tych krajach (Białoruś, Ukraina), gdzie dominuje ta droga transmisji HIV, a najniższy – 10–15% np. w Austrii, Niemczech, gdzie zakażenia HIV szerzą się głównie drogą kontaktów seksualnych. W Polsce, według danych z badania EuroSIDA, u 61,2% osób zakażonych HIV stwierdza się obecność przeciwciał anty-HCV.

Progresja choroby wątroby do marskości u chorych zakażonych HCV z koinfekcją HIV następuje ponad 3 razy szybciej niż u chorych bez zakażenia HIV. Wynika to między innymi z nakładania się hepatotoksycznego działania wielu ze stosowanych leków (antyretrowirusowych, przeciwgruźliczych, psychotropowych i innych), większego nasilenia replikacji wirusów hepatotropowych, postępującego deficytu immunologicznego, zaburzeń metabolicznych rozwijających się w konsekwencji stosowania HAART, a także nadużywania alkoholu i/lub stosowania środków odurzających.

Stwierdzono, że w tym samym, 20-letnim, okresie obserwacji marskość wątroby rozwija się u 40% pacjentów z koinfekcją HIV, a tylko u 10% zakażonych samym HCV (Di Martino V et al. 2001). Uznaje się, że koinfekcja HIV i nadużywanie alkoholu to dwa najważniejsze czynniki powodujące przyspieszenie progresji zakaże-

nia HCV do marskości. Wykazano wpływ bezwzględnej liczby limfocytów CD4⁺ oraz zjawiska rekonstrukcji immunologicznej na stopień zaawansowania włóknienia wątroby, pacjenci z CD4⁺ < 200 kom/mm³ mają statystycznie istotnie bardziej zaawansowane włóknienie. U chorych z CD4⁺ < 200 kom/mm³ szybszy jest też postęp włóknienia, mierzony jako stopień zaawansowania włóknienia w stosunku do czasu trwania zakażenia HCV. Istnieją także pojedyncze doniesienia, których autorzy nie znajdują różnic w postępie włóknienia wątroby w przebiegu zakażenia HCV u pacjentów HIV(+) i HIV(-). Nadal nie jest jasny wpływ terapii antyretrowirusowej (HAART) na postęp włóknienia. Większość autorów przyjmuje, że osiągnięta dzięki HAART supresja wirerii HIV i rekonstrukcja immunologiczna pozytywnie wpływają na obraz histopatologiczny wątroby i że skuteczna terapia antyretrowirusowa przyczynia się do hamowania progresji włóknienia.

Istotne jest też to, że patologia wątroby stanowi poważny czynnik ograniczający tolerancję leków stosowanych w ramach wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART). Wobec udowodnionej, istotnie szybszej progresji włóknienia wątroby leczenie przyczynowe zakażenia HCV u chorych z koinfekcją HIV jest bardzo wskazane. Skuteczna terapia antyretrowirusowa stwarza chorym zakażonym HIV możliwość wieloletniego przeżycia bez ryzyka rozwoju AIDS. W tym kontekście istotne staje się zapobieganie rozwojowi marskości wątroby przez skuteczne leczenie przewlekłego wzw typu C.

8.3.2. Skuteczność leczenia przeciw wzv typu C w koinfekcji HIV/HCV

W 2004 r. opublikowano wyniki trzech (badań Apricot, ACTG 5071, Ribavic), w których wykazano, że pacjenci z koinfekcją HIV/HCV mogą być skutecznie leczeni pegylowanym interferonem i rybawiryną. W badaniach tych leczono zróżnicowane grupy chorych (różnice w zakresie liczby CD4, odsetka leczonych HAART, zaawansowania choroby wątroby i in.). Odsetek trwałych odpowiedzi wirusologicznych (sustained virological response – SVR) był zróżnicowany – niezależnie od genotypu HCV wynosił 27–40%, u pacjentów zakażonych genotypem 2 i 3 był wyższy – 43–73%. Najlepsze wyniki uzyskano w obejmującym największą grupę chorych $n = 289$ badaniu Apricot. Stosowano PEG IFN- α 2a w dawce 180 mcg/tyg. oraz RBV w dawce 800 mg/dobę. SVR osiągnęło 40% pacjentów ogółem, w tym 29% zakażonych genotypem 1, u 25% pacjentów przerwano leczenie. W wielośrodkowym badaniu francuskim (Ribavic) obejmującym grupę $n = 205$ chorych stosowano PEG IFN- α 2b 1,5 mcg/kg/tyg. oraz RBV 800 mg/dobę. SVR uzyskano u 27% chorych niezależnie od genotypu, aż u 38% przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. Badanie ACTG 5071 przeprowadzone w USA obejmowało 133 chorych. Stosowano PEG IFN- α 2a 180 mcg/tyg. oraz RBV przez 12 tygodni w dawce 600 mg/dobę, a następnie przy dobrej tolerancji 1000 mg/dobę. SVR stwierdzono u 27% chorych (u 14% zakażonych genotypem 1 i u 73% w przypadku pozostałych genotypów).

We wszystkich tych badaniach dawki RBV były niższe niż zalecane w leczeniu pacjentów bez koinfekcji HIV, co wynikało z obawy przed interakcjami z lekami antyretrowirusowymi (przede wszystkim z zydowudyną). Mogło to rzutować na uzyskane wyniki. Odsetek SVR uzyskiwany u chorych z koinfekcją HIV był nieco niższy niż w przypadku zakażonych tylko HCV, ale i tak wyniki te były zachęcające i stały się podstawą opracowania rekomendacji terapeutycznych dla tej grupy pacjentów oraz punktem odniesienia dla wielu badań klinicznych. W marcu 2005 r. pegylowany interferon- α 2a i rybawiryna zostały zarejestrowane do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C u pacjentów z koinfekcją HIV.

Współistniejące zakażenie HIV często w fazie wymagającej jednoczesnego prowadzenia terapii antyretrowirusowej utrudnia stosowanie leczenia zakażenia HCV. Problemy pojawiają się już na etapie kwalifikacji do leczenia, która w tym przypadku powinna być wyjątkowo staranna. Należy uwzględnić nie tylko stan immunologiczny i dotychczasowy przebieg leczenia antyretrowirusowego, ale także stan psychiczny chorego, jego motywację do leczenia, okres abstynencji narkotykowej, status socjalny i inne czynniki. Pacjenci zakażeni HIV/HCV wymagają w czasie trwania leczenia szczególnie uważnego monitorowania, wizyty kontrolne, szczególnie w pierwszym okresie terapii, powinny odbywać się co 2 tygodnie.

Skuteczność leczenia przyczynowego zakażenia HCV u chorych z koinfekcją HIV oceniana jako ujemny wynik HCV RNA 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (SVR) w większości dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych jest nieco niższa niż u chorych zakażonych tylko HCV. Jest to spowodowane wieloma czynnikami.

Wykazano, że pacjenci z zaawansowanym deficytem immunologicznym ($CD4 < 200$ kom/mm³) odpowiadają znacznie gorzej i częściej występują u nich ciężkie działania niepożądane. Większość autorów uważa, że u takich chorych terapia interferonem i rybawiryną jest przeciwwskazana. Obserwowany w trakcie leczenia interferonem spadek liczby limfocytów CD4 może być dla nich niebezpieczny – wiąże się z ryzykiem rozwoju zakażeń oportunistycznych. Najlepiej, jeśli pacjent kwalifikowany do leczenia wzv C ma liczbę CD4 > 350 kom/mm, niewykrywalną wiremę HIV, a terapia antyretrowirusowa jest prowadzona co najmniej 6 miesięcy.

Kolejnym czynnikiem niekorzystnie wpływającym na skuteczność leczenia jest wiremia HCV. W przypadku koinfekcji HIV/HCV wartości wiremii HCV są wyższe niż u chorych HIV(-), dotyczy to szczególnie pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV. Również spadek wiremii HCV w pierwszych tygodniach leczenia jest wolniejszy.

Należy także wspomnieć o częściej w przypadku koinfekcji stwierdzanym stłuszczeniu wątroby warunkowanym insulinoopornością, nadużywaniem alkoholu, zaburzeniami gospodarki tłuszczowej.

8.3.3. Optymalny czas trwania i monitorowanie leczenia

Czas trwania leczenia przeciw wzv typu C u pacjentów bez współistniejącego zakażenia HIV ustalono dla genotypu 1 na 48 tygodni, a dla genotypów 2, 3 – 24 tygodnie. Sugeruje się (ale nie znalazło to jeszcze praktycznego zastosowania w pro-

gramach terapeutycznych), aby w przypadku stwierdzenia RVR (ujemny HCV RNA po 4 tygodniach terapii) skracać leczenie w genotypie 1 do 24 tygodni, a w 2, 3 do 12–16 tygodni. Bardzo szybka odpowiedź wirusologiczna (RVR – rapid virological response) jest czułym pozytywnym czynnikiem prognostycznym. Pacjenci, którzy wykazują ten typ odpowiedzi, w wysokim odsetku uzyskują pełną skuteczność leczenia i można u nich skracać czas terapii bez negatywnego wpływu na końcowy wynik. Jak dotąd decyzję o celowości kontynuowania leczenia podejmuje się na podstawie wyniku odpowiedzi wirusologicznej w 12. tygodniu, ocena RVR może wkrótce być przydatna także w tym aspekcie i umożliwiać indywidualizację czasu terapii w zależności od typu odpowiedzi.

Ustalenie optymalnego czasu leczenia ma w grupie chorych z koinfekcją HIV bardzo duże znaczenie ze względu na słabszą motywację, interakcje z lekami antyretrowirusowymi, większe nasilenie zaburzeń nastroju i innych działań niepożądanych.

W rekomendacjach terapeutycznych dla tej grupy chorych, ze względu na znaczny odsetek nawrotów replikacji HCV, po zaprzestaniu leczenia zalecano 48-tygodniową terapię niezależnie od genotypu HCV (co oznacza wydłużenie czasu leczenia w genotypie 2, 3 do 48 tygodni). Mimo że wartości wirerii HCV są u chorych z koinfekcją HIV zwykle wyższe i odpowiedź na leczenie może być wolniejsza, ocena RVR może mieć zastosowanie również w tej grupie pacjentów. Retrospektywna analiza wyników leczenia pacjentów zakażonych HIV/HCV genotyp 2, 3, którzy uzyskali RVR, wykazała, że osiągnęli dobry wynik po 24 tygodniach leczenia, co przeczy konieczności przedłużania terapii u wszystkich chorych. Wyniki trwającego obecnie badania EXTENT prawdopodobnie potwierdzą możliwość indywidualizacji czasu leczenia w zależności od wyjściowej wirerii i typu odpowiedzi.

Zaobserwowana duża wartość predykcyjna RVR zaowocowała zaproponowanym na 3. Międzynarodowych Warsztatach Koinfekcji HIV/HBV/HCV algorytmem terapii przeciw wzw typu C u osób współzakażonych HIV/HCV. Uwzględniono w nim wczesną ocenę skuteczności wirusologicznej – już w 4. tygodniu terapii. U osób, u których HCV RNA jest ujemny, zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV, kontynuuje się terapię do 24 tygodni (dotyczy to jednak tylko osób z niewielką replikacją HCV i minimalnymi zmianami w obrazie histologicznym wątroby), natomiast u zakażonych genotypem 1 lub 4 i pozostałych zakażonych genotypami 2 lub 3 prowadzi się leczenie do 48 tygodni, bez dodatkowych dalszych kontroli wirerii HCV w trakcie terapii. Chorym, u których HCV RNA po 4 tygodniach terapii jest dodatni, kontroluje się HCV RNA ilościowo po 12 tygodniach leczenia. Jeśli HCV RNA spada o co najmniej 2 log w porównaniu z wartością sprzed leczenia, kontynuuje się terapię do kolejnej oceny HCV RNA, tym razem już jakościowej, w 24. tygodniu. Jeśli HCV RNA jest ujemny, terapię prowadzi się do 48 tygodni u chorych zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV, lub do 72 tygodni u zakażonych genotypem 1 lub 4. W przypadku wyniku dodatniego po 24 tygodniach leczenia zaleca się przerwanie terapii. Leczenie przerywa się także u osób, u których nie stwierdza się EVR, czyli spadku HCV RNA o co najmniej 2 log w porównaniu z wartością wyjściową po 12 tygodniach leczenia. (Soriano V et al. 2007).

8.3.4. HIV/HCV – leczenie zakażenia HCV. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS

Każdy pacjent zakażony HIV/HCV, aktywnie replikujący HCV z liczbą limfocytów $> 200 \text{ kom/mm}^3$, winien być kwalifikowany do leczenia przyczynowego zakażenia HCV. Pacjenci zakażeni genotypem 2 i 3 HCV oraz genotypem 1 z niską wiremią HCV ($< 800\,000$ kopii/ml) mogą być leczeni niezależnie od wyniku biopsji wątroby (biopsja jest zatem opcjonalna). Warto jednak proponować i wykonywać biopsję wątroby z uwagi na możliwość porównania ewolucji zmian histopatologicznych w dłuższej obserwacji pacjenta. U pacjentów zakażonych genotypem 1 z wysoką wiremią HCV biopsja jest konieczna, a leczenie jest szczególnie wskazane u chorych z zaawansowanym włóknieniem. Prawidłowa aktywność AIAT nie dyskwalifikuje od leczenia.

Terapia jest przeciwwskazana u pacjentów z marskością wątroby B i C w skali Childa Pugh'a. Leczenie może być także oferowane pacjentom leczonym substytucyjnie metadonem.

Standardowy schemat terapeutyczny to PEG IFN- α 2a 180 mcg (lub PEG IFN- α 2b 1,5 mcg/kg/m.c.) 1 x w tygodniu w połączeniu z RBV w dawce 800 mg/dobę u zakażonych genotypem 2, 3 i 1000–1200 mg/dobę u zakażonych genotypem 1, 4. Z uwagi na duże ryzyko nawrotów sugeruje się, aby nie skracać do 24 tygodni czasu leczenia u zakażonych genotypem 2, 3 i stosować 48-tygodniową terapię niezależnie od genotypu.

Monitorowanie przebiegu leczenia, przerywanie terapii w razie braku wczesnej odpowiedzi oraz ocena skuteczności leczenia winna być prowadzona według schematu stosowanego u pacjentów niezakażonych HIV.

W przypadku równoczesnego prowadzenia HAART z uwagi na zwiększone ryzyko niedokrwistości zaleca się unikanie stosowania zydowudyny. Nie wolno podawać didanozyny i stawudyny (w połączeniu z rybawiryną zwiększa się ryzyko toksyczności mitochondrialnej).

8.4. Hepatotoksyczność HAART w koinfekcji HIV/HBV/HCV

Wszystkie leki antyretrowirusowe wykazują w jakimś stopniu toksyczność wątrobową. Patomechanizm uszkodzenia wątroby jest zróżnicowany w zależności od klasy leków: np. nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy wykazują głównie toksyczność mitochondrialną, a reakcja nadwrażliwości determinowana polimorfizmem genów zdarza się w czasie leczenia newirapiną. Dotyczy przede wszystkim kobiet z liczbą limfocytów CD4: 250 kom/mm^3 . Spośród aktualnie stosowanych leków antyretrowirusowych za najbardziej hepatotoksyczne uznaje się ritonawir, tipranawir i newirapinę.

Współistnienie infekcji HBV/HCV zwiększa ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności. Pacjenci ci powinni podlegać w czasie leczenia szczególnie uważnej kontroli (badania biochemiczne zaleca się wykonywać co 6 tygodni), zwłaszcza w pierwszych miesiącach terapii. Stwierdzenie 10-krotnego wzrostu aktywności aminotransferaz jest wskazaniem do zmiany schematu leczenia. Należy podkreślić, że podjęcie leczenia przyczynowego zakażeń HBV i HCV, zanim pojawią się wskazania do rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej, stwarza szansę uniknięcia wystąpienia hepatotoksyczności leków antyretrowirusowych.

Piśmiennictwo

- Di Marino V, Rufat P, Boyer N, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long term retrospective cohort study. *Hepatology* 2001; 34: 1193–1199.
- Inglot M. *Rekomendacje PTN AIDS dotyczące koinfekcji HIV/HBV/HCV*. W: *Zasady opieki medycznej nad pacjentami zakażonymi HIV*. Rekomendacje PTN AIDS 2006. Warszawa: Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS; 2006: 37–40.
- Konopnicki D, Mocroft A, De Wit S, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to HAART and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19: 593–601.
- Manegold C, Hannoun C, Wywiol A, et al. Reactivation of HBV replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving HAART. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 144–148.
- Puoti M, Cozzi-Lepri A, Arici C, et al. Impact of lamivudine on the risk of liver-related death in 2041 HBsAg and HIV positive individuals: results from an inter cohort analysis. *Antivir Ther* 2006; 11: 567–574.
- Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 Updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007; 21: 1073–1089.
- Wong E, Bosworth N, Slade M, et al. Response to hepatitis B vaccination in a primary care setting: influence of HIV infection, CD4+ lymphocyte count and vaccination schedule. *Int J STD AIDS* 1996; 7: 490–549.

Rozdział 9

Kobieta żyjąca z HIV/AIDS a ciąża

Małgorzata Inglot, Katarzyna Fleischer

9.1. Zapobieganie zakażeniu matczyno-płodowemu

9.1.1. Epidemiologia zakażeń HIV/AIDS kobiet i dzieci

Od 1981 r. zanotowano ponad 25 mln zgonów związanych z AIDS. Szacuje się, że spośród 38,6 mln osób zakażonych HIV na świecie (2006. Geneva, UNAIDS) blisko 48% stanowią kobiety. W 2005 r. zarejestrowano 2,3 mln zakażeń HIV u dzieci. Rocznie odnotowuje się 540 tysięcy nowych zakażeń u dzieci, większość z nich w Afryce Subsaharyjskiej. W Polsce, według aktualnych danych epidemiologicznych, żyje ponad 10 tysięcy nosicieli HIV – 77% jest w wieku rozrodczym, tj. 20–39 lat, aż 9% stanowią małoletni poniżej 20 r.ż. W ostatnich latach wyraźnie rośnie odsetek zakażeń u kobiet, wynosi on obecnie około 25%.

Opieka medyczna nad osobami zakażonymi HIV w krajach rozwijających się jest niedostateczna. Tylko 11% osób wymagających leczenia antyretrowirusowego otrzymuje terapię i w 2005 r. tylko 9% kobiet w ciąży zakażonych HIV pozostawało pod właściwą opieką (Raport United Nations General Assembly, 2006). W krajach Europy, a wśród państw Afryki tylko w Botswanie, specjalistyczna pomoc medyczna dociera do większości potrzebujących kobiet. Międzynarodowe programy mają na celu ograniczenie liczby nowych zakażeń HIV u dzieci – np. program UNGASS (United Nations General Assembly Special Session) zakłada redukcję zakażeń dzieci o 50% do 2010 r.

9.1.2. Badania przesiewowe w kierunku HIV u kobiet ciężarnych

Zgodnie z aktualnym stanowiskiem towarzystw międzynarodowych, wszystkim osobom podejmującym ryzykowne zachowania zaleca się wykonywanie testów przesiewowych w kierunku zakażenia HIV co 2 lata. Wszystkie kobiety planujące ciążę i będące w ciąży powinny mieć możliwość wykonania testów w kierunku HIV po rozmowie z lekarzem (patrz rozdz. 4. dotyczący poradnictwa okołotestowego). U kobiet żyjących w krajach o wysokiej częstości zakażeń HIV w populacji narażonych na inne choroby przenoszone drogą kontaktów seksualnych, np. uzależnione od dożylnych środków odurzających, prostytutki, posiadające wielu partnerów seksualnych, test powinien zostać powtórzony w 3. trymestrze ciąży. W Polsce, jak wynika z sondażu przeprowadzonego przez TNS/OBOP, tylko 3% ankietowanych kobiet podało, że lekarz zalecił wykonanie testu anty-HIV.

Realizacja zaleceń dotyczących badań przesiewowych u kobiet w ciąży napotyka na poważne przeszkody. Nie wszystkim kobietom oferuje się wykonanie badania w kierunku HIV, nie wszystkie kobiety zgadzają się na badanie, a przede wszystkim nie wszystkie kobiety objęte są opieką medyczną. Problem ten dotyczy także systemu opieki zdrowotnej w Polsce. Mimo wielu akcji edukacyjnych, także tych wspieranych przez media (np. „Kobieta a HIV”, „Zrób test”) nadal odczuwalny jest sceptycyzm specjalistów ginekologów-położników wobec celowości takich badań. Bez wiedzy o ewentualnym zakażeniu HIV niemożliwe jest podjęcie skutecznych działań profilaktycznych, redukujących ryzyko zakażenia dziecka do poniżej 2%.

9.1.3. Antykoncepcja

Stosowanie antykoncepcji spełnia zasadniczo dwie role – zapobiega niechcianej ciąży, a w przypadku stosowania metod barierowych – zapobiega lub zmniejsza ryzyko nabycia chorób przenoszonych drogą kontaktów seksualnych. Należy jednak pamiętać, że niektóre z metod antykoncepcji sprzyjają zakażeniu HIV (tab. 9.1).

Tabela 9.1. Metody antykoncepcji a ryzyko nabycia chorób przenoszonych drogą płciową (STD)		
Metoda antykoncepcji	Ryzyko STD i HIV	Skuteczność antykoncepcji
Prezerwatywa dla mężczyzn	niższe	85–95%
Prezerwatywa dla kobiet	niższe	75–2%
Nonoxynol-9	wyższe	60–85%
Tabletki antykoncepcyjne	wyższe?	97%
Depo-Provera	brak efektu ochronnego	99%
Norplant	brak efektu ochronnego	99%
Metody IUD	wyższe	97%

Metody barierowe w postaci prezerwatyw dla mężczyzn i kobiet spełniają obydwa zadania z dość dobrą skutecznością. Wkładki wewnątrzmaciczne zwiększają ryzyko transmisji HIV, indukując miejscowy stan zapalny endometrium (napływ leukocytów) i przedłużając krwawienia miesięczne. Doustne hormonalne środki antykoncepcyjne prawdopodobnie zwiększają ryzyko zakażenia przez wpływ na nabłonek pochwy (scieńczenie) i szyjki macicy (częstsze infekcje grzybicze i powstawanie nadżerek, czynnościowe krwawienie endometrium). Na skuteczność antykoncepcji hormonalnej wpływa stężenie leku (etinyl estradiolu) w surowicy, które jest obniżone przy stosowaniu w leczeniu antyretrowirusowym newirapiny (o 19%), nelfinawiru, ritonawiru.

9.1.4. Planowanie ciąży

Potwierdzenie zakażenia HIV wymaga skierowania pacjentki do specjalistycznego ośrodka, w którym istnieje możliwość pełnej diagnostyki zaawansowania niedoboru odporności, wykonania badań w kierunku innych chorób przenoszonych

drogą kontaktów seksualnych lub związanych z dożylnym stosowaniem środków odurzających. Należy podkreślić, że w tej grupie często rozpoznawane są zachorowania na kiłę, uwagę zwraca też wysoka częstość współzakażeń HCV/HIV i HBV/HIV, które również może być podstawą do swoistego postępowania profilaktycznego u noworodka (patrz rozdz. 8. dotyczący interdyscyplinarnych aspektów zakażenia HIV oraz koinfekcji HBV/HIV i HCV/HIV). W przypadku koinfekcji HCV/HIV ryzyko wertykalnego zakażenia HCV wzrasta z 3–6% do 15–36%. U kobiet ciężarnych zakażonych HIV należy również pamiętać o badaniach w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy. Ważna jest ogólna ocena stanu zdrowia kobiety, ze szczególnym uwzględnieniem odżywienia, znamion przemocy, śladów po dożylnych iniekcjach.

Zgodnie z ustawodawstwem polskim, kobietom w ciąży przysługuje opieka medyczna niezależnie od ubezpieczenia.

Ryzyko zakażenia HIV podczas kontaktu seksualnego jest średnio 8-krotnie wyższe w przypadku kobiety (8–20/10 000) niż mężczyzny (6–9/10 000). Prawdopodobieństwo zakażenia jest większe przy wysokiej replikacji HIV RNA, maleje natomiast przy stosowaniu HAART. Wysokość wirerii HIV RNA (viral load – VL) nie koreluje ze stężeniem HIV RNA na błonach śluzowych, czy ze zmniejszeniem liczby zakażonych limfocytów i makrofagów w nasieniu, tak więc osoba z niewykrywalnym w surowicy wirusem HIV jest potencjalnie zakaźna. W Tabeli 9.2 zostały przedstawione wyniki retrospektywnej oceny częstości nowych zakażeń HIV w grupie par, w których jeden z partnerów był zakażony HIV. W ciągu roku do serokonwersji dochodziło u 3–8%, a w ciągu 2 lat – u blisko 13% partnerów niestosujących regularnie prezerwatyw.

Wirurgia HIV RNA (viral load – VL) (kopii/ml)	Zakażenie (100 osób/rok)
< 400	0
400–3500	4,8
3500–50 000	14
> 50 000	23

Kobieta zakażona HIV coraz częściej może podejmować świadomą decyzję o macierzyństwie. Profilaktyka zakażeń maczyno-płodowych umożliwi bowiem urodzenie zdrowego dziecka. W latach 90. ubiegłego stulecia opracowano skuteczne metody oczyszczania nasienia, które wraz ze wspomaganym sztucznym zapłodnieniem eliminują ryzyko zakażenia. W Polsce ośrodkami prowadzącymi wspomaganą technikę rozrodu u osób żyjących z HIV są Instytut Matki i Dziecka w Warszawie i Klinika Ginekologii AM w Białymstoku. Brak wiedzy o możliwościach bezpiecznej antykoncepcji oraz pełna odpłatność procedur zapłodnienia *in vitro* mogą niekiedy skłaniać partnerki zakażonych mężczyzn do podjęcia ryzyka zapłodnienia drogą naturalną. Prawdopodobieństwo zapłodnienia jest około 100-krotnie wyższe

niz zakażenia HIV, choć należy podkreślić, że opisano przypadki transmisji heteroseksualnej po jednorazowej ekspozycji.

Tabela 9.3. Badania dodatkowe zalecane u kobiet w ciąży zakażonych HIV	
Badanie	Częstość wykonywania badań
Grupa krwi matki i ojca	jednorazowo
Cytologia szyjki macicy	
Anty-HBc, anty-HCV	
ToxoAb	
Próba tuberkulinowa, jeśli nie była wykonywana wcześniej	
VDRL lub FTA-ABS	pierwsza wizyta i w 32–36 Hbd
<i>Chlamydia</i> , rzeżączka	według wskazań
Morfologia z rozmazem	pierwsza wizyta, a następnie co miesiąc
Badania biochemiczne krwi	
Badanie ogólne moczu	
CD4/CD8, HIV RNA	pierwsza wizyta, a następnie co 3 miesiące
Konsultacja stomatologiczna	po stwierdzeniu ciąży i według wskazań zabieg: II trymestr

9.2. Profilaktyka wertykalnego zakażenia HIV

Do zakażenia wertykalnego HIV może dojść podczas ciąży, porodu oraz karmienia piersią. Ryzyko infekcji w czasie ciąży i porodu szacowane jest na poziomie 15–30% i wzrasta przy karmieniu piersią do 20–45%. W 70% przypadków do zakażenia dochodzi w czasie porodu, w 30% – *in utero*, najczęściej w ciągu 14 dni przed rozwiązaniem w wyniku skurczowej aktywności macicy i mikroprzetoczeń, a także drogą wstępującą podczas porodu.

9.2.1. Czynniki ryzyka transmisji HIV matka – dziecko

W Polsce rocznie notowanych jest około 350 tysięcy porodów, w tym około 200 porodów kobiet zakażonych HIV. Mimo różnych możliwości profilaktyki zakażeń wertykalnych nadal o jej skuteczności w dużym stopniu decyduje czas zgłoszenia się kobiety do lekarza. Jednakże celowe jest podjęcie działań profilaktycznych nawet w zaawansowanej w ciąży, w czasie porodu oraz u noworodka do 72 godzin po urodzeniu.

Wśród czynników ryzyka transmisji zakażenia należy wyróżnić przede wszystkim zaawansowanie zakażenia HIV (tab. 9.4). Decydujące znaczenie ma poziom wirerii w surowicy krwi matki (ryzyko wzrasta istotnie gdy HIV RNA > 1000 kopii/ml), poziom wirerii w wydzielinie pochwy, liczba CD4 (ryzyko wzrasta 3-krotnie przy CD4 < 400 kom/mm³). Stan zapalny dróg rodnych oraz traumatyczne prowadzenie porodu (stosowanie kleszczy, próżniociągu, manewry położnicze) sprzy-

jają zakażeniu. Ryzyko wzrasta także przy porodzie przedwczesnym, porodzie siłami natury, w przypadku uszkodzenia łożyska, stosowania inwazyjnych metod monitorowania stanu płodu. Istotny jest czas pęknięcia błon płodowych – ryzyko zakażenia wzrasta dwukrotnie, jeśli upłynęło więcej niż 4 godziny od pęknięcia pęcherza płodowego do zakończenia porodu (dodatkowe 2% z każdą godziną trwania porodu do 24 godzin) oraz zakażenie wód płodowych. Transmisji wertykalnej HIV sprzyja współistnienie innych chorób przenoszonych drogą kontaktów seksualnych (sexually transmitted diseases – STD), np.: HSV, HPV, waginozy bakteryjne.

Tabela 9.4. Zaawansowanie zakażenia HIV u kobiety a ryzyko zakażeń odmatczyńnych	
Wiremia HIV RNA (kopii/ml)	Ryzyko zakażenia HIV (%)
> 100 000	41%
1000–10 000	17%
< 1000	0%
Liczba CD4* (kom/mm ³)	ryzyko zakażenia HIV (%)
< 200	43 %
> 600	15%

* Istotny wzrost ryzyka transmisji przy CD4 < 700 kom/mm³.

9.2.2. Leki antyretrowirusowe

Stosowanie leków antyretrowirusowych podczas ciąży, w trakcie porodu i u noworodka w ciągu pierwszych tygodni życia, rozwiązanie ciąży elektywnym cięciem cesarskim (cięcie cesarskie wykonane w trybie planowym przed ukończeniem 38. tygodnia ciąży) i odstąpienie od karmienia piersią, pozwala na obniżenie częstości odmatczyńnych zakażeń HIV do < 2%. Problemem są koszty działań profilaktycznych oraz zależność – im prostszy oraz krótszy schemat postępowania, tym większa szansa jego realizacji. Prowadzenie HAART u kobiet w wieku rozrodczym wymaga stosowania leków uznanych za bezpieczne dla płodu lub nakłada na lekarza obowiązek edukacji, a na pacjentki obowiązek stosowania skutecznej antykoncepcji.

Kiedy kobieta zakażona HIV zachodzi w ciążę, zespół lekarzy – ginekologa, specjalisty chorób zakaźnych, specjalisty medycyny rodzinnej oraz neonatologa – powinien wspólnie ustalić sposób profilaktyki zakażenia HIV u dziecka. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że w każdym wieku ciąży można podjąć działanie, które ograniczy ryzyko transmisji wertykalnej. W tabeli 9.5 przedstawiono zalecane przez WHO schematy postępowania profilaktyki zakażeń matczyno-płodowych.

Pierwsze zalecenia profilaktyki zakażeń wertykalnych opracowane zostały w 1994 r. Protokół PACTG 076 (Pediatric AIDS Clinical Trias Group) obejmował stosowanie AZT u kobiety w czasie ciąży doustnie, w czasie porodu dożylnie i u dziecka doustnie przez okres 6 tygodni oraz elektywne cięcie cesarskie, odstąpienie od karmienia piersią i pozwolił na ograniczenie ryzyka zakażenia o 17% (25% vs 8%).

Tabela 9.5. Profilaktyka odmatczyń zakażeń HIV z zastosowaniem leków antyretrowirusowych (podaż doustna) (wg zaleceń WHO)					
ART	Kobieta			Dziecko	Ryzyko zakażenia
	ciąża	poród	po porodzie		
AZT + jednorazowa dawka NVP	AZT 2 x 300 mg od 28 Hbd	AZT 600 mg na początku porodu lub AZT 300 mg na początku i co 3 godz. w trakcie porodu oraz SdNVP 200 mg na początku porodu	–	NVP 2 mg/kg lub 6 mg zaraz po urodzeniu (< 72 godz.) oraz AZT 2 x 4 mg/kg 7 dni lub NVP 2 mg/kg zaraz po urodzeniu	< 2%
AZT + 3TC przez 7 dni	–	3TC 150 mg na początku i co 12 godz. do ukończenia porodu	AZT 2 x 300 mg 7 dni oraz 3TC 2 x 150 mg 7 dni		
AZT + jednorazowa dawka NVP	–	AZT 600 mg na początku porodu lub AZT 300 mg na początku i co 3 godz. w trakcie porodu oraz SdNVP 200 mg na początku porodu	–	NVP 2 mg/kg lub 6 mg zaraz po urodzeniu (< 72 godz.) oraz AZT 2 x 4 mg/kg 7 dni lub NVP 2 mg/kg zaraz po urodzeniu	3%
AZT + 3TC	–	AZT 600 mg na początku porodu lub AZT 300 mg na początku i co 3 godz. w trakcie porodu	AZT 2 x 300 mg 7dni oraz 3TC 2 x 150 mg 7dni	AZT 2 x 4 mg/kg oraz 3 TC 2 x 2 mg/kg 7 dni	9%
Jednorazowa dawka NVP	–	3TC 150 mg na początku i co 12 godz. do ukończenia porodu oraz NVP 200 mg na początku porodu	–	NVP 2 mg/kg zaraz po urodzeniu	12%
AZT + jednorazowa dawka NVP	–	–	–	NVP 2 mg/kg zaraz po urodzeniu oraz AZT 2 x 4 mg/kg 4 tyg.	

Pod koniec 3. trymestru ośrodek opiekujący się kobietą w ciąży wydaje tzw. pakiet porodowy zawierający AZT w ampułkach do podania dożylnego dla ciężarnej w okresie porodu, AZT w syropie dla noworodka do stosowania po porodzie oraz próbówki i igły do pobrań krwi noworodka z pisemną instrukcją, co do postępowania w trakcie porodu i po porodzie.

Tabela 9.6. Możliwości profilaktyki zakażeń matczyno-płodowych w zależności od czasu zgłoszenia się ciężarnej	
Kobieta wcześniej nieleczona HIV RNA > 100 000 kopii/ml CD4 < 350 kom/mm ³	terapia od 12 do 14 Hbd, jeśli stan kliniczny lub immunologiczny nie wymagają natychmiastowego wprowadzenia HAART
Kobieta wcześniej nieleczona HIV RNA niski CD4 wysokie	terapia od 12 tyg. przed planowanym porodem; ze względu na ryzyko rozwoju oporności zaleca się terapię skojarzoną z zydowudyną
Kobieta w trakcie ART	kontynuacja terapii, z wyjątkiem leków teratogennych; przerwanie terapii w przypadku nietolerancji bądź niewielkiego zaawansowania choroby (równoczesne odstawienie wszystkich)
Kobiety, które zgłosiły się późno	natychmiast HAART; w czasie porodu: ZDV iv./ZDV + 3 TC iv./NVP po.; HAART u dziecka

Celem stosowania leków antyretrowirusowych u kobiet ciężarnych jest profilaktyka zakażeń wertykalnych, ale również leczenie ciężarnej zakażonej HIV. Uzyskanie obniżenia wirerii HIV RNA poniżej progu wykrywalności, wzrost liczby limfocytów CD4 często wymaga terapii skojarzonej o wyższej skuteczności i mniejszym ryzyku rozwoju oporności.

Tabela 9.7. Skuteczność profilaktyki zakażeń wertykalnych HIV		
	<i>n</i>	Odsetek zakażeń
Bez profilaktyki	396	20% (16,1–23,9%)
AZT	710	10,4% (8,2–12,6%)
AZT+3 TC	186	3,8% (1,1–6,5%)
HAART (PI)	250	1,2% (0–2,5%)

Skuteczność wysokoaktywnej terapii przeciwwirusowej (HAART) w zapobieganiu transmisji zakażenia na płód i noworodka szacowana jest na poziomie 99,3–98%. Wybór leków antyretrowirusowych jest trudną decyzją uwzględniającą zaawansowanie upośledzenia odporności u ciężarnej, wiek ciąży, dobrostan płodu oraz skuteczność przeciwwirusową leku, działania niepożądane, ograniczona liczba kombinacji schematów terapii („oszczędzanie inhibitorów proteazy”).

HAART powinna zostać podjęta u każdej ciężarnej, u której HIV RNA > 100 000 kopii/ml niezależnie od liczby komórek CD4 lub gdy CD4 wynosi 250–350 kom/mm³. Powyższe kryterium rozpoczęcia HAART, opierające się na zaawansowaniu supresji układu odpornościowego, jest szeroko dyskutowane. Wskutek fizjologicznych zmian objętości łożyska naczyniowego progowa wartość CD4, zobowiązująca do podjęcia leczenia u dorosłych osób zakażonych HIV, nie odgrywa kluczo-

wej roli w przypadku kobiet w ciąży. Zgodnie z zaleceniem WHO, decyzję o podjęciu HAART można opóźnić do chwili spadku liczby CD4 poniżej 250 kom/mm³.

Jeśli jest to możliwe, zaleca się odroczenie rozpoczęcia terapii do ukończenia 14. tygodnia ciąży. Jednakże w opinii amerykańskich autorów, w przypadku bezwzględnych wskazań do leczenia decydującym argumentem jest dobro kobiety. Zaawansowane stadium AIDS i/lub ciężki stan ciężarnej uzasadnia rozpoczęcie HAART, niezależnie od wieku ciąży i ewentualnych powikłań ze strony płodu.

Zalecanym schematem ART jest skojarzenie zydowudyny (AZT), lamiwudyny (3TC) i newirapiny (NVP) stosowane w czasie ciąży, w trakcie i po porodzie. Alternatywnym wyborem jest schemat uwzględniający inhibitor proteazy. Noworodek powinien otrzymywać zydowudynę przez tydzień lub przez 4 tygodnie, jeśli matka stosowała powyższe leki krócej niż 4 tygodnie przed porodem.

Ze względu na nudności i wymioty związane z ciążą regularne stosowanie leków antyretrowirusowych może okazać się niemożliwe. Dopuszczalne jest w takiej sytuacji przerwanie HAART do czasu ustąpienia lub osłabienia uporczywych dolegliwości. Po porodzie kobieta powinna kontynuować rozpoczętą terapię.

Jeśli AZT i 3TC podane zostały po raz pierwszy podczas porodu, terapia powinna być kontynuowana co najmniej przez 7 dni – w celu ograniczenia częstości powstawania oporności. Zastosowanie jednorazowej dawki newirapiny stanowi opcję postępowania profilaktycznego w krajach rozwijających się. Mimo danych wskazujących na wysoki wskaźnik oporności wynikający z takiego postępowania jest ono dopuszczalne ze względu na obniżenie częstości odmatczynych zakażeń HIV do poziomu 12%.

Elektywne cięcie cesarskie

Jednym z elementów profilaktyki odmatczynych zakażeń HIV jest rozwiązanie ciąży przez elektywne cięcie cesarskie. Ten sposób rozwiązania ciąży zmniejsza ryzyko zakażenia wertykalnego o 50% przy braku stosowania HAART. Korzyść z zabiegu jest wątpliwa, jeśli wykonany zostanie po rozpoczęciu porodu, po pęknięciu pęcherza płodowego lub w przypadku niskiej wirerii HIV RNA (VL < 1000 kopii/ml). Wykonanie cięcia cesarskiego należy rozważyć wtedy, gdy stosowany schemat HAART nie jest skuteczny (VL > 1000 kopii/ml mimo leczenia), terapia antyretrowirusowa złożona jest z mniej niż trzech leków lub kobieta zgłosiła się w późnej ciąży (po 28 tygodniu ciąży).

Karmienie piersią

Karmienie piersią powoduje zakażenie dodatkowych 5–20% noworodków. Realizacja zalecenia dotyczącego karmienia sztucznego okazała się jednak niemożliwa w krajach rozwijających się, w których opieka medyczna nie jest wystarczająca, a podstawą wyżywienia niemowląt jest pokarm matki. Wyniki badania MASHI prowadzonego w Botswanie wskazują, że częstość zakażeń wertykalnych i śmiertelność związana z zakażeniem HIV/AIDS jest porównywalna z odsetkiem zgonów wynikających z niedożywienia wynikającego z braku karmienia piersią (9,1% zakażeń wertykalnych stwierdzonych w 7. miesiącu życia u dzieci karmionych piersią vs 9,3% zgonów związanych ze sztucznym karmieniem; wskaźnik

przeżywalności w 18. miesiącu życia wynosił 15,6% vs 14,2% odpowiednio wśród dzieci karmionych piersią i karmionych sztucznie).

Wobec powyższych danych stanowisko WHO zaleca zastąpienie karmienia piersią, wówczas gdy możliwe i bezpieczne jest podjęcie karmienia sztucznego i wskazuje na konieczność szczególnej opieki nad dziećmi do 2. r.ż. Podkreśla się decydującą rolę karmienia piersią w pierwszym miesiącu życia, kiedy ryzyko zakażenia HIV wydaje się być najwyższe. Hipoteza o korzystnym wpływie równoczesnego karmienia piersią i stosowania HAART, zmniejszającą częstość odmatczyńskich zakażeń, nie została jednoznacznie potwierdzona. Aktualne rekomendacje nie zalecają takiego postępowania. Nie określono optymalnego czasu ewentualnej profilaktyki kobiet karmiących, niepokojąca jest jednak możliwość wzrostu wirerii po jej odstawieniu podczas kontynuacji karmienia, co prawdopodobnie ułatwi zakażenie dziecka i może spowodować wzrost replikacji opornych mutantów HIV RNA u matki.

9.2.3. Szczególne problemy zdrowotne u kobiet w ciąży

Anemia

Wszystkie kobiety w ciąży wymagają kontrolnych badań morfologii krwi, między innymi ze względu na wyższą niż w populacji częstość występowania anemii. WHO zaleca suplementację żelaza i kwasu foliowego u kobiet żyjących w rejonach endemicznego niedoboru żelaza oraz u wszystkich kobiet w okresie poporodowym.

Ze względu na związek przewlekłej terapii zydowudyną z anemią AZT nie należy stosować przy poziomie hemoglobiny poniżej 7 g%, zastępując ją w razie konieczności innymi lekami. W razie utrzymujących się przeciwwskazań do podjęcia profilaktyki antyretrowirusowej odmatczyńskich zakażeń HIV dopuszczalne jest podjęcie jej dopiero podczas porodu.

Uzależnienie od odurzających środków dożylnych

Wywiad lekarski powinien obejmować także wywiad toksykologiczny. Interdyscyplinarne postępowanie uwzględnia pomoc psychologiczną zapewniającą grupę wsparcia, konsultacje psychologiczne, pomoc w przypadku przemocy psychicznej i fizycznej.

Kobiety, które spełniają kryteria uzależnienia, mogą zostać objęte programem substytucji opioidowej z zastosowaniem metadonu, alternatywnie dopuszczalne jest również podawanie buprenorfiny. Wybór dotyczący HAART uwzględnia interakcje substancji aktywnych: metadon obniża stężenie AZT, newirapina i sakwinawir obniżają natomiast stężenie metadonu.

Gruźlica

W każdym przypadku kaszlu trwającego dłużej niż 3 tygodnie należy podjąć diagnostykę gruźlicy. U kobiet w ciąży dopuszczalne jest równoczesne rozpoczęcie HAART i leczenia przeciwgruźliczego, choć wymaga ono uważnej obserwacji ze względu na możliwe działania niepożądane. Niekiedy konieczne jest wprowadze-

nie leków spoza grupy zalecanych w ciąży. Należy szczególnie uważnie monitorować działania niepożądane, szczególnie sumowanie się efektu hepatotoksycznego i ewentualne interakcje leków.

Zakażenie HIV podczas ciąży

Pierwotne zakażenie HIV podczas ciąży i w okresie karmienia piersią istotnie zwiększa ryzyko zakażenia odmatczynego. Dunn i wsp. w metaanalizie opublikowanej w 1992 r. określili częstość zakażeń dzieci na poziomie 30%. Nie udowodniono przewagi jednego schematu HAART. W takiej sytuacji zaleca się więc stosowanie leków o uznanej aktywności w profilaktyce w czasie ciąży (AZT, 3TC, NVP).

U kobiet utrzymujących kontakty seksualne z partnerami zakażonymi HIV może dojść do nadkażenia innym podtypem wirusa. Nie udowodniono bezpośredniego związku zjawiska nadkażenia ze wzrostem ryzyka zakażenia odmatczynego HIV, ale można przypuszczać, że szybko postępujące upośledzenie układu immunologicznego ma wpływ na intensywność replikacji w różnych kompartmentach i w rezultacie ułatwia transmisję wirusa.

9.3. Opieka nad dzieckiem zakażonym HIV

9.3.1. Diagnostyka zakażeń u dzieci matek zakażonych HIV

Rozpoznanie powinno zostać postawione jak najwcześniej. U dziecka matki zakażonej HIV w ciągu pierwszych 18 miesięcy 3-krotnie wykonywane jest oznaczenie HIV RNA/DNA, p24Ag oraz hodowla wirusa. Krew pobierana jest w 1. dobie (nie może to być krew pępowinowa!), w 4–6. tygodniu i w 4–6. miesiącu. Na wykluczenie zakażenia pozwala dwukrotnie ujemny wynik testów. Dwukrotnie dodatnie wyniki stanowią podstawę do rozpoznania zakażenia i podjęcia terapii antyretrowirusowej. Inaczej niż u dorosłych, jej rozpoczęcie u dzieci nie zależy od CD4.

Diagnostyka dzieci powyżej 18. miesiąca życia opiera się na zasadach przyjętych dla dorosłych. Należy pamiętać, że przeciwciała anti-HIV przechodzą przez łożysko i mogą utrzymywać się nawet do 18. miesiąca życia dziecka.

Profilaktyka zakażenia wertykalnego HIV u noworodka

Dzieci matek, które nie otrzymywały profilaktyki w czasie ciąży, zgodnie z rekomendacjami WHO, powinny otrzymać jednorazową dawkę newirapiny w ciągu 12 godzin od porodu, a następnie zydowudynę przez 4 tygodnie. Dopuszczalne są także schematy uwzględniające podanie tylko jednorazowej dawki newirapiny (minimum zalecane przez WHO) lub podanie jednorazowej dawki newirapiny, a następnie stosowanie zydowudyny tylko przez tydzień (postępowanie alternatywne zalecane przez WHO), choć ich skuteczność w zapobieganiu zakażeń odmatczynych jest niższa. Ze względu na niepokojące doniesienia dotyczące wysokiego odsetka oporności na newirapinę, obserwowanej u kobiet i u dzieci już po podaniu jednej dawki leku, podkreśla się znaczenie zydowudyny zmniejszającej częstość

tego zjawiska. Obserwacje dowodzą, że jeśli postępowanie profilaktyczne nie zostanie podjęte w ciągu 48 godzin od urodzenia, nie przynosi żadnej korzyści.

9.3.2. Przebieg choroby

36% dzieci zakażonych HIV umrze w ciągu pierwszych 6 lat życia, aż 20% w pierwszym roku życia. Złe rokowanie, szczególnie jeśli do zakażenia doszło we wczesnym wieku, uzasadnia starania o przestrzeganie zaleceń profilaktyki wertykalnych zakażeń HIV. Szczegółowy przebieg naturalny zakażenia HIV u dzieci przedstawiono w rozdziale 3. poświęconym naturalnej historii zakażenia HVI u dorosłych i u dzieci.

Tabela 9.8. Kalendarz szczepień zalecany u dzieci z HIV		
Wiek	Szczepienie/szczepionka przeciwko	Uwagi
W ciągu 24 godzin po urodzeniu	BCG, WZW B	u dzieci matek HBSAg + dodatkowo należy podać immunoglobulinę anti-HBS
2 miesiąc życia	WZW B (II), DTaP, IPV, <i>H. influenzae</i>	
Przełom 3 i 4 miesiąca	WZW B (III), DTaP, IPV, <i>H. influenzae</i>	
5 miesiąc	DTaP, IPV, <i>H. influenzae</i>	
6 miesiąc	grypie*	szczepienie należy powtarzać co rok, wyprzedzając sezon epidemiczny
7 miesiąc	grypie*	
12 miesiąc	WZW B (IV)	wskazana kontrola przeciwciał anti-HBs co 6–12 miesięcy
13–14 miesiąc	odrze, śwince, różyczce	tylko dzieci bez głębokiego niedoboru odporności
16–18 miesiąc	DTaP, IPV, <i>H. influenzae</i>	
3 rok życia	<i>S. pneumoniae</i>	
3 rok życia	WZW A	
4 rok życia	WZW A	
6 rok życia	DTaP, IPV, <i>S. pneumoniae</i>	
7 rok życia	odrze, śwince, różyczce	tylko dzieci bez głębokiego niedoboru odporności
11 rok życia	IPV, <i>S. pneumoniae</i>	
13 rok życia	różyczce	
14 rok życia	Td	
19 rok życia	Td	
W ciągu 24 godzin po urodzeniu	BCG, WZW B	u dzieci matek HBSAg + dodatkowo należy podać immunoglobulinę anti-HBS

Szczepienia

Ze względu na ryzyko powikłań dzieci zakażone HIV nie powinny być szczepione szczepionkami żywymi. Niedobór odporności warunkuje często niewystarczającą odpowiedź poszczepienną. W tabeli 9.8 przedstawiono zalecenia dotyczące szczepień profilaktycznych w tej grupie dzieci.

9.3.3. Leczenie antyretrowirusowe u dzieci

Leczenie antyretrowirusowe u dziecka należy rozpocząć z chwilą rozpoznania zakażenia HIV. Prowadzenie HAART u dzieci, szczególnie u niemowląt, jest niezwykle trudnym zadaniem dla lekarza specjalisty (pediatry i chorób zakaźnych). Odpowiedzialność za powodzenie terapii spoczywa również na rodzicach (opiekunach). Większość leków stosowanych u dorosłych posiada rejestrację do stosowania u dzieci oraz formę w postaci zawiesiny. Terapia dzieci prowadzona jest w ośrodkach specjalistycznych, w Polsce większość pacjentów pozostaje pod opieką dwóch ośrodków: Kliniki Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego Akademii Medycznej w Warszawie i Kliniki Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Współpraca z psychologami i organizacjami (np. „Mały Książę”), często aktywnie zaangażowanymi w organizację wolnego czasu dzieci, przede wszystkim pomaga rodzicom lub opiekunom przeprowadzić trudny proces uświadomienia dziecka o zakażeniu.

Tabela 9.9. Zalecany pierwszy schemat terapii antyretrowirusowej u dzieci według zaleceń PTN AIDS	
1 r.ż.	3NRTI i NNRTI: AZT + ABC + 3TC + NVP, po 2 r.ż. w przypadku HIV RNA < 50 kopii/ml można odstawić AZT
	2NRTI i PI: AZT + 3TC + LPV/r
≥ 1 r.ż. – 3 r.ż.	2NRTI i NNRTI: ABC + 3TC + NVP lub AZT + 3TC + NVP lub AZT + ddI + NVP
	2NRTI i PI lub PI/r: AZT + 3TC + LPV/r lub AZT + 3TC + NFV (wysoka dawka) AZT + ddI + LPV/r lub AZT + ddI + NFV (wysoka dawka)
> 3 r.ż.	2NRTI i NNRTI: AZT (lub ABC) + 3TC (lub ddI) + EFV
	2NRTI i PI lub PI/r: AZT (lub ABC) + 3TC (lub ddI) + LPV/r (lub NFV)
Młodzież	2NRTI i NNRTI: TDF + 3TC + EFV

W pierwszym schemacie u dzieci nie należy stosować D4T.

Wystarczające dane o bezpieczeństwie stosowania w I trymestrze uzyskano dotąd na temat nelfinawiru, newirapiny, zydowudyny, lamiwudyny, stawudyny. Przy stosowaniu żadnego z tych leków nie wykazano zwiększonej częstości występowania wad wrodzonych

Aktualne rekomendacje terapeutyczne PTN AIDS przedstawiono w tabeli 9.9.

Piśmiennictwo

Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: towards universal access. Recommendations for a public health approach, WHO 2006.

Dunn DT, et al. Risk of human immunodeficiency virus typ 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992; 340(8819): 585–588.

2006 Report on the global AIDS epidemic. Geneva, UNAIDS 2006; http://www.unaids.org/en/HIV_data/2006GlobalReport/default.asp.

Niemiec T. *Kliniczne i psychospołeczne aspekty zakażenia HIV u kobiet*. Krajowe Centrum ds. AIDS, Warszawa 2001.

United Nations General Assembly. *Declaration of Commitment on HIV/AIDS: five years later. Follow-up to the outcome of the twenty-sixth special session: implementation of the Declaration of Commitment on HIV/AIDS*. Report of the Secretary General Sixtieth session. Agenda Item 45.2006.

Rozdział 10

Profilaktyka przed i po ekspozycji na zakażenie HIV

Weronika Rymer, Brygida Knysz

10.1. Wstęp

Dzięki poznaniu biologii wirusa oraz dróg jego transmisji (seksualna, krwiopochodna i wertykalna) możliwe było opracowanie działań zapobiegających jego przenoszeniu się. Powstanie leków antyretrowirusowych stworzyło również możliwość w niektórych przypadkach uniknięcia konsekwencji zakażenia, jeśli zaistniało ryzyko transmisji.

Działania zapobiegające szerzeniu się zakażenia HIV można podzielić na profilaktykę przed i po ekspozycji na materiał potencjalnie zakaźny. Natomiast podejmowane działania dzieli się na społeczne, skierowane do szerokiego grona odbiorców, i indywidualne, stosowane w konkretnych przypadkach. Działania społeczne mają na celu zahamowanie szerzenia się zakażeń w poszczególnych grupach docelowych (np. biorców produktów krwiopochodnych, narkomanów, młodzieży itp.). Do działań zapobiegających transmisji HIV należy również profilaktyka zakażeń wertykalnych omówiona szczegółowo w rozdziale 9.

Znajomość tej problematyki przez szerokie grono medyków jest niezwykle ważna, z uwagi na własne ryzyko zakażenia zawodowego i swoich współpracowników, a także coraz częstszy kontakt z pacjentami narażonymi na ekspozycję.

W praktyce, w zależności od okoliczności narażenia na HIV, rozróżnia się dwa rodzaje ekspozycji: zawodową i niezawodową.

Opisane dalej działania profilaktyczne, z uwagi na taką samą drogę transmisji, obejmują również ochronę przed zakażeniami innymi patogenami, przede wszystkim wirusami zapalenia wątroby typu B i C.

10.2. Ryzyko ekspozycji

Wirus w ilości wystarczającej do zakażenia znajduje się we krwi, wydzielinie dróg rodnych, nasieniu, mleku, płynach ustrojowych (płynie mózgowo-rdzeniowym, otrzewnowym, opłucnowym, osierdziowym, owodniowym, maziowym). Narażenie na mocz, wydzielinę nosa, ślinę, pot lub łzy nie niesie ze sobą ryzyka zakażenia, pod warunkiem, że wydzieliny te nie są zanieczyszczone krwią.

Na możliwość transmisji zakażenia wpływa wiele czynników: liczba i rodzaj ekspozycji, rodzaj materiału biologicznego, poziom wirerii u źródła zakażenia, zastosowanie lub nie profilaktyki przed- i poekspozycyjnej, w przypadku zakażeń

krwiopochodnych – głębokość rany, ilość wprowadzonego materiału, rodzaj narzędzia (igła ze światłem/bez światła), w przypadku ekspozycji seksualnych – rodzaj stosunku, czynny (insertywny) lub bierny (receptywny) udział we współżyciu. Receptywne stosunki analne wiążą się z największym ryzykiem zakażenia HIV. Zastosowanie prezerwatywy zmniejsza ryzyko zakażenia, zaś współistnienie chorób wenerycznych, stanu zapalnego lub owrzodzeń błony śluzowej je zwiększa. Szczególną uwagę zwraca się na znaczenie współistnienia zakażenia HSV 2 układu płciowego w ryzyku transmisji HIV.

Średnio ryzyko zakażenia w czasie ekspozycji ocenianej jako wysokiego ryzyka szacowane jest od 1:100 do 1:1000 i jest około 10 razy mniejsze w porównaniu z HCV i 100 razy w porównaniu z HBV.

Przybliżone ryzyko zakażenia w różnych typach zakażenia przedstawia tabela 10.1.

Tabela 10.1. Przybliżone ryzyko zakażenia według badań amerykańskich		
Typ ekspozycji	Ryzyko (%)	Ryzyko/10 tys.
Przypadkowe zakłucie	0,2–0,4	30
Ekspozycja na błony śluzowe	0,1	
Insertywny stosunek waginalny	< 0,1	5
Insertywny stosunek analny	< 0,1	6,5
Receptywny stosunek waginalny	0,01–0,15	10
Receptywny stosunek analny	< 3	50
Receptywny stosunek oralny	0,4	1
Wspólne używanie sprzętu narkomańskiego	0,7	67
Transfuzja	90–100	9 000

10.3. Ekspozycja zawodowa

Ekspozycją zawodową nazywane jest narażenie na kontakt z materiałem potencjalnie zakaźnym w związku z wykonywaną pracą. Do zakażenia może dojść w wyniku naruszenia ciągłości skóry przez zakłucie, zadrapanie lub skaleczenie narzędziem zanieczyszczonym materiałem zakaźnym, zachlapanie błon śluzowych lub uszkodzonej skóry, długotrwały kontakt skóry z dużą objętością materiału zakaźnego. Grupy zawodowe najbardziej narażone na ryzyko zakażenia to pielęgniarki, lekarze (zwłaszcza wykonujący zabiegi z naruszeniem ciągłości powłok), pracownicy laboratoriów, salowe, sanitariusze, policjanci, strażnicy miejscy, służba więzienna.

Obliczono, że średnio w co 25 zabiegu dochodzi do naruszenia ciągłości skóry. W Stanach Zjednoczonych opracowano modele obliczania przewidywanego ryzyka zakażenia zawodowego personelu medycznego. Na przykład, ryzyko zakażenia chirurga w czasie całego życia zawodowego w zależności od rozpowszechnienia HIV w populacji obliczono na 0,0015, gdy wskaźnik zakażonych jest poniżej 1% i 0,015 gdy wskaźnik jest większy od jedności. Badania Beniowskiego i wsp. wykazały, że w Polsce rocznie aż 25% pielęgniarek i 18% lekarzy ma ponad 10 ekspozycji na materiał potencjalnie zakaźny.

W przypadku narażenia zawodowego możliwe jest stosowanie zarówno profilaktyki przedekspozycyjnej (podrozdz. 10.5), jak poekspozycyjnej w sytuacji, gdy zaistniało ryzyko transmisji wirusa (podrozdz. 10.6).

10.4. Ekspozycja niezawodowa

Pojęcie **ekspozycji niezawodowej** rozumiane jest jako ryzyko zakażenia nie-związane z pracą zawodową. Tu również istnieje możliwość zastosowania zarówno profilaktyki przedekspozycyjnej, jak i w niektórych przypadkach poekspozycyjnej. Ekspozycje zawodowe dzielimy na:

- ekspozycje kryminalne (gwałt, umyślne zakłucie, pedofilia itp.),
- incydentalne (np. wypadek, przetoczenie preparatów krwiopochodnych od dawcy HIV(+), pomoc rannemu, przypadkowy kontakt z materiałem potencjalnie zakaźnym, zakłucie nieznaną porzuconą igłą, pojedyncze ryzykowne zachowanie seksualne czy zastosowanie narkotyku drogą dożylną).

Należy tu również zakwalifikować czynną narkomanię oraz promiskuityzm. W tych ostatnich przypadkach możliwa jest jedynie profilaktyka przedekspozycyjna. Porównanie charakteru ekspozycji zawodowych i niezawodowych przedstawia tabela 10.2.

Tabela 10.2. Różnice ekspozycji zawodowych i niezawodowych		
	Ekspozycja zawodowa	Ekspozycja niezawodowa
Ryzyko transmisji HIV	prawdopodobnie mniejsze	prawdopodobnie większe
Czas rozpoczęcia leczenia	krótszy czas między ekspozycją a zgłoszeniem się do specjalisty → szybsze zastosowanie ART; możliwość zastosowania pojedynczej dawki zydowudyny w ciągu 2 godzin od ekspozycji	zazwyczaj dłuższy czas między ekspozycją a zgłoszeniem się do ośrodka referencyjnego → późniejsze zastosowanie ART, co ma wpływ na powodzenie profilaktyki
Źródło zakażenia	zazwyczaj dostępne, często znany status serologiczny	rzadziej dostępne, rzadziej znany status serologiczny
Osoba ekspozowana	najczęściej wiarygodna, najczęściej zgłaszająca się na wszystkie wizyty, możliwość dobrej kontroli (współpraca z lekarzem zakładowym)	nie musi być wiarygodna, gorsza kontrola
Zdarzenie, ryzyko	zazwyczaj łatwe w ocenie	niejednokrotnie trudne w ocenie
Dostępność leków ARV w Polsce	PEP bezpłatny dla osoby ekspozowanej	w przypadku wypadku – PEP bezpłatny; pozostałe przypadki – płatne przez osobę ekspozowaną
Zagadnienia dodatkowe (w zależności od przypadku)	profilaktyka zakażenia HBV, HCV profilaktyka tęcza	profilaktyka zakażenia HBV, HCV, profilaktyka tęcza, ryzyko ciąży, ryzyko chorób transmitowanych drogą płciową

10.5. Profilaktyka przedekspozycyjna

Do **profilaktyki przedekspozycyjnej** należą wszystkie działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka transmisji HIV. Najbardziej efektywnymi metodami są te, które chronią przed ekspozycją na materiał zakaźny. Podejmowane działania mają charakter indywidualny (stosowane w konkretnych przypadkach) i społeczny, skierowany do szerokiego grona odbiorców, mające na celu zahamowanie szerzenia się zakażeń w poszczególnych grupach docelowych.

Dla potrzeb tego opracowania, z powodów praktycznych, podzielono je na: profilaktykę ekspozycji zawodowych, zakażeń drogą krwiopochodną, seksualną oraz działania ukierunkowane społecznie.

10.5.1. Profilaktyka przedekspozycyjna ekspozycji zawodowych

Opiera się ona przede wszystkim na stosowaniu środków ochrony osobistej oraz przestrzeganiu zasad bezpiecznej pracy.

W warunkach zawodowych do ekspozycji dochodzi:

- przezskórnie – przez zakłucie lub skaleczenie narzędziem zanieczyszczonym materiałem zakaźnym,
- przez zachłapanie błon śluzowych materiałem zakaźnym,
- przez długi kontakt skóry (zwłaszcza uszkodzonej) z materiałem zakaźnym.

Podstawowym środkiem ochrony osobistej są rękawice lateksowe (powinny być dobrej jakości), których użycie nie zwalnia z obowiązku mycia lub dezynfekcji rąk. Należy je stosować zawsze, gdy istnieje ryzyko kontaktu z materiałem potencjalnie zakaźnym. W przypadku zabiegów obarczonych ryzykiem zachłapania lub tworzenia aerozolu powinno się stosować okulary i maski lub specjalne przyłbice na twarz oraz fartuchy ochronne. Użyty, zanieczyszczony materiał powinien być składowany w specjalnych pojemnikach, ostre narzędzia – w twardej opakowaniu. Niedopuszczalne jest ponowne wkładanie igły do osadki, gdyż jest to najczęstszy moment, w którym dochodzi do zakłucia. Nie powinno się również przekraczać zalecanych przez producentów opakowań objętości składowanych igieł. Przepelnione pudełka często ulegają uszkodzeniu przy zamykaniu, a zawarte w nich igły mogą być przyczyną zakłucia. Zanieczyszczenia biologiczne powinny być szybko usuwane zalecanymi środkami. Z uwagi na możliwość jednoczesnej transmisji również innych drobnoustrojów, w tym wirusów hepatotropowych HBV i HCV, zaleca się, aby stosowane metody dezynfekcji i sterylizacji obejmowały swoim spektrum wszystkie te patogeny. Do odkażania zaleca się np. związki uwalniające chlor oraz 2% aldehyd glutarowy.

Do ekspozycji dochodzi najczęściej przez nieuwagę lub popełniane błędy. Dlatego też przygotowanie odpowiednich prostych procedur pracy, dostosowanych do warunków panujących w danym oddziale oraz co ważniejsze przestrzeganie ich, zmniejsza ryzyko wystąpienia zakażenia zawodowego. Złotą zasadą jest traktowa-

nie wszystkich pacjentów jako potencjalnie zakażonych, a co za tym idzie – stosowanie takich metod pracy, aby nawet przy kontakcie z materiałem zakaźnym ryzyko zakażenia było minimalne. Bezzasadne zatem jest wykonywanie badań przesiewowych u każdego przyjmowanego pacjenta. Pomijając aspekt etyczny takiego badania i pewnego napiętnowania na oddziale osoby zakażonej, należy pamiętać, iż z uwagi na możliwość okienka serologicznego oraz czułość testów serologicznych otrzymane wyniki mogą być fałszywie ujemne.

Gromadzenie i analiza danych na temat częstości i rodzaju ekspozycji na danym oddziale jest niezwykle cenne, ponieważ pomaga w opracowaniu strategii profilaktycznej i unikaniu błędów w przyszłości.

10.5.2. Profilaktyka przedekspozycyjna zakażeń drogą krwiopochodną

Wprawdzie możliwości transmisji HIV tą drogą jest wiele, zaplanowane działania profilaktyczne są w praktyce możliwe w przypadku zakażeń jatrogennych, zabiegów kosmetycznych, tatuażu i piercingu oraz osób stosujących dożylnie środki odurzające.

Minimalizację ryzyka w służbie zdrowia oraz zakładach kosmetycznych, tatuażu itp. osiąga się przez stosowanie sprzętu jednorazowego użytku, przestrzegania zasad bezpiecznej pracy, skutecznej dezynfekcji i sterylizacji sprzętu wielorazowego użytku.

Osoby stosujące narkotyki nie powinny udostępniać sprzętu narkomańskiego innym osobom. W wielu krajach zachodnich popularne są programy wymiany igieł, w Polsce są jednak mniej dostępne. Informacje o programach wymiany igieł i strzykawek udzielają organizacje zajmujące się terapią uzależnień; stosowną wiedzę powinny posiadać również osoby zajmujące się poradnictwem okołotestowym.

W przypadku zakażeń jatrogennych ryzyko zmniejszane jest również przez przesiewowe badania dawców krwi i narządów. Obecnie w Polsce w pionie krwiodawstwa stosuje się testy przesiewowe dawców oparte o przeciwciała oraz oznaczenie HIV-RNA w puli surowic, w celu maksymalnego skrócenia okienka serologicznego. Zastosowanie nowoczesnej diagnostyki krwiodawców pozwoliło na minimalizację ryzyka transmisji HIV tą drogą, jednak nadal istnieje, choć w niewielkim stopniu, możliwość niewykrycia wczesnej fazy zakażenia.

10.5.3. Profilaktyka przedekspozycyjna zakażeń drogą seksualną

Najlepszym sposobem zmniejszenia ryzyka transmisji zakażenia HIV drogą seksualną jest ograniczenie liczby partnerów do jednego stałego lub pełna abstinencja seksualna.

Stosowanie prezerwatyw (dla mężczyzn i kobiet) również w znacznym stopniu wpływa na redukcję zakażeń, jednak nie eliminuje ryzyka zupełnie. Ważna jest ich

jakość i trwałość oraz rodzaj (np. prezerwatywy do stosunków analnych). Nie jest natomiast wskazane stosowanie dodatkowo preparatów plemnikobójczych. Wykazano zwiększenie ryzyka zakażenia HIV przy jednoczesnym stosowaniu prezerwatyw i nonoxylenu-9 przy stosunkach analnych. Nie wiadomo, czy taki związek nie istnieje również w przypadku innych rodzajów współżycia.

Niezwykle ważna jest profilaktyka (również swoista) i leczenie innych zakażeń przenoszonych drogą płciową (zwłaszcza zakażenia HSV, kiły) oraz owrzodzeń i stanów zapalnych błony śluzowej narządów płciowych, ponieważ ich występowanie zwiększa ryzyko transmisji HIV. W najbliższym czasie oczekiwana jest rejestracja szczepionki profilaktycznej przeciw zakażeniu HSV 2.

Trwają również badania nad innymi sposobami profilaktyki. Obecnie ocenia się skuteczność mikrobicydów – środków chemicznych zapobiegających zakażeniu HIV, stosowanych dopochwowo (zaawansowana faza badań) lub dorektalnie (wcześniejsza faza badań). Są to różne substancje, które działają niespecyficycznie (np. przez zakwaszenie środowiska, utrzymanie prawidłowej flory bakteryjnej, profilaktykę innych chorób przenoszonych drogą płciową i stanów zapalnych błony śluzowej) lub specyficycznie (np. zmniejszając zdolność fuzji wirusa z komórkami efektorowymi, wpływając hamująco na replikację). Opracowywana jest nie tylko formuła chemiczna takich środków, ale również sposób ich aplikacji (żel, krażki dopochwowe do długoterminowego stosowania itp.). Opracowano również strategię profilaktyki przedekspozycyjnej (Pre exposure prophylaxis – PrEP), w której u zdrowych osób stosuje się przewlekle wybrane leki antyretrowirusowe w monoterapii (TDF) lub terapii skojarzonej (TDF/FTC). Zaawansowane badania kliniczne prowadzone są głównie w krajach trzeciego świata, w ramach kampanii profilaktyki kobiet, które z przyczyn społecznych i kulturowych nie mogą stosować innych środków profilaktycznych. W Polsce mikrobicydy i PrEP nie są na razie dostępne.

Szczepionka profilaktyczna przeciw zakażeniu HIV nie jest i w najbliższych latach nie będzie dostępna.

10.5.4. Działania społeczne

Olbrzymią rolę w hamowaniu rozprzestrzeniania się zakażenia HIV odgrywają działania profilaktyczne wymierzone w duże grupy społeczne. Wiele organizacji ogólnościatowych i lokalnych stale lub okresowo przeprowadza akcje informacyjne na temat dróg i możliwości szerzenia się zakażenia oraz metod zapobiegania, a także obala mity związane z wirusem nabytego niedoboru odporności. Programy te często mają na celu nie tylko walkę z HIV, ale również innymi problemami społecznymi. Przykładem takich działań mogą być:

- akcje informacyjne – np. kampanie społeczne za pośrednictwem mediów, edukacja młodzieży,
- badania przesiewowe – np. kobiet w ciąży, osób mających ryzykowne zachowania,
- redukcja szkód w narkomani – programy metadonowe, wymiana igieł, walka z narkomanią,
- pomoc i informacja dla osób prostytuujących się.

10.6. Profilaktyka poekspozycyjna

W odróżnieniu od profilaktyki przedekspozycyjnej zakażenia HIV, postępowanie poekspozycyjne ma za zadanie zminimalizować ryzyko transmisji wirusa, jeśli doszło do kontaktu z materiałem zakaźnym, oraz zapobiec szerzeniu się infekcji, jeśli doszło do zakażenia. Zmniejszenie ryzyka zakażenia osiąga się za pomocą działań nieswoistych. Natomiast w przypadku, gdy doszło już do transmisji wirusa, zastosowanie wirolityków umożliwia ograniczenie infekcji.

Do określenia profilaktyki stosowane są następujące skrótowe:

- PEP – post exposure prophylaxis – profilaktyka po ekspozycjach zawodowych,
- NONOPEP, nPEP – non occupational post exposure prophylaxis – profilaktyka po ekspozycjach niezawodowych.

10.6.1. Działania nieswoiste w profilaktyce poekspozycyjnej

Nie opisano jak dotąd możliwości działań nieswoistych zmniejszających ryzyko transmisji HIV w przypadku ekspozycji seksualnych czy wprowadzenia materiału zakaźnego bezpośrednio do krwiobiegu (transfuzja, iniekcje np. narkotyków). W pozostałych przypadkach istnieją możliwości działań nieswoistych, które szybko zastosowane w znaczący sposób zmniejszają ryzyko zakażenia (również HBV i HCV). Najczęściej są one stosowane w związku z ekspozycjami zawodowymi.

Przede wszystkim należy zachować spokój. W przypadku zranienia nie należy hamować krwawienia. Miejsce skaleczone powinno być tak szybko jak to możliwe oczyszczone z materiału zakaźnego pod bieżącą wodą, najlepiej z użyciem mydła. Nie jest wskazana dezynfekcja środkami mogącymi denaturować białko. W przypadku zachłapania błon śluzowych należy kilkakrotnie przemyć je wodą, o ile to możliwe, jak najszybciej (w ciągu 2 godzin od zdarzenia) podać pojedynczą dawkę zydowudyny (retrovir, AZT), Combiviru (lek łączony – lamiwudyna z zydowudyną) lub Truvady (lek łączony – tenofowir z emtrycytabiną). Leki te powinny być zabezpieczone przez pracodawcę, zwłaszcza w zakładach opieki zdrowotnej oddalonych od ośrodków referencyjnych. O fakcie należy poinformować przełożonego, a następnie zgłosić się do referencyjnego dla danego regionu ośrodka specjalistycznego zajmującego się profilaktyką poekspozycyjną (lista ośrodków referencyjnych – w dodatku). Zazwyczaj są to oddziały lub kliniki chorób zakaźnych.

W przypadku zgłoszenia się osoby, która uległa ekspozycji niezawodowej, należy ją uspokoić i jeśli to konieczne udzielić pierwszej pomocy (np. zaopatrzenie rany, profilaktyka przeciwtężcowa itp.), a następnie skierować do ośrodka referencyjnego z informacją o stosunkowo krótkim czasie możliwości rozpoczęcia ewentualnej profilaktyki (do 72 godzin od zdarzenia).

W przypadku ekspozycji seksualnej (gwałt) należy rozważyć ryzyko ciąży i możliwości zastosowania antykoncepcji po stosunku oraz skierować, w przypadku kobiet, na konsultację ginekologiczną. Ważne, aby poinformować taką osobę o zastrzeżeniu przez nią danych osobowych w przypadku składania zeznań na

policii. Często spotykane są sytuacje późniejszych trudności w zastrzeganiu takich danych, jeśli nie dokona się tego przy pierwszym przesłuchaniu.

10.6.2. Terapia profilaktyczna HIV – postępowanie swoiste

Terapia profilaktyczna HIV polega na podawaniu leków antyretrowirusowych. Ma to za zadanie ograniczyć szerzenie się zakażenia w organizmie w przypadku gdyby doszło do transmisji HIV.

Zastosowanie takiego leczenia jest rozważane u osób z ekspozycjami zawodowymi oraz wybranymi niezawodowymi (kryminalne i incydentalne). W przypadku osób czynnie stosujących środki odurzające oraz promiskuitów nie stosuje się PEP, a profilaktyka zakażenia HIV ogranicza się do działań przedekspozycyjnych.

Leczenie trwa przez okres 28 dni. Stosuje się co najmniej 2, a w przypadku ekspozycji dużego ryzyka 3 leki. Terapia wdrażana jest do 72 godzin od zdarzenia. Jednak terapię należy rozpocząć jak najszybciej, gdyż wraz z upływem czasu zwiększa się prawdopodobieństwo rozwoju zakażenia.

Z uwagi na różnice w dostępnych zaleceniach terapeutycznych oraz ich ciągle zmiany odstąpiono w tym opracowaniu od wymienienia konkretnych preparatów. Istotne jest, aby ich dobór uwzględniał możliwość zakażenia szczepami lekkoopornymi wirusa i był różny od stosowanego przez źródło zakażenia.

Schemat terapeutyczny ustalany jest indywidualnie w każdym przypadku przez specjalistę chorób zakaźnych w zależności od statusu serologicznego źródła, historii jego leczenia antyretrowirusowego, ryzyka ekspozycji, działań niepożądanych leków.

Przy podejmowaniu decyzji o wdrożeniu lub nie terapii poekspozycyjnej oraz jej charakterze decyduje ryzyko zakażenia (o czym napisano wcześniej). Dlatego też niezwykle istotne dla specjalisty są wszelkie dane dotyczące źródła i charakteru ekspozycji. W przypadku ekspozycji personelu średniego, który nie ma dostępu do dokumentacji medycznej, cennym jest przekazanie przez lekarza prowadzącego, lub lekarza dyżurnego, wszelkich informacji pomagających zakwalifikować źródło do grupy wysokiego lub niskiego ryzyka zakażenia.

Leczenie obarczone jest ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, które w około połowie przypadków są odpowiedzialne za przerwanie terapii. Zazwyczaj są to dolegliwości ze strony układu pokarmowego (nudności, wymioty, bóle brzucha itp.) i złe samopoczucie, ale mogą wystąpić również inne poważne powikłania (zapalenie trzustki, niedokrwistość, zapalenie wątroby, kwasica metaboliczna i inne). Niektóre leki mają potencjał teratogeny i nie mogą być stosowane u kobiet w ciąży. Dlatego też decyzja o wdrożeniu takiego postępowania musi być bardzo starannie rozważona i powinien tego dokonać specjalista.

Jeżeli potencjalnym źródłem zakażenia jest uznana za osobę niezakażoną HIV, profilaktyka nie jest włączana, a jeżeli takie ustalenie zostanie dokonane po rozpoczęciu profilaktyki, to jest ona przerywana.

W Polsce leczenie w ramach PEP jest bezpłatne w przypadku wszystkich ekspozycji zawodowych oraz wybranych niezawodowych (np. wypadek, ekspozycje

kryminalne, ekspozycja jatrogenna). W innych przypadkach (zwłaszcza incydentalnych kontaktach seksualnych) koszt leczenia ponosi pacjent.

W postępowaniu zaraz po zdarzeniu osobie eksponowanej oraz, o ile to możliwe, źródłu ekspozycji wykonuje się następujące badania serologiczne:

- **źródło ekspozycji:**

HBsAg, anty-HCV, anty-HIV (w wyjątkowych sytuacjach wykonuje się badania molekularne).

Należy mieć na uwadze, że badania źródła ekspozycji mają jedynie charakter pomocniczy, ponieważ wyniki mogą być fałszywie ujemne z uwagi na okienko serologiczne. Dlatego też, gdy źródłem ekspozycji jest np. czynny narkoman lub partner seksualny, źródłem jest zakażony HIV i mimo ujemnego wyniku oznaczenia anty-HIV przy ekspozycji wysokiego ryzyka wdrażana jest profilaktyka poekspozycyjna. Należy jednak dążyć do jak najszybszego ustalenia statusu serologicznego takiej osoby. W niektórych krajach dopuszcza się badanie źródła ekspozycji pracownika medycznego bez uzyskania zgody. W Unii Europejskiej taka zgoda jest wymagana. Niedopuszczalne jest wykonanie badań źródła ekspozycji bez uzyskania zgody. Wyjątek stanowią pacjenci nieprzytomni;

- **osoba eksponowana:**

- zaraz po ekspozycji – anty-HIV, anty-HCV u wszystkich, anty-HBc total i HBsAg u osób nieszczepionych przeciw zakażeniu HBV, zaś miano anty-HBs u osób szczepionych w przeszłości,
- jeśli uznano, że ekspozycja wiązała się z ryzykiem transmisji, badania anty-HIV, HBsAg i anty-HCV wykonuje się również: po 4–6 tygodniach, 3 i 6 miesiącach, a anty-HCV ewentualnie dodatkowo po 12 miesiącach; przy narażeniu na zakażenie wirusami hepatotropowymi powinno się również przez 6 miesięcy wykonywać oznaczenia aminotransferaz 1 raz w miesiącu.

W przypadku stwierdzenia markerów zakażenia HIV czy HBV u osoby eksponowanej nie wdraża się celowanej profilaktyki. Należy pamiętać, aby do czasu ostatecznego wykluczenia zakażenia HIV, osoba, która uległa ekspozycji, zachowała wstrzeźliwość seksualną lub przestrzegała zasad bezpiecznego seksu (np. stosowanie prezerwatywy), nie była dawcą krwi i narządów, kobiety nie zachodziły w ciążę, nie karmiły piersią.

10.6.3. Postępowanie po narażeniu na zakażenie HBV, HCV

Jak już wspomniano, PEP uwzględnia również ryzyko zakażenia HBV i HCV, z uwagi na podobną drogę transmisji. Możliwa jest profilaktyka zakażenia HBV. Po ekspozycji osób nieszczepionych lub szczepionych nieskutecznie (anty-HBs < 10 IU/ml), bez markerów wcześniejszego zakażenia (anty-HBc (-)) należy podać swoistą immunoglobulinę oraz rozpocząć szczepienie. Profilaktykę powinno się rozpocząć w ciągu 24 godzin od ekspozycji. Zalecane jest sprawdzenie poziomu przeciwciał anty-HBs po pełnym cyklu szczepienia. U osób wcześniej szczepionych, z ochronną liczbą przeciwciał (anty-HBs powyżej 10 IU/ml), nie wdraża się

profilaktyki poekspozycyjnej. Sposób postępowania przedstawia tabela 10.3. Leczenie swoistą immunoglobuliną w 2007 r. nie jest finansowane przez NFZ. W przypadku ekspozycji zawodowej koszt ponosi pracodawca.

Tabela 10.3. Postępowanie po ekspozycji na zakażenie HBV		
	Szczepienie (kontrola stężenia przeciwciał anty-HBs po zakończeniu cyklu szczepień)	Swoista immunoglobulina
Osoba z markerami czynnego zakażenia HBV (HBsAg (+))	nie	nie
Osoba z markerami przebytego zakażenia HBV (HBsAg (-), anty-HBc (+))	nie	nie
Osoba niezaszczepiona, bez markerów zakażenia HBV	tak	tak
Osoba zaszczepiona, anty-HBs poniżej 10 IU/ml	tak	tak
Osoba zaszczepiona, anty-HBs powyżej 10 IU/ml	nie	nie

Nie ma opracowanego swego postępowania profilaktycznego w przypadku narażenia na zakażenie HCV, jednak działania nieswoiste zmniejszają również ryzyko transmisji tego wirusa. Monitorowanie pacjenta po ekspozycji umożliwia wykrycie wczesnego zakażenia. Ponad 60–80% nieleczonych infekcji przechodzi w proces przewlekły (przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, wzv typu C). Wykrycie ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C i wdrożona wówczas terapia zdecydowanie zwiększają szanse na eliminację zakażenia (nawet do 94% w porównaniu z leczeniem przewlekłego wzv typu C – do 72%).

Piśmiennictwo

- European project on non occupational post exposure prophylaxis for HIV (EURO-NONOPEP), Agreement no SI2.291001 (2000CVG4-022) – Final Report (Almeda J, Casabona J, Simon B, Gerard M, Rey D, Puro V, Tomas T on behalf of the Euro-NONOPEP Project Group: Proposed recommendations for the management of HIV post-exposure prophylaxis after sexual, injecting drug and other exposures in Europe. *Eurosurveillance* 2004; 9: 35–40).
- Postępowanie zapobiegawcze i diagnostyczne w przypadku zakażenia HIV i zachorowania na AIDS.* Krajowe Centrum ds. AIDS, Warszawa 2002.
- Recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services: Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States. *MMWR* 2005; 54: 1–19.
- Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR* 2005; 54(RR09): 1–17.

Zakażenia HIV i AIDS jako problem interdyscyplinarny

Marcin Czarnecki, Brygida Knysz

Ustawiczna poprawa skuteczności terapii zakażenia HIV oraz związanych z tym wzrost długości życia zakażonych oraz wciąż obserwowany przyrost nowych zakażeń wymagają stalego udoskonalania systemu opieki zdrowotnej, który powinien zapewnić dobry dostęp do świadczeń medycznych rosnącej liczbie pacjentów. Ograniczona liczba specjalistów, sprawujących dotychczas holistyczną opiekę nad osobami żyjącymi z HIV, postawiona wobec coraz liczniejszych problemów zdrowotnych, często nie mających bezpośredniego związku z zakażeniem, przy stałym wzroście wiedzy medycznej oraz ograniczonej przecieź ilości czasu tak poświęcanego choremu, jak i przeznaczanego na poszerzanie zakresu własnych umiejętności, nie jest w stanie zaspokoić wszystkich potrzeb zdrowotnych swoich pacjentów. Zakażenie HIV/AIDS często związane bywa z patologią, która może wystąpić w obrębie wszystkich niemal układów i narządów, a chory wymaga diagnostyki oraz terapii wykraczającej poza wąskie granice poszczególnych specjalizacji, jak: choroby zakaźne, hematologia/onkologia, dermatologia, pulmonologia, gastroenterologia, neurologia, okulistyka czy wreszcie psychiatria.

Gdzie jest zatem miejsce lekarza innej specjalności niż choroby zakaźne w niezwykle złożonym problemie, jakim jest kompleksowa opieka nad chorymi zakażonymi HIV? Czy i w jaki sposób, np. lekarz rodzinny może uczestniczyć w wymagającym wysokospecjalistycznej wiedzy leczeniu osób zakażonych?

W licznych badaniach cytowanych przez F. Hechta (1999), porównujących efektywność postępowania specjalistów i lekarzy ogólnych w schorzeniach, których terapia ulega szybkiemu rozwojowi i przeobrażeniom (np. niestabilna dławica piersiowa, astma, depresja, udar), większe korzyści osiągnęli pacjenci pozostający pod opieką wąsko wyspecjalizowanego personelu niż lekarzy rodzinnych. Różnic nie zaobserwowano jedynie w przypadku leczenia przewlekłych dolegliwości, jak np. ból pleców, gdzie podobne efekty osiągnęli zarówno lekarze ogólni, jak ortopedzi czy rehabilitanci. Dodatkowym czynnikiem, który wpływał niekorzystnie na skuteczność postępowania tak diagnostycznego, jak i terapeutycznego lekarzy rodzinnych w niektórych jednostkach chorobowych, była niska częstość występowania tych schorzeń w poszczególnych praktykach. Niestety zakażenie HIV wydaje się łączyć w sobie cechy, wskazujące na konieczność prowadzenia terapii przez specjalistów, mianowicie szybki rozwój metod leczenia oraz niewielką prevalencję schorzenia, która limituje doświadczenie lekarskie, niezbędne przecieź do skutecznego działania. Należy zwrócić uwagę, że ograniczenia udziału lekarza rodzinnego w terapii zakażonych HIV w istocie dotyczą jedynie decyzji związanych bez-

pośrednio z terapią antyretrowirusową (ART), profilaktyką pierwotną oraz leczeniem chorób wskaźnikowych, na które z uwagi na obowiązujący w Polsce model gospodarki lekami antyretrowirusowymi i tak nie ma on wpływu. Pozostaje jednak wiele aspektów zakażenia HIV, w których udział oraz zaangażowanie lekarza ogólnego mogą wydatnie poprawić jakość systemu opieki zdrowotnej, począwszy od identyfikacji osób charakteryzujących się podwyższonym ryzykiem zakażenia HIV i wczesnego wykrycia zakażenia, leczenia problemów zdrowotnych, które nie mają związku z zakażeniem HIV (np. przeziębienie, nadciśnienie tętnicze) lub też wynikających z działań niepożądanych terapii antyretrowirusowej (np. dyslipidemia, cukrzyca, kamica nerkowa). Szeroki zakres schorzeń, które wiążą się z zakażeniem HIV/AIDS oraz wynikające z tego problemy diagnostyczne oraz terapeutyczne, zmuszają lekarza sprawującego bezpośrednią opiekę nad pacjentem HIV(+) do korzystania z konsultacji lekarzy wyspecjalizowanych w innych niż choroby zakaźne gałęziach medycyny. Całościowa opieka medyczna nad osobami żyjącymi z HIV i AIDS wymaga zatem zaangażowania ogółu środowiska lekarskiego, przy czym efektywność tego zintegrowanego systemu opieki w dużym stopniu zależy od znajomości zagadnień HIV/AIDS przez wszystkie zaangażowane osoby.

Interdyscyplinarny charakter zakażenia HIV/AIDS uwidacznia się w wielu aspektach zakażenia/choroby:

- 1) diagnostyka zakażeń HIV,
- 2) opieka nad osobami żyjącymi z HIV/AIDS w zakresie:
 - schorzeń nie związanych bezpośrednio z zakażeniem i nie wynikających z działań niepożądanych terapii antyretrowirusowej,
 - ograniczania działań niepożądanych leczenia antyretrowirusowego, zarówno metabolicznych, jak i immunologicznych,
 - terapii i diagnostyki chorób wskaźnikowych AIDS,
- 3) opieka nad ciężarnymi zakażonymi HIV,
- 4) terapia uzależnienia od środków psychoaktywnych,
- 5) opieka psychologiczna i psychiatryczna,
- 6) szeroko rozumiana profilaktyka zdrowotna,
- 7) pozamedyczne aspekty zakażenia HIV.

11.1. Diagnostyka zakażeń HIV jako problem interdyscyplinarny

11.1.1. Udział lekarza rodzinnego

Lekarz pierwszego kontaktu, sprawujący opiekę nad małą scaloną więzami społecznymi grupą, jak ma to miejsce szczególnie w niewielkich miejscowościach, ma najpełniejszy obraz lokalnych warunków socjoekonomicznych (źródła utrzymania ludności, poziomu wykształcenia, sposobu spędzania wolnego czasu, rozpowszechnienia narkomanii), który pozwala na określenie najistotniejszych zagrożeń związanych z ryzykiem zakażenia HIV/AIDS.

To właśnie lekarz rodzinny, który ma najczęstszy kontakt z pacjentem, znając czynniki ryzyka zakażenia HIV, po wnikliwym zebraniu wywiadu może skierować chorego do punktu, w którym zostanie wykonany wiarygodny test, a chory uzyska rzetelną poradę okołotestową (patrz rozdz. 4). Do takiego postępowania powinno skłaniać np.: podejrzenie uzależnienia od dożylnych środków odurzających, aktualne bądź też zgłaszane w przeszłości ślady po licznych iniekcjach na kończynach, stwierdzenie u chorego zakażenia HBV i/lub HCV (identyczne jak w przypadku HIV drogi szerzenia się zakażenia), zgłaszane przez chorego ryzykowne zachowania seksualne czy wręcz rozpoznanie choroby przenoszonej drogą płciową, podejrzenie lub rozpoznanie którejś z chorób wskaźnikowych HIV/AIDS (zwłaszcza gruźlicy). Przestrzec należy jednak przed nie znajdującą uzasadnienia w wynikach badań epidemiologicznych próbą przyklejenia osobom narażonym na zakażenie HIV swoistej „łatki” skrajnie zaniedbanego narkomana bądź uprawiającego promiskuityzm homoseksualisty. Podejście takie wydaje się wynikać z panującego niestety jeszcze nawet w środowiskach lekarskich fatalnego przekonania, że zakażenie HIV dotyczy tylko wybranych i ściśle określonych grup społecznych o „wątpliwej postawie moralnej” i jest swego rodzaju „karą za grzechy”.

W Europie Centralnej, w tym także w Polsce zaczyna dominować model epidemiologiczny transmisji zakażeń HIV zbliżony do tego, który już kilka lat temu obecny był w krajach zachodnich. Według raportów WHO z 2004 r., już od 6 lat w Europie Centralnej więcej nowo diagnozowanych zakażeń związanych było z transmisją wirusa na drodze kontaktów heteroseksualnych niż homoseksualnych i wskutek przyjmowania dożylnie środków odurzających. Takie zawężenie grupy osób, którym proponuje się wykonanie testu w kierunku zakażenia HIV, prowadzi do negatywnego zjawiska polegającego na zbyt późnym wykrywaniu tej infekcji, nierzadko dopiero w stadium zaawansowanego AIDS. Późne ustalenie diagnozy wydatnie zmniejsza szanse na przeżycie osób zakażonych oraz pomimo identycznych, jak w pozostałych krajach Europy standardów leczenia, powoduje w Polsce większą niż na zachodzie śmiertelność z powodu AIDS.

11.1.2. Rola lekarzy innych specjalności

Często niewłaściwa ocena sytuacji epidemiologicznej dotyczącej zakażeń HIV sprawia, że testy na obecność przeciwciał anty-HIV wykonywane są dopiero wtedy, gdy pacjent jest hospitalizowany w celu pogłębienia diagnostyki niecharakterystycznych, niejasnych objawów, bądź też z uwagi na bardzo ciężki stan ogólny. Nierzadko zakażenie jest wykrywane dopiero po wyczerpaniu wszystkich innych prognoz diagnostycznych. Czasem badanie w kierunku HIV wykonywane jest niejako „automatycznie”, ponieważ zajmuje ustaloną pozycję w standardach postępowania, jak ma to miejsce np. w diagnostyce różnicowej schorzeń tkanki łącznej. Obraz choroby staje się jasny, gdy po uzyskaniu dodatniego wyniku testu przesiewowego zbierany jest dokładny, czasami bardzo sugestywny wywiad, a „dziwna” jednostka chorobowa okazuje się być chorobą wskaźnikową AIDS.

Z uwagi na bardzo szerokie spektrum chorób wskaźnikowych AIDS pacjent może trafić do niemal każdego oddziału. Wybrane przykłady przedstawiono w tabeli 11.1.

Tabela 11.1. Przykłady jednostek chorobowych wskazujących na AIDS nasuwających podejrzenie zakażenia HIV oraz typ oddziału, do którego może zgłosić się pacjent	
Typ oddziału	Jednostka chorobowa
Oddział internistyczny/Oddział Chorób Płuc	gruźlica płuc <i>Pneumocystis carinii pneumonia</i>
Oddział internistyczny/Hematologiczny	chłoniak nieziarniczy
Oddział internistyczny/Endokrynologiczny	niedoczynność nadnerczy w przebiegu gruźlicy nadnerczy
Oddział internistyczny/Gastroenterologia	marskość wątroby pozapalna HBV/HCV kandydoza przełyku
Oddział internistyczny/Nefrologia	HIV Associated Nefropathy
Oddział internistyczny/Reumatologia	chłoniak nieziarniczy
Oddział dermatologiczny	łojotokowe zapalenie skóry mięsak Kaposiego
Oddział ginekologiczny	rak szyjki macicy kłykciny
Oddział chirurgiczny	rak odbytu kłykciny kończyste
Oddział okulistyczny	<i>CMV-retinitis</i> toksoplazma
Oddział neurologiczny	toksoplazma ośrodkowego układu nerwowego chłoniak nieziarniczy w obrębie OUN mikobakterioza/gruźlica pozapłucna

Zakażenie HIV bywa też wykrywane w dramatycznych okolicznościach, kiedy to lekarz pediatra/neonatolog rozpoznaje u dziecka tuż po urodzeniu zaawansowany niedobór odporności i na tej podstawie kieruje rodziców do punktu testowania. Aby uniknąć takich sytuacji, biorąc pod uwagę możliwość ograniczenia ryzyka transmisji drogą wertykalną do wartości poniżej 2% (patrz rozdz. 9), jak najbardziej jest uzasadnione oferowanie badań przesiewowych kobiecie ciężarnej, tak przez ginekologa, jak i przez lekarza rodzinnego.

Mając na uwadze obecną sytuację epidemiologiczną (szerzenie się zakażenia głównie drogą kontaktów heteroseksualnych, rosnący odsetek zakażonych kobiet w ogólnej liczbie pacjentów) nie dziwi aktualne stanowisko ekspertów, że należy proponować wykonanie testu kobiecie ciężarnej nawet wtedy, gdy w wywiadzie epidemiologicznym nie będzie ona podawała zachowań ryzykownych.

11.2. Opieka nad osobami żyjącymi z HIV/AIDS w zakresie schorzeń niezwiązanych bezpośrednio z zakażeniem

11.2.1. Udział lekarza rodzinnego

Zakażenia HIV w Polsce dotyczą przede wszystkim ludzi młodych. Wielu z nich nie wymaga jeszcze leczenia antyretrowirusowego, a jedynie pomocy lekarskiej

z powodu pospolitych schorzeń, takich, jak np.: przeziębienie, angina czy zatrucie pokarmowe. Ponieważ terapia nie odbiega od standardów postępowania z osobami niezakażonymi, nie ma uzasadnienia, aby chory z takimi dolegliwościami zgłaszał się do niejednokrotnie znacznie oddalonej od miejsca zamieszkania poradni nabytych niedoborów immunologicznych. Podobnie prezentuje się sytuacja dotycząca osób przyjmujących leki antyretrowirusowe, które najczęściej nie wchodzi w interakcje farmakologiczne z pospolitymi antybiotykami z grupy penicylin bądź też niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi. Wyniki badań S. Kegga (2006) wykazały, że 100 spośród próbnej populacji 150 pacjentów zakażonych HIV było zadowolonych z pomocy medycznej, jaką uzyskali od swoich lekarzy rodzinnych w zakresie problemów zdrowotnych niezwiązanych bezpośrednio z zakażeniem. Należy zaznaczyć, że tylko 35% z nich poinformowało lekarza pierwszego kontaktu o zakażeniu HIV. Niepokojące zjawisko utrzymywania w tajemnicy przed lekarzem rodzinnym informacji o zakażeniu HIV obserwuje się również w Polsce. Główne jego przyczyny przedstawiono w tabeli 11.2. Dlatego też osoby zakażone HIV wyrażały wolę kontynuacji terapii w ośrodkach specjalistycznych, podkreślając też większe doświadczenie i fachowość zatrudnionego tam personelu. Jak dalej wykazały badania S. Kegga, liczba osób seropozytywnych często jest niedoszacowana w praktykach lekarzy rodzinnych.

Tabela 11.2. Główne przyczyny utrzymywania przez pacjentów w tajemnicy przed lekarzem rodzinnym informacji o zakażeniu HIV	
Obawa przed ujawnieniem informacji o zakażeniu	<ul style="list-style-type: none"> – możliwość spotkania bliskich znajomych lub krewnych w praktyce lekarza rodzinnego oraz związane z tym „niewygodne” pytania o powód wizyty, – „wyciek” informacji poza placówkę medyczną z powodu nieprofesjonalnego zachowania personelu, – lęk przed utratą pracy w razie ujawnienia informacji o zakażeniu
Obawa przed negatywną oceną, napiętnowaniem	<ul style="list-style-type: none"> – negatywna lub wręcz wroga postawa lekarza, próba napiętnowania pacjenta, – nieprzyjazna postawa personelu średniego
Obawa przed odmową udzielenia pomocy medycznej	<ul style="list-style-type: none"> – niechęć lekarza do podjęcia terapii chorego ze złożonym problemem medycznym/mało znaną jednostką chorobową, – lęk personelu medycznego związany z ryzykiem ekspozycji zawodowej na zakażenie HIV

11.2.2. Udział pozostałych specjalistów

W polskich warunkach znaczna część osób HIV(+) uległa zakażeniu przez przyjmowanie dożylnie środków odurzających. Często, z uwagi na wspólną z wirusami hepatotropowymi drogę transmisji, rozwija się u nich przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, które zdecydowanie szybciej, niż u osób niezakażonych HIV, ulega progresji do marskości wątroby (patrz rozdz. 8). Chorzy z koinfekcją HBV i/lub HCV korzystają więc z pomocy poradni hepatologicznych, poradni wirusowych zapaleń wątroby oraz, z powodu dekompensacji funkcji wątroby, mogą wymagać hospitalizacji w oddziale wewnętrznym/gastroenterologicznym.

Z transmisją zakażenia HIV na drodze kontaktów seksualnych związanych jest wiele schorzeń wymagających konsultacji dermatologa/wenerologa lub ginekologa. Ryzyko zachorowania na rzeżączkę, nierzeżączkowe zapalenie cewki moczowej, rzesistkowicę, szczególnie zaś kiłę, jest szczególnie wysokie u osób o orientacji homoseksualnej, jak i heteroseksualnej, które utrzymują kontakty seksualne z wieloma partnerami. Promiskuityzm sprzyja także szerzeniu się zakażeń HPV, związanych z ryzykiem rozwoju raka szyjki macicy oraz raka odbytu. Z drugiej strony należy pamiętać, że naruszające ciągłość powłok zmiany na narządach płciowych w przebiegu chorób wenerycznych zwiększają ryzyko transmisji zakażenia HIV.

Osoby uzależnione od środków odurzających przyjmowanych drogą dożylną narażone są na liczne powikłania iniekcji (patrz rozdz. 12) i według niektórych szacunków nawet 80% uzależnionych przyjmowanych do ośrodków odwykowych ma zmiany skórne wymagające leczenia z udziałem lekarzy pierwszego kontaktu, dermatologów, angiologów. Wczesne powikłania występujące do 48 godzin od iniekcji, takie jak: ropnie, martwicze zapalenie powięzi, zgorzel gazowa, owrzodzenia nekrotyczne, wymagają interwencji chirurgicznej. Badania B. Pipper (2003) wykazały, że blisko 90% osób przyjmujących narkotyki drogą dożylną cierpi z powodu przewlekłej niewydolności żylniej w obrębie kończyn dolnych, przy czym u około 60% występują wyższe stadia choroby. Ból, obrzęki, a szczególnie owrzodzenia żylnie mogą być powodem poszukiwania porady u lekarza rodzinnego, chirurga naczyniowego bądź angiologia.

Rycina 11.1. Owrzodzenia żylnie podudzia u pacjenta zakażonego HIV, uzależnionego od dożylnych środków psychoaktywnych



Klein i wsp. (2005) po przeglądzie zagadnienia donoszą o podwyższonym ryzyku zakrzepicy żylniej u osób przewlekłe zakażonych HIV. Dwu-, a nawet dziesięciokrotnie większa częstość występowania tego schorzenia u osób HIV(+),

w porównaniu z populacją osób niezakażonych, może wynikać z przewlekłego stanu nadkrzepliwości, związanego z podwyższoną aktywnością czynników prokoagulacyjnych, jak wzmożona ekspresja śródbłonkowego czynnika tkankowego (TF), oraz obniżoną aktywnością antykoagulacyjnych, jak: AT III, HC II oraz białka C. Ponadto terapia antyretrowirusowa wydaje się dodatkowo sprzyjać zakrzepicy. Zatorowość płucna, wymagająca specjalistycznej diagnostyki w warunkach oddziału kardiologicznego, jest również powikłaniem dożywelnego przyjmowania narkotyków. Na rycinie 11.1 przedstawiono owrzodzenie podudzia w przewlekłej niewydolności żyłnej żył kończyn dolnych u chorego zakażonego HIV.

11.3. Opieka nad osobami żyjącymi z HIV/AIDS w zakresie ograniczania metabolicznych działań niepożądanych leczenia antyretrowirusowego

Zwiększająca się dzięki skutecznej terapii antyretrowirusowej długość życia osób zakażonych HIV sprawia, że coraz częściej zagrożeniem dla zdrowia tych pacjentów stają się choroby cywilizacyjne związane z zaburzeniami metabolicznymi, takie jak: cukrzyca, dyslipidemia, otyłość czy uszkodzenie naczyń wieńcowych. Szczególnie trafnym przykładem ukazującym konieczność holistycznego podejścia do osoby zakażonej HIV są schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Mnogość czynników sprzyjających rozwojowi tej grupy schorzeń oraz wielokierunkowość działań, jakie można podjąć, aby np. zmniejszyć ryzyko nagłego zgonu sercowego u osób zakażonych HIV, wymaga współpracy lekarza rodzinnego, kardiologa, diabetologa oraz lekarza chorób zakaźnych. W tabeli 11.3 przedstawiono czynniki ryzyka chorób układu krążenia u chorych zakażonych HIV, otrzymujących terapię antyretrowirusową oraz nieleczonych.

Właściwe monitorowanie oraz leczenie nadciśnienia tętniczego wymaga zaangażowania w proces opieki nad takim pacjentem zakażonym HIV zarówno kardiologa, jak i lekarza rodzinnego.

Ważnym zagadnieniem są zaburzenia gospodarki lipidowej u osób zakażonych HIV. Wczesne badania prowadzone przez K.R. Feingolda i wsp. (1993) oraz D. Shor-Posnera i wsp. (1993) wykazywały wzrost stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL oraz triglicerydów u pacjentów seropozytywnych w porównaniu do zdrowej populacji. U osób zakażonych, niewymagających stosowania leczenia antyretrowirusowego, profilaktyka i terapia zaburzeń gospodarki lipidowej powinna być prowadzona podobnie, jak u osób niezakażonych HIV. Jednakże ze względu na dodatkowe czynniki ryzyka związane z samym zakażeniem HIV, takie jak: pogrubienie błony wewnętrznej naczyń, przewlekły stan zapalny sprzyjający rozwojowi blaszek miażdżycowych, wymagają one bardziej wnikliwej obserwacji (częstsze wizyty, częściej wykonywane badania kontrolne).

Tabela 11.3. Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych zakażonych HIV			
Czynniki ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego związane z zakażeniem HIV		Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego nie związane z zakażeniem HIV	
Czynniki możliwe do modyfikacji	czynniki niemożliwe do modyfikacji	czynniki możliwe do modyfikacji	czynniki niemożliwe do modyfikacji
terapia antyretrowirusowa oraz wpływ, jaki wywiera na gospodarkę lipidową i insulinooporność	– pogrubienie błony wewnętrznej (<i>intima media</i>) jako efekt przewlekłego stanu zapalnego, – przewlekły stan zapalny, którego odzwierciedleniem jest wzrost stężenia CRP, – mikroalbuminuria związana z zakażeniem HIV	– waga (BMI), – styl życia: aktywność fizyczna, palenie tytoniu, dieta, – nadciśnienie tętnicze, – choroby o podłożu zapalnym, – dyslipidemia, – cukrzyca	– wiek, – płeć, – czynniki genetyczne, – schorzenia układu krążenia w rodzinie

Osoby zakażone HIV chorujące na cukrzycę z jednej strony wymagają opieki diabetologa, z drugiej zaś trudno wyobrazić sobie prawidłowe monitorowanie tego schorzenia bez zaangażowania lekarza rodzinnego. Zgodnie z zaleceniami PTN–AIDS, jeżeli chory jest metabolicznie wyrównany, konsultacja diabetologiczna wymagana jest średnio raz w roku, zaś chorzy wymagający insulinoterapii powinni odbyć wizytę u diabetologa co 3 miesiące. U pacjenta zakażonego HIV z cukrzycą, częściej niż u nie zakażonych cukrzyków mogą wystąpić wskazania do oznaczania glikemii, np. ostre zakażenia czy glikokortykoterapia.

Tabela 11.4. Czynniki ryzyka osteoporozy u chorych zakażonych HIV			
Związane z zakażeniem HIV		Niezwiązane z zakażeniem HIV	
Podlegające modyfikacji	niepodlegające modyfikacji	podlegające modyfikacji	niepodlegające modyfikacji
Terapia ARV (tenofovir, NRTI) Lipodystrofia Kwasica mleczanowa	przewlekłe zakażenie/proces zapalny	– schorzenia endokrynologiczne (cukrzyca, hipogonadyzm), – leki: kortykosterydy, – unieruchomienie, – palenie tytoniu, – spożycie alkoholu, – zawartość wapnia w diecie, – niedożywienie	– płeć, – menopauza, – choroby nowotworowe, – osteoporoza u członków rodziny

Deminaralizacja kości oraz osteoporoza jest kolejnym, coraz szerzej występującym interdyscyplinarnym problemem u osób zakażonych HIV. Badania D. Bruera (2003) i H. Knobla (2001) wykazały, że częstość występowania tego zaburzenia

metabolicznego jest większa w populacji osób zakażonych HIV niż nie zakażonych. Czynniki ryzyka demineralizacji kości/osteoporozy przedstawiono w tabeli 11.4. Pacjenci zakażeni HIV powinni mieć wykonywane pomiary gęstości kości przynajmniej tak samo często, jak osoby nie zakażone i pozostawać pod opieką specjalistyczną w poradni leczenia osteoporozy.

11.4. Opieka nad chorymi żyjącymi z HIV/AIDS w zakresie ograniczania immunologicznych działań niepożądanych leczenia antyretrowirusowego

Stosunkowo nowym wyzwaniem dla lekarzy sprawujących bezpośrednią opiekę nad chorym zakażonym HIV, ale także dla szerokiego grona innych specjalistów, stały się w ostatnich latach zespoły immunorekonstrukcji. Zespół rekonstrukcji immunologicznej obejmuje grupę schorzeń związanych z odbudową reaktywności układu immunologicznego w przebiegu terapii antyretrowirusowej. Częściowo odbudowana, pozbawiona właściwej kontroli reaktywność układu immunologicznego, jest odpowiedzialna za szereg schorzeń, m. in: w zakresie narządu wzroku (*CMV-retinitis*), chłoniaki o etiologii EBV, zespoły z autoagresji (zespół Reitera, RZS, zapalenie wielomięśniowe), zaostrzenie przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu B i C. Ponieważ zespoły immunorekonstrukcji stanowią bardzo zróżnicowaną grupę chorób, dlatego nieodzowna jest pomoc licznych specjalistów, tak w zakresie diagnostyki, jak i leczenia.

11.5. Diagnostyka i terapia chorób wskaźnikowych AIDS

11.5.1. Gruźlica

Gruźlica jest w Polsce jedną z najczęściej rozpoznawanych chorób wskaźnikowych AIDS i z uwagi na możliwość lokalizacji niemal we wszystkich narządach wymaga wysokospecjalistycznej diagnostyki i terapii. Na gruźlicę szczególnie narażone są osoby z głębokim deficytem odporności, z liczbą limfocytów T CD4⁺ poniżej 200 komórek/ μ l. Zaawansowanie technik diagnostyki mikrobiologicznej oraz metod molekularnych sprawia, że kluczowym ogniwem decydującym o wartości wyniku posiewu/lekooporności dostarczanego przez laboratorium jest wiedza i przygotowanie tamtejszego personelu. Nie do przecenienia jest również doświadczenie oraz znajomość specyfiki zakażeń gruźliczych u osób zakażonych HIV przez radiologa, który oceniając radiogramy klatki piersiowej, obraz TK/MR, przedstawiający ewentualne zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym, niejednokrotnie umożliwia włączenie leczenia tuberkulostatycznego na długo przed uzyskaniem wyników posiewów. Gruźlica pozapłucna, oprócz lokalizacji w ośrodkowym układzie nerwowym, może również zajmować węzły chłonne (gruźlica węzłowa), nad-

nercza, nerki, pęcherz moczowy, narząd wzroku czy wreszcie układ kostny. Dlatego chory może wymagać diagnostyki i terapii endorynologicznej (ocena wydolności kory nadnerczy, ustalenie leczenia substytucyjnego), nefrologicznej (ocena wydolności nerek, ustalenie rokowania, ewentualne leczenie nerkozastępcze) oraz ortopedycznej (ocena uszkodzeń w obrębie kośćca, zwłaszcza kręgosłupa, gorset Jawetta). Pacjent z gruźlicą gruczołu łzowego wymaga opieki okulistycznej celem pogłębienia diagnostyki, ustalenia rokowania oraz leczenia miejscowego. Gruźlica przydatków może być powodem konsultacji ginekologicznej, pobranie powiększonych z powodu gruźlicy węzłów chłonnych wymaga zaangażowania chirurga. Gruźlica płucna z uwagi na często obserwowaną u pacjentów zakażonych HIV lekooporność prątków stwarza konieczność ścisłej współpracy lekarza chorób zakaźnych z fizyjątrą w celu właściwego monitorowania oraz optymalizacji terapii, leki tuberkulostatyczne niejednokrotnie wchodzą bowiem w interakcje z lekami antyretrowirusowymi.

11.5.2. Toksoplazmoza

Uogólniona toksoplazmoza jest jedną z częstszych chorób wskaźnikowych AIDS i przebiega przede wszystkim pod postacią toksoplazmozy ośrodkowego układu nerwowego oraz toksoplazmozy gałki ocznej. W pierwszym przypadku na etapie diagnostyki nieodzowna jest pomoc radiologa, który posiada doświadczenie w interpretacji zmian uwidaczniających w się obrazie TK lub dokładniejszym badaniu MR mózgowia u chorych HIV(+) (liczne, sferyczne zmiany w zwojach podstawy oraz korze). W terapii chorego ze zmianami ogniskowymi w mózgu nieodzowny jest udział neurologa, niekiedy chory wymaga również pomocy neurochirurgicznej (np. odbarczenie nadciśnienia śródczaszkowego). Rozpoznanie, a także monitorowanie przebiegu toksoplazmozy ocznej, możliwe jest praktycznie tylko na podstawie obrazu zmian w dnie oka dzięki zaangażowaniu okulisty. Toksoplazmowe zapalenie mięśnia sercowego, którego jednym z czynników ryzyka, poza zakażeniem HIV, jest przyjmowanie dożylnie środków odurzających, może przebiegać bezobjawowo, pod postacią ciężkiego zapalenia mięśnia sercowego z sercową niewydolnością krążenia na ostrym incydencie wieńcowym, ze zgonem kończąc. Ciężko więc wyobrazić sobie diagnostykę i terapię takiego chorego bez udziału doświadczenia i wiedzy kardiologa oraz możliwości, jakie daje pracownia hemodynamiczna (koronarografia), niekiedy niezbędna może się okazać interwencja kardiochirurgiczna.

11.5.3. Cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki

Rozpoznanie *CMV-retinitis* ustala okulista na podstawie charakterystycznego obrazu zmian na dnie oka pod postacią zmian krwotocznych z białymi, kłębkowatymi plamkami. Powikłanie pod postacią odwarstwienia siatkówki wymaga laseroterapii wykonanej przez okulistę, a leczenia gancyklowirem w postaci implantu do-gałkowego powinny być prowadzone jedynie w warunkach oddziału okulistycznego.

11.6. Nowotwory u osób zakażonych HIV

Choroby nowotworowe, które występują u osób zakażonych HIV, można podzielić na takie, które wskazują na AIDS (chłoniaki nieziarnicze, mięsak Kaposiego, rak szyjki macicy) oraz nie wskazujące na AIDS, które w populacji zakażonych HIV(+) charakteryzują się cięższym przebiegiem i gorszym rokowaniem (ziarnica złośliwa, rak płuc, szpiczak mnogi, rak odbytu, szpiczak plazmocytarny).

Diagnostyka chłoniaków obejmuje badanie histopatologiczne pobranego węzła chłonnoego z uwzględnieniem technik immunocytochemicznych, badanie szpiku kostnego, szereg badań obrazowych czy też wreszcie badanie histopatologiczne biopstatów guza. Skuteczność i trafność diagnostyki w znacznym stopniu zależy od umiejętności i doświadczenia histopatologa, a decyzja o sposobie prowadzenia terapii antyretrowirusowej oraz hematologicznej powinna zostać podjęta wspólnie przez specjalistę chorób zakaźnych i hematologa.

Zmiany chorobowe w przebiegu mięsaka Kaposiego pojawiają się na skórze, błonach śluzowych jamy ustnej, mogą także przyjmować lokalizację wewnątrznarządową. Dlatego często zdarza się, że pierwszym lekarzem, który rozpoznaje tego mięsaka i zleca badanie w kierunku HIV jest dermatolog. Włączenie terapii antyretrowirusowej może spowodować remisję choroby, niekiedy jednak wymagane jest zastosowanie ogólnej chemioterapii (doksorubicyna liposomalna) pod kontrolą poradni hematologicznej/onkologicznej.

Rak szyjki macicy u kobiet zakażonych HIV jest rozpoznawany 29 razy częściej niż w populacji nie zakażonej. Kobieta zakażona HIV, w pierwszym roku od stwierdzenia infekcji powinna mieć wykonane badanie cytologiczne dwukrotnie w odstępach 6-miesięcznych, a w kolejnych latach co 12 miesięcy. Współpraca specjalisty chorób zakaźnych z ginekologiem jest niezbędnym elementem systemu zintegrowanej opieki nad kobietą zakażoną HIV i profilaktyki wystąpienia tego nowotworu.

Rak płuca jest coraz częściej rozpoznawany u osób zakażonych HIV, co ma związek z wydłużeniem życia dzięki skutecznej terapii antyretrowirusowej, z paleniem większej ilości tytoniu gorszej jakości, uzależnieniem od alkoholu oraz opóźnieniem odpowiedzi immunologicznej.

Należy podkreślić, że pacjenci zakażeni HIV to osoby wymagające szczególnej „czujności nowotworowej”, częstszych badań kontrolnych oraz szeroko rozumianej profilaktyki (zaprzestanie palenia papierosów i nadmiernego picia alkoholu), co leży przecież także w gestii lekarza rodzinnego.

11.7. Opieka nad ciężarnymi zakażonymi HIV

Problematykę opieki nad kobietą ciężarną zakażoną HIV omówiono szczegółowo w rozdziale 9, należy jednak jeszcze raz podkreślić wagę i znaczenie wykonywania testów przesiewowych w kierunku zakażenia HIV w tej grupie pacjentów. Rosnący odsetek nowych zakażeń wśród kobiet, korzyści, jakie uzyskuje matka i dziecko z odpowiednio wczesnego wykrycia zakażenia HIV, w połączeniu z tak niewielką liczbą testów wykonywanych w Polsce, stwarza konieczność stałego mo-

bilizowania tak lekarzy rodzinnych, jak i ginekologów do zlecenia badań przesiewowych. Udział tych dwóch specjalistów jest niezbędny w celu poprawy jakości zintegrowanego systemu opieki zdrowotnej nad pacjentem zakażonym HIV.

11.8. Terapia uzależnienia od środków psychoaktywnych

Osoby zakażone HIV czynnie uzależnione z uwagi na podejmowane zachowania ryzykowne (używanie wspólnych igieł, sprzętu do wykonywania iniekcji, prostytutka w celu uzyskania środków na narkotyki) stanowią zagrożenie epidemiologiczne dla innych, dlatego też godne poparcia są programy redukcji szkód (wymiana i rozdawanie jednorazowych igieł, strzykawek) oraz programy metadonowe, umożliwiające powrót do uregulowanego życia i rozpoczęcie terapii antyretrowirusowej. Dużą rolę odgrywają ośrodki MONAR, gdzie bezdomne, często nieubezpieczone, uzależnione osoby zakażone HIV mogą podjąć próbę terapii uzależnienia, uzyskując wsparcie psychologiczne i lekarskie. Taka forma leczenia umożliwia również prowadzenie terapii antyretrowirusowej.

11.9. Opieka psychiatryczna i psychologiczna nad osobami zakażonymi HIV

Psycholog lub psychiatra uczestniczy w opiece nad pacjentem zakażonym HIV na każdym etapie choroby. Niekiedy pomoc psychologa, a czasami psychiatry jest niezbędna już w momencie wykrycia zakażenia HIV w związku z obniżeniem nastroju, lękiem, depresją, które są reakcją na wiadomość o zakażeniu. Problemem staje się nie tylko informacja o własnej chorobie z wszelkimi jej konsekwencjami, ale także możliwe skutki, jakie będzie ona wywierać na bliskie osoby, partnera czy dzieci. Z jednej strony konieczne jest przygotowanie chorego do umiejętnego przekazania informacji o zakażeniu HIV, z drugiej zaś – osoby z najbliższego otoczenia również wymagają wsparcia psychologicznego w tej wyjątkowo trudnej dla nich sytuacji. Psychiatra lub psycholog jest zaangażowany w terapię uzależnienia osoby zakażonej HIV. Chory z AIDS w stanie terminalnym, ze szczególnie złym rokowaniem, np. z powodu choroby nowotworowej, wymaga nie tylko opieki paliatywnej rozumianej jako ograniczanie bólu, ale także pomocy w akceptacji swojego stanu, pogodzenia ze zbliżającą się śmiercią. Niekiedy z powodu depresji konieczne jest włączenie leków przeciwdepresyjnych, które poprawią nastrój i ograniczą lęk.

11.10. Profilaktyka zdrowotna osób zakażonych HIV

Szeroko rozumiana profilaktyka zdrowotna dotyczy takich obszarów, jak promowanie zachowań prozdrowotnych i edukacja pacjentów zakażonych HIV oraz szczepienia ochronne.

Osoby zakażone HIV, przyjmujące leki antyretrowirusowe oraz obarczone ich metabolicznymi działaniami niepożądanymi (zobacz wcześniej), mogą odnieść znaczne korzyści wynikające z właściwej diety, zwiększenia aktywności fizycznej, unikania alkoholu czy zaniechania palenia tytoniu. Umożliwia to ograniczenie ryzyka schorzeń układu krążenia czy raka płuc. Istotną rolę w edukacji dotyczącej zdrowego trybu życia może odgrywać lekarz pierwszego kontaktu.

11.11. Pozamedyczne aspekty zakażenia HIV

Osoby uzależnione od środków psychoaktywnych często cechuje brak umiejętności do życia w społeczeństwie, niedojrzałość emocjonalna, brak wiary w możliwość zmiany lub niechęć do zmiany dotychczasowego stylu życia, samotność oraz niskie wykształcenie. Brak oparcia w rodzinie, brak akceptacji ogólnospołecznej i środowiska medycznego pogłębiane są dodatkowo przez stygmatyzujące zakażenie HIV. Dla osób, które ukończyły terapię odwykową, np. w ośrodku MONAR, dużym problemem jest brak środków do życia oraz brak mieszkania, a tym samym poczucie niepewności materialnej. Stąd niezwykle ważna jest rola odpowiednich służb socjalnych w pomocy w znalezieniu pracy, jak również zapewnieniu podstawowych warunków bytowych.

Bardzo ważną kwestią, biorąc pod uwagę młody wiek większości zakażonych w Polsce, obniżający się wiek inicjacji seksualnej oraz szerzenie się zakażeń głównie drogą kontaktów heteroseksualnych, jest dostosowana do poziomu adresata szeroko zakrojona edukacja, prowadzona głównie przez organizacje pozarządowe.

Piśmiennictwo

- Bruera D, Luna N, David DO, et al. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1917–1923.
- Currier Judith S, Kendall MA, Henry WK, et al. Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV infected and uninfected adults. *AIDS* 2007; 21: 1137–1145.
- Feigold KR, Krauss RM, Pang MI, et al. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1423–1427.
- Fichtenbaum C. Coronary heart disease risk, dyslipidemia, and management in HIV – infected persons. *HIV Clin Trials* 2004; 5: 416–433.
- Friss-Moler N, Sabin CA, Weber R, et al. for Data Collection of Adverse Events of Anti-HIV drugs (DAD Study Group). Combination of antiretroviral therapy and risk of myocardial infarction. *NEJM* 2003; 343; 349: 1993–2003.
- Hecht F, Wilson I, Wu A, et al. Optimizing care for persons with HIV infection. *Ann Intern Med* 1999; 131: 136–143.
- Kegg S, Mitchell S, Russel J. Primary care involvement – do patients want and can general practitioner deliver it? *Int Jour STD and AIDS* 2006; 17: 856–858.
- Klein SK, Slim EJ, de Kruif MD et al. Is chronic HIV infection associated with venous thrombotic disease? A systematic review. *Am J Med* 2005; 63: 129–135.

- Knobel H, Guelar A, Vallecillo G, et al. Osteopenia in HIV-infected patients: is it the disease or is it the treatment? *AIDS* 2001; 15: 807–808.
- Knysz B, Rogowska-Szadkowska D, Gašiorowski J, Gładysz A. Immune reconstitution syndromes secondary to effective antiretroviral therapy. *Post Hig Med Dośw* (online) 2005; 59: 180–187.
- Kompleksowa opieka nad pacjentami z HIV/AIDS. Rekomendacje PTN AIDS*. Krajowe Centrum ds. AIDS, Warszawa 2006: 28–32.
- Negredo E, Martinez E, Cinquegrana D, et al. Therapeutic management of bone demineralization in the HIV-infected population. *AIDS* 2007; 21: 657–663.
- Pipper B, Templin T. Lower extremity changes, pain and function in injection drug users. *J Subst Abuse Treatment* 2003; 25: 91–97.
- Shor-Posner D, Basit A, Lu Y, et al. Hypercholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Med* 1993; 94: 515–519.
- Szczech L, Grunfel C, Scherzer R. Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS* 2007; 21: 1003–1009.

Rozdział 12

Problemy kliniczne i terapeutyczne u osób zakażonych HIV uzależnionych od dożylnych środków narkotycznych

Jacek Gąsiorowski, Łukasz Łapiński¹,
Marcin Czarnecki, Dorota Rogowska-Szadkowska²

12.1. Wstęp

W Polsce osoby przyjmujące narkotyki w iniekcjach stanowią większość zakażonych HIV. Według danych Państwowego Zakładu Higieny, w czasie całego okresu obserwacji sytuacji epidemiologicznej HIV/AIDS w naszym kraju, co najmniej 49% osób zakażonych stanowią zakażeni przez dożylnie przyjmowanie narkotyków. Niestety, dostęp tej grupy pacjentów do leczenia antyretrowirusowego oraz do pozostałych świadczeń służby zdrowia jest znacznie ograniczony. Stanowią oni jedną z najbardziej marginalizowanych grup społecznych. Najczęściej pozostawieni są sami sobie. Przyczyny tej sytuacji leżą bez wątpienia po stronie służby zdrowia, która w wielu przypadkach zdaje się nie zauważać istnienia tej licznej rzeszy pacjentów. Dotyczy to, w wielu przypadkach, niestety również specjalistów chorób zakaźnych. Przyczyną tego jest brak wiedzy w środowiskach medycznych dotyczący zarówno zagadnień związanych z uzależnieniem, jak i sposobów pomocy osobom żyjącym z HIV uzależnionym od narkotyków oraz, niestety, skłonność wielu spośród nas do wystawiania ocen, osądzania pacjentów i dzielenia ich na tych, którzy zasługują na leczenie, i na tych, którzy na to nie zasłużyli. Niektórzy *a priori* zakładają, że nie powinno się leczyć narkomanów, że to niewarte ryzyka. „Przecież oni nie zasłużyli, nie przepracowali w życiu ani jednego dnia”. Odmawianie terapii ratującej życie całej grupie osób jest nie do zaakceptowania z etycznego punktu widzenia. Wielu lekarzom osoby uzależnione od narkotyków mogą wydawać się trudnymi pacjentami – są niesubordynowani, niesolidni, niepunktualni, często źle ubrani, brudni, nie potrafią się dobrze zachować, „źle się komponują” w gabinecie i na oddziale. Często zapominamy, że uzależnienie jest chorobą, a to, że osoby uzależnione znalazły się na marginesie życia zależy często od wielu niezależnych od nich czynników, zarówno indywidualnych, jak i przede wszystkim będących wynikiem patologii w funkcjonowaniu społeczeństwa. Osoby uzależnione, nauczone

¹ Dr n. farm., asystent w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Klinicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu.

² Dr n. med., adiunkt w Zakładzie Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego Akademii Medycznej w Białymstoku.

złymi doświadczeniami, podchodzą do służby zdrowia z dużą dozą nieufności, strachu, często przeradzającego się w agresję (o charakterze nierzadko reakcji obronnej). Nie może to dziwić. Zwykle niestety sami dajemy im do tego powody, traktując ich jak zło konieczne, jak pacjentów ostatniej kategorii.

W tym rozdziale przybliżamy Czytelnikowi medyczne zagadnienia związane z uzależnieniem od środków psychoaktywnych chorób związanych z przyjmowaniem narkotyków w iniekcjach oraz sposoby profesjonalnej pomocy osobom żyjącym z HIV uzależnionym od narkotyków. Zagadnieniami etyczno-moralnymi z założenia nie będziemy się zajmować. Według nas powinny być one dla każdego lekarza proste i zrozumiałe. Przypomnimy jedynie, że żaden człowiek nie jest winny swojej choroby i każdy pacjent, niezależnie od trybu życia, jaki prowadzi, winien uzyskać pomoc medyczną zgodną z najnowszymi osiągnięciami nauki. Pomijanie milczeniem osób uzależnionych od narkotyków zakażonych HIV, choć jest łatwe i wygodne, nie powoduje, że grupa ta zniknie, przeciwnie, konsekwencje epidemiologiczne i kliniczne pozostawienia ich bez opieki medycznej będą gorsze od podjęcia próby systemowej opieki nad nimi.

12.2. Uzależnienie od środków psychoaktywnych w ujęciu medycznym

Silnie zakorzenionym wśród przedstawicieli służby zdrowia mitem, który dla populacji osób uzależnionych od narkotyków czyni wiele zła, jest przekonanie, że uzależnienie jest świadomym wyborem. Jest to przekonanie całkowicie błędne. Owszem, w większości przypadków pierwsze eksperymenty z narkotykami są dobrowolne. Osoby, które poczują się po tym bardzo dobrze, z większym prawdopodobieństwem powtórzą to doświadczenie. Po pewnym czasie powtarzalnego przyjmowania narkotyku tracona jest możliwość kontroli jego używania, pojawia się przymus i niezależna od woli chęć przyjmowania substancji, a także nawroty uzależnienia po pewnych okresach abstynencji. Nie są znane mechanizmy odpowiedzialne za przejście od zależnego od woli przyjmowania narkotyków do uzależnienia. Z medycznego punktu widzenia uzależnienie jest chorobą, a nie wyborem pacjenta. „Złe zachowanie” pacjenta w trakcie głodu narkotykowego, przyjmowanie narkotyków (mimo napomnień ze strony lekarza: „Dlaczego Pan to znowu zrobił, przecież mówiłem, że to Panu szkodzi”) są objawami choroby, w takim samym zakresie, jak np. hiperglikemia jest objawem cukrzycy. Pacjentom uzależnionym często odmawia się pomocy medycznej, wyrzuca z oddziału, dlatego że mają objawy swojej choroby uzależnieniowej. Gdybyśmy tę samą zasadę chcieli stosować wobec chorych na inne schorzenia przewlekłe, to, dla przykładu, z oddziału powinien być karnie wypisany chory na cukrzycę, który „mimo napomnień doktora” ma hiperglikemię.

Z punktu widzenia epidemiologii chorób zakaźnych oraz szkód zdrowotnych największe znaczenie ma uzależnienie od substancji przyjmowanych drogą dożylną. Należy tu myśleć przede wszystkim o heroinie (w Polsce przyjmowanej, jako

tzw. „brązowa heroina” lub „polska heroina” zwana kompotem) oraz amfetaminie. Heroina, narkotyk najczęściej w Polsce przyjmowany dożylnie, może być również wdychana przez nos lub palona i wdychana. Powoduje silne uzależnienie fizyczne i długotrwałe uzależnienie psychiczne. Okres półtrwania heroiny jest krótki, wynosi od 3 do 6 godzin, stąd też musi być wstrzykiwana 3–4 razy dziennie (z wszystkimi konsekwencjami epidemiologicznymi kilkakrotnego w ciągu doby wykonywania iniekcji sprzętem – nierzadko – wielorazowego użytku, środka przygotowanego w warunkach całkowicie niejałowych). Objawy odstawienia występują w ciągu 8–12 godzin od przyjęcia ostatniej dawki. Początkowo jest to łzawienie, katar, ziewanie, poty, później zaś narastający niepokój, drażliwość, rozszerzenie źrenic, „gęsia skórka”, brak łaknienia, bardzo silne bóle kości i stawów, bezsenność. Największe nasilenie dolegliwości występuje po 36–72 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki, utrzymują się one zwykle przez 7–14 dni, jednak jeszcze przez kilka następnych miesięcy pacjent ma poczucie choroby, uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, obniżenie tolerancji na stres oraz ogromną chęć wzięcia kolejnej porcji narkotyku.

W rozwoju uzależnienia wyróżnić możemy kilka faz. Ich znajomość jest niezbędna, zarówno dla lekarza rodzinnego, do którego osoby takie mogą się zgłosić w pierwszej kolejności, jak i dla specjalisty chorób zakaźnych, z uwagi na fakt, że osoby przyjmujące narkotyki stanowią obecnie główne „źródło” dopływu nowych pacjentów zakażonych nie tylko HIV, ale głównie wirusem zapalenia wątroby typu C. Pierwszą fazą jest eksperymentowanie z narkotykami. Trwa ono do momentu czerpania przyjemności (lub doraźnego zaspokajania potrzeb, „rozwiązywania” ważnych życiowych problemów) przez używającego, stosowany jest środek dostępny w najbliższym otoczeniu osoby eksperymentującej. Kolejna faza (faza używania) polega na stosowaniu nowych, silniejszych środków, w większej ilości, często mamy tu do czynienia ze zmianą stosowanego narkotyku. Pogłębia się izolacja od rodziny, pogłębiają się kontakty z innymi narkomanami. Stan odurzenia wciąż jest jeszcze przyjemnością. Kolejną fazą jest okres, gdy osiągnięcie stanu odurzenia staje się celem nadrzędnym (faza nadużywania). Pacjent zażywa narkotyk w coraz większych dawkach, pojawiają się trwające niekiedy długi czas ciągi zażywania substancji psychoaktywnej. Ostatnią fazą rozwoju uzależnienia jest okres, gdy stan odurzenia staje się normą codziennego funkcjonowania (faza uzależnienia), stan odurzenia nie jest przyjemnością, ale potrzebą niezbędną dla dalszego funkcjonowania. Osoba uzależniona przyjmuje narkotyki głównie po to, aby uniknąć objawów zespołu abstynencyjnego.

Według ICD-10 **zespół uzależnienia** to stan fizyczny i psychiczny spowodowany uzależnieniem od substancji psychoaktywnych, kiedy to zachowania związane z używaniem substancji uzyskują wyraźną przewagę nad innymi, które były charakterystyczne dla danej osoby. Objawy zespołu uzależnienia to:

- 1) silna potrzeba lub przymus zażycia środka odurzającego,
- 2) utrata kontroli nad używaniem środka odurzającego, ciągły zamiar lub bezustanne wysiłki zmierzające do osiągnięcia kontroli nad używaniem,
- 3) unikanie objawów zespołu abstynencyjnego przez ciągłe używanie narkotyku,

- 4) występowanie objawów zespołu abstynencyjnego,
- 5) wzrost tolerancji (konieczność używania coraz większych dawek narkotyku w celu osiągnięcia tego samego efektu. Efektem początkowo są pozytywne, przyjemne doznania, w dalszym etapie – uniknięcie bólu),
- 6) zaniechanie alternatywnych źródeł przyjemności, poświęcanie dużej ilości czasu na czynności związane z pozyskaniem narkotyku, zaniechanie lub znaczne ograniczenie ważnych czynności społecznych, zawodowych lub rekreacyjnych,
- 7) przyjmowanie narkotyku mimo wiedzy o jego szkodliwości,
- 8) zawężenie wzorców zachowań.

Wystąpienie u osoby przyjmującej narkotyki trzech pierwszych objawów spośród wymienionych powyżej, upoważnia lekarza do postawienia rozpoznania uzależnienia.

Trwający i pogłębiający się zespół uzależnienia prowadzi do postępującego wyczerpania psychicznego i fizycznego, do nabywania szeregu chorób związanych nie tyle z samą przyjmowaną substancją, co z drogą jej zażywania (np. iniekcje dożylnie), do wzrostu ryzyka niebezpiecznego dla życia przedawkowania. Poczucie własnej wartości osoby uzależnionej zredukowane zostaje do zera. Charakterystyczną cechą uzależnienia od narkotyków są również nawroty, które zdarzają się u od kilkunastu do kilkudziesięciu procent pacjentów nawet po kilku latach od zakończenia pełnego leczenia opartego na przykład na systemie społeczności terapeutycznej (najbardziej rozpowszechniona w Polsce metoda leczenia osób uzależnionych). Pacjent teoretycznie wyleczony zaczyna ponownie brać narkotyki, nie dlatego, że jest „głupi, złośliwy, zły”, jak często interpretują to mniej doświadczeni lekarze, ale dlatego, że należy to do obrazu klinicznego zespołu uzależnienia.

W praktyce rzadko mamy do czynienia z uzależnieniem od jednej tylko substancji odurzającej. Najczęściej pacjenci równolegle lub wymiennie używają kilku narkotyków, w celu spotęgowania działania narkotyku podstawowego lub w celu zmniejszenia dolegliwości abstynencyjnych. W polskich warunkach najczęściej mamy do czynienia z politoksykomanią dotyczącą jednoczesnego uzależnienia zarówno od heroiny, jak i od amfetaminy i benzodiazepin (zwykle bez ograniczeń przepisywanych przez lekarzy). Amfetamina przyjmowana może być również dożylnie. Objawy przyjmowania to między innymi: rozszerzenie źrenic, zaczerwienienie twarzy, niepokój. Negatywne skutki przyjmowania obejmują tachykardię i *tachypnoe*, nadciśnienie tętnicze krwi, wzrost temperatury ciała, zaburzenia widzenia, niewyraźną mowę, niekontrolowane ruchy ciała, suchą, swędzącą skórę, drgawki i psychozy. Psychozy amfetaminowe, przypominające schizofrenię paranoidalną, przebiegają z halucynacjami, urojeniami, dziwnym, niekiedy agresywnym zachowaniem – zwykle ustępują po kilku tygodniach od zaprzestania przyjmowania amfetaminy. Objawy odstawienia po długim okresie przyjmowaniu amfetaminy to: wyczerpanie, depresja, niepokój i bezsenność, głęboki sen trwający do 48 godzin, poczucie głodu, reakcje psychotyczne, napady strachu. Ludzie różnie reagują na amfetaminę. Objawy toksyczne mogą wystąpić po dawce 2 mg (uczulenie, idiosynkraz-

ja), jednak w praktyce rzadko występują przy dawkach niższych niż 15 mg. Dawka 30 mg może powodować ciężkie objawy, ale dawka 300–500 mg nie musi być śmiertelna. Objawy przedawkowania to: niepokój, drżenie, zaburzenia rytmu serca, wzrost lub spadek ciśnienia, halucynacje, napady paniki, nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha. Zatrucie śmiertelne poprzedzają zwykle drgawki i śpiączka.

12.3. Choroby współistniejące z uzależnieniem

Problemy zdrowotne związane z uzależnieniem od substancji psychoaktywnych najczęściej są zależne od dożyłnej drogi ich przyjmowania. Zakażenia przenoszone w związku z wielokrotnym używaniem igieł i strzykawek oraz z przyjmowaniem zanieczyszczonego narkotyku stanowią w naszym kraju istotny problem w epidemiologii chorób zakaźnych. Przyjmowanie środków psychoaktywnych może – rzecz jasna – być szkodliwe dla zdrowia: heroina może powodować niewydolność układu oddechowego, alkohol – marskość wątroby, a amfetamina – psychozy. Natomiast żaden ze znanych narkotyków nie powoduje wirusowego zapalenia wątroby typu C, botulizmu przyrannego czy zakażenia HIV.

Szczegółowa analiza wszystkich szkód zdrowotnych związanych z dożylnym przyjmowaniem narkotyków przekracza rozmiary niniejszego rozdziału, dlatego też poprzestaniemy na ich wymienieniu. Uzależnienie od środków psychoaktywnych, szczególnie tych przyjmowanych drogą iniekcji, wiąże się z szerokim spektrum chorób skóry, tkanki podskórnej, mięśni oraz naczyń. Z uwagi na fakt, że w podręcznikach medycyny mało jest danych na ten temat, podjęliśmy decyzję o nieco szerszym omówieniu tego problemu w niniejszym rozdziale.

- **Zakażenie HIV.** Jak już wspomniano na wstępie, osoby uzależnione od narkotyków stanowią co najmniej połowę osób żyjących z HIV w Polsce. Częstość zakażeń HIV wśród osób stosujących dożylnie środki odurzające zależy od wielu czynników. Jednym z ważniejszych jest zamieszkiwanie w rejonach o dużej częstości zakażeń HIV lub w pobliżu takich rejonów, częstość dokonywania iniekcji, wymienianie, wspólne z innymi, i używanie sprzętu do iniekcji (strach przed wystąpieniem objawów abstynencyjnych powoduje, iż osoby uzależnione nie zwracają uwagi na rodzaj i sterylność sprzętu do iniekcji), a także kontakty seksualne. Należy pamiętać, że zakażeni HIV pacjenci uzależnieni (używający narkotyków) muszą rozpocząć terapię antyretrowirusową przy liczbie limfocytów CD4 powyżej 350 kom/ μ l, aby osiągnąć taką samą przeżywalność, co narkomani niezakażeni HIV. Ryzyko rozwoju AIDS jest znacząco wyższe u pacjentów zakażonych HIV używających dożylnie narkotyków w porównaniu z osobami nie stosującymi narkotyków, nawet, gdy stosuje się terapię antyretrowirusową. Byli narkomani znacząco rzadziej osiągają dobry efekt immunologiczny w wyniku zastosowania terapii antyretrowirusowej, nawet przy długotrwałej głębokiej redukcji wirēmii. Przyczyną tego zjawiska jest prawdopodobnie supresyjny wpływ m.in. opiatów i kokainy na układ immunologiczny.

- **Wirusowe zapalenia wątroby: A, B, C i D.** W ciągu roku dożylnego przyjmowania narkotyków HCV zakaża się 77% osób, po 10 latach 94% narkomanów zakażonych jest HCV. Obecnie 60% nowych zakażeń HCV w skali globalnej to zakażenia u narkomanów, a 20–50% pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C to osoby dożylnie przyjmujące narkotyki. W Polsce brak jest łącznych danych na temat częstości zakażeń HCV wśród narkomanów. W materiale Kliniki Chorób Zakaźnych AM we Wrocławiu, 99% osób przyjmujących dożylnie środki odurzające zakażonych jest HCV. Konsekwencją nielezonego zapalenia wątroby typu B i C może być marskość wątroby oraz pierwotny rak wątroby. W Polsce leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B i C u osób uzależnionych nie jest prowadzone.
- **Zapalenia płuc**, przede wszystkim o etiologii *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*.
- **Gruźlica płuc i pozapłucna** (w materiale Kliniki Chorób Zakaźnych AM we Wrocławiu gruźlicę rozpoznaje się u 40% pacjentów uzależnionych zakażonych HIV).
- **Choroby skóry** (świerzb, grzybice, ropnie, ropowice, owrzodzenia, martwice, dermatozy, skórna manifestacja zakażeń (np. kiła), reakcje skórne (np. po amfetaminie)).
- **Niewydolność nerek.**
- **Wyniszczenie.**
- **Choroby przenoszone drogą seksualną** (HIV, HPV – onkogenne subtypy – HPV 11, 16, 18, opryszczka zwykła, HCV, HBV, kłykciny kończyste, rzeżączka, kiła, wrzód weneryczny, świerzb, wszawica łonowa, rzesistkowica, zakażenie drożdżakowe).
- **Nowotwory** (płuc, szyjki macicy).
- **Urazy.**
- **Choroby skóry, tkanki podskórnej, mięśni oraz naczyń.** Skala tego problemu jest znaczna: niemal 100% osób uzależnionych od środków odurzających podawanych drogą dożylną zgłaszało komplikacje skórne, które zdarzyły się przynajmniej raz w okresie przyjmowania narkotyków, a u około 80% uzależnionych, hospitalizowanych w oddziałach odwykowych stwierdza się zmiany skórne wymagające wdrożenia leczenia miejscowego.

Powikłania po iniekcjach środków odurzających możemy podzielić na miejscowe, występujące w miejscu wykonania iniekcji i obejmujące okoliczne tkanki, oraz uogólnione. Przedstawiono je w tabeli 12. 1.

Komplikacje związane z dożylnym przyjmowaniem środków uzależniających wynikają zarówno z właściwości oraz składu wstrzykiwanego specyfiku, sposobu przygotowania, jak też mogą być związane z techniką oraz miejscem wykonywania iniekcji. Przeznaczona do podania dożylnego substancja składa się często ze stosunkowo niewielkiej ilości właściwego środka psychoaktywnego, do którego dodawane są (w celu zwiększenia zysku z handlu), rozmaite domieszki, jak: laktoza, ko-

Tabela 12.1. Powikłania po iniekcjach narkotyków	
Powikłania miejscowe	
Wczesne (pojawiają się do 72 godzin od momentu wykonania iniekcji)	zmiany w obrębie tkanki skórnej: – zmiany zapalne tkanki skórnej (ropnie), – owrzodzenia nekrotyczne zmiany w obrębie tkanki łącznej (podskórnej, mięśni): – pyoderma, – martwicze zapalenie powięzi, – zgorzel gazowa zmiany w obrębie naczyń: – powikłania omyłkowych iniekcji dotętnicznych (tętniaki rzekome, ostre niedokrwienie kończyn), – zapalenia naczyń żylnych i limfatycznych, – zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych
Późne (pojawiają się > 72 godzin od momentu iniekcji)	zmiany w obrębie tkanki skórnej: – hiperpigmentacja, blizny, <i>shooting tattoos</i> , przetoki, przewlekłe owrzodzenia zmiany w obrębie tkanki łącznej (podskórnej, mięśni): – zapalenie tkanki podskórnej, – zespół Reynaud zmiany w obrębie naczyń: – przewlekła niewydolność żylna, – zespół pozakrzepowy
Powikłania ogólne	
Wczesne (do 72 godzin)	– zakażenia ogólnoustrojowe (posocznica), – reakcje z nadwrażliwości/uczulenia na składnik wstrzykiwanej substancji, wstrząs, – zatorowość płucna
Późne (> 72 godzin)	– tężec, węglik, – botulizm (po iniekcjach podskórnych i domięśniowych), – ropnie zewnątrzoponowe, – zapalenie wsierdzia, – zapalenie kości i szpiku kostnego, – septyczne zapalenie stawów

feina, inosytol, dekstroza, prokaina, skrobia, talk czy mannitol. Proces mieszania oraz dobór i konfekcjonowanie składników, z których powstanie gotowa do sprzedaży porcja narkotyku, prowadzony jest w warunkach pozbawionych jakiejkolwiek ochrony przed kontaminacją drobnoustrojami, dlatego też liczba patogenów dochodzić może do $1,6 \times 10^2$, a nawet $3,7 \times 10^4$ /gram substancji. Nie bez znaczenia jest również sposób przygotowania do wstrzyknięcia nabytego narkotyku. Na przykład, występująca w formie proszku heroina (*brown sugar*), która często jest stosowana wzięwnie, z uwagi na rozwijającą się tolerancję oraz celem uzyskania silniejszego działania (z użyciem mniejszej dawki i mniejszym kosztem), chętnie jest stosowana dożylnie. Przygotowanie do iniekcji polega na dodaniu do sproszkowanej heroiny

cytrynianów (pomagają rozpuścić heroinę), soku, np. pomarańczowego, wody lub innego płynu oraz ogrzaniu tej mieszanki na łyżeczce lub cienkiej folii do całkowitego rozpuszczenia proszku. Roztwór, przed zaaspirowaniem do strzykawki, jest czasem filtrowany np. przez filtr od papierosa lub kłębek waty, co staje się źródłem dodatkowych, w tym także bakteryjnych, zanieczyszczeń. Poza drobnoustrojami dodatkowym czynnikiem, który sprzyja powstawaniu zmian zapalnych skóry, szczególnie zaś owrzodzeń nekrotycznych, są właściwości cytotoksyczne oraz naczynioskurczowe niektórych substancji aktywnych, np. kokainy czy też cytrynianów. Nadkażeniom bakteryjnym z wszystkimi ich konsekwencjami sprzyja także technika wykonywania iniekcji. Miejsce skóry, które ma być nakłute, nie jest właściwie odkażane, a jedynym sposobem oczyszczenia jest przemycie palcem lub watą nawilżoną śliną. Taki sposób postępowania tłumaczy fakt częstego izolowania flory bakteryjnej jamy ustnej z ropni skóry u osób uzależnionych. Charakterystyczna jest również kolejność wyboru kolejnych części ciała jako miejsca podania narkotyku. Zaobserwowano, że w początkowym okresie uzależnienia środki psychoaktywne podawane są w żyły dołów łokciowych, po około 3,5 latach w żyły ramion, po 4 latach w żyły przedramion i żyły dłoni. Po upływie około 6 lat do iniekcji narkotyków zaczynają być wykorzystywane żyły podudzi, co prowadzi do nawracających zapaleń żył głębokich, powierzchownych, zakrzepicy żył głębokich i wreszcie do przewlekłej niewydolności żyłnej. Po około 10 latach, z uwagi na zwłóknienie i zanik światła żył dystalnych części kończyn, osoby uzależnione rozpoczynają wykonywanie iniekcji w żyły udowe w okolicach pachwin, czasami w tętnice biodrowe, co prowadzi do wytworzenia przetok, które potem goją się pozostawiając lejkowate zbliżowacenia. W tym też okresie podejmowane są obarczone wysokim ryzykiem próby wykonywania iniekcji w żyły szyjne, jak też narkotyk podawany bywa w drobne żyły palców nóg i rąk. Czasami mężczyźni wykorzystują w tym celu żyłę grzbietową prącia. Gdy wyczerpane zostaną wszystkie dogodnie miejsca wykonywania iniekcji dożylnych, osoby uzależnione podejmują próby podawania środków odurzających podskórnie lub domięśniowo, co w większość przypadków prowadzi do powstania owrzodzeń nekrotycznych skóry oraz ropni w tkance podskórnej i mięśniach. Niekiedy, ze względu na łatwiejsze wchłanianie substancji psychoaktywnej, jest ona celowo wprowadzana w istniejące już przewlekłe owrzodzenie, co uniemożliwia jego wygojenie. Ropnie i zapalenie tkanki podskórnej występują u 22–65% uzależnionych.

Poza wymienionymi powyżej, pozostałe czynniki ryzyka obejmują: brak odkażania skóry alkoholem, niesterylny sprzęt do iniekcji, iniekcję śródskórną, złe warunki ogólnohigieniczne, jednoczesną iniekcję heroiny i kokainy. Najczęściej izolowane z ropni skóry patogeny to bakterie Gramm-dodatnie, stanowiące składnik naturalnej flory skórnej, jak *S. aureus* czy też *Streptococcus* grupa A β-hemolizujący (brak odkażania skóry przed iniekcją), bakterie beztlenowe (włączając *Clostridium* sp.), które często stanowią zanieczyszczenie narkotyku oraz bakterie Gramm-ujemne (flora bakteryjne przewodu pokarmowego, jamy ustnej, jelitowa, często izolowane z treści ropnej osób „odkażających” skórę śliną, bądź śliną nawilżaną).

jących filtr). Owrzodzenia nekrotyczne są wynikiem nałożenia się kilku czynników: śródskórnego podania narkotyku, toksycznego działania substancji aktywnej lub adjuwantów bądź rozpuszczalnika, co prowadzi do zakrzepicy czy wręcz zniszczenia drobnych naczyń oraz wprowadzonych drobnoustrojów.

Martwicze zapalenia powięzi, chociaż występują rzadko, stanowią jednak schorzenia zagrażające życiu. Związane są z przyjmowaniem heroiny, a najczęstszym patogenem pozostaje *Clostridium novyi*. Zagrożeniem dla życia jest także zgorzel gazowa, gdzie jedynym sposobem udzielenia pomocy jest amputacja kończyny. Dotętnicza iniekcja środka odurzającego, najczęściej wykonywana omyłkowo, może być przyczyną ostrego niedokrwienia tkanek i martwicy, które niekiedy mogą objąć znaczną część kończyny. Wkrótce po wykonaniu iniekcji pojawia się silny ból, obrzęk oraz zasinienie niedokrwionego obszaru, a ryzyko jest największe przy dotętnicznym podaniu amfetaminy bądź kokainy. Przypadkowe nakłucie tętnicy może doprowadzić do powstania tętniaka rzekomego. Powtarzalne mechaniczne urazy żył oraz drażniące właściwości narkotyków są czynnikiem sprawczym zakrzepowych zapaleń żył, szczególnie żył kończyn dolnych. Ponieważ stanowi zapalnemu i zakrzepicy towarzyszy zakażenie, podwyższone jest ryzyko posocznicy. Urazy żył kończyn, owrzodzenia martwicze, zakrzepica żył powierzchownych i głębokich oraz uszkodzenie układu limfatycznego nieuchronnie prowadzą do przewlekłej niewydolności żylnych żył kończyn dolnych, która występuje u 88% osób dożylnie przyjmujących narkotyki. W przebiegu tego schorzenia dochodzi do zmian troficznych skóry podudzi, rozwijają się obrzęki oraz przewlekłe owrzodzenia, które wymagają specjalistycznego, przewlekłego leczenia. Drastycznie pogarsza się jakość życia, co ma związek z bólem, ograniczeniem ruchomości, brakiem możliwości podjęcia pracy.

Poza szkodami zdrowotnymi, dożylnie przyjmowanie narkotyków pociąga za sobą określone szkody osobiste (degradacja społeczna, ubóstwo, brak poczucia własnej wartości, samotność, samobójstwa, cierpienie, prostytutka, konflikty z prawem, bezdomność), rodzinne (dysfunkcja rodziny, brak zaufania w rodzinie, brak pomocy materialnej, brak wsparcia, cierpienie bliskich, bezdomność, porzucone dzieci narkomanek) i publiczne (zanieczyszczenie miasta, wydatki publiczne, bezdomność, prostytutka, przestępczość, niski poziom zatrudnienia, zwiększona śmiertelność, choroby).

Dlatego też profilaktyka i leczenie uzależnienia ma wymiar zarówno jednostkowy, jak i społeczny (poprawa zdrowia społeczeństwa, poprawa funkcji społecznych, redukcja wydatków publicznych).

12.4. Metody redukcji szkód związanych z przyjmowaniem narkotyków

Wielu lekarzy uważa uzależnienie za ostry stan, jak złamanie nogi czy zapalenie płuc, dlatego detoksykacja uważana jest za właściwy sposób leczenia, a powrót pacjenta do nałogu (raczej wcześniej niż później) uważany jest za „niepowodze-

nie”. Należy pamiętać, że uzależnienie nie kończy się wraz z usunięciem narkotyku z organizmu (detoksykacja) czy po ustąpieniu objawów zespołu odstawienia. Uzależnienie od substancji psychoaktywnych (w tym szczególnie od opiatów przyjmowanych dożylnie) jest schorzeniem bardzo trudnym do leczenia. Jest to terapia – zwykle – długotrwała, obciążona dużą liczbą niepowodzeń. Odsetek osób utrzymujących abstynencję po ukończeniu pełnego, dwuletniego cyklu terapeutycznego oceniany jest zaledwie na od kilku do kilkunastu procent. Należy pamiętać o tym, że niepowodzenie leczenia związane jest z powrotem pacjenta do czynnego brania narkotyków, przy czym zwykle jest to używanie „cięższe” – okresy ciągów są dłuższe, dawki wyższe, przypadki przedawkowania częstsze, pacjent narażony jest na nabycie wszystkich z wymienionych wyżej chorób związanych z dożylnym przyjmowaniem narkotyku, w tym na zakażenie HIV. W konsekwencji, na ponowne leczenie wraca w gorszym stanie fizycznym i psychicznym.

Leczenie uzależnienia od opiatów przyjmowanych w iniekcjach w Polsce prowadzone jest najczęściej w ośrodkach stacjonarnych, których działanie opiera się na tzw. społeczności terapeutycznej. Tworzą ją pacjenci ośrodka – jako grupa ludzi połączona wspólnym problemem, zaangażowana, działająca wspólnie, aby pomóc sobie samym i innym członkom społeczności. Zasadniczym celem społeczności terapeutycznej jest wspieranie osobistego rozwoju – przez zmianę indywidualnego stylu życia. Członkowie społeczności terapeutycznej funkcjonują w ośrodku, jak członkowie rodziny, nie jak pacjenci szpitala. Leczenie w społeczności terapeutycznej trwa zwykle dwa lata, związane jest z potrzebą całkowitego odcięcia się od dotychczasowego życia, co zniechęca wielu pacjentów do podjęcia takiej formy leczenia. Programy terapeutyczne oparte na terapii krótkoterminowej lub prowadzonej ambulatoryjnie są z kolei mało efektywne.

Dlatego też coraz większy nacisk kładzie się w naszym kraju (w innych krajach Europy sytuacja ta jest już od wielu lat normą) na tzw. programy redukcji szkód związanych z dożylnym przyjmowaniem narkotyków (ang. harm reduction). Podejście to (często zwane filozofią) opiera się na zrozumieniu faktu, że problemy zdrowotne związane z uzależnieniem od substancji psychoaktywnych najczęściej są zależne od dożylnego drogi ich przyjmowania, a zakażenia przenoszone w związku z wielokrotnym używaniem igieł i strzykawek stanowią istotny problem w epidemiologii chorób zakaźnych. Filozofia redukcji szkód zakłada pomaganie człowiekowi uzależnionemu w problemach, w jakich on oczekuje od nas pomocy (nie w tych, w których sami chcielibyśmy mu pomóc), oraz akceptację faktu, iż legalne i nielegalne środki odurzające są częścią naszego świata, a oczekiwanie, że w dającej się przewidzieć przyszłości sytuacja ta ulegnie zmianie, jest nierealistyczne (zastępuje się ten idealistyczny cel celem pragmatycznym – uczynieniem narkomanii bardziej bezpieczną). U podstaw redukcji szkód leży założenie, że wyprowadzać z uzależnienia można tylko osoby, które same tego chcą. Nie da się tego zrobić wbrew woli osoby uzależnionej.

W ramach redukcji szkód prowadzone są kampanie obejmujące szerokie spektrum zachowań, poczynając od bezpiecznego przyjmowania środków odurzających do abstynencji.

Ważnym elementem działań zmniejszających szkodę związane z dożylnym przyjmowaniem narkotyków jest edukacja. Dotyczyć ona powinna szeregu aspektów życia osoby uzależnionej oraz „technik” brania narkotyków. Dla przykładu, edukacja dotycząca wyboru pomieszczenia, w którym dokonuje się iniekcji (lepiej, by było to miejsce pod dachem, czyste, suche, z dostępem do wody bieżącej niż np. ławka w parku), zapewnienie uzależnionemu pomocy osoby, która wie o przyjmowanych narkotykach i na której będzie mógł polegać w razie nagłego wypadku (przedawkowania), informacje o rodzajach strzykawek, igieł do iniekcji, wszędzie tam podkreślana jest zasada, iż do każdej iniekcji powinno się używać nowej igły i strzykawki, a jeśli to niemożliwe, to jak dbać o swój sprzęt do iniekcji, by był jak najdłużej bezpieczny i sprawny. Przypomina się, dlaczego nie należy używać wspólnych z innymi igieł i strzykawek, a jeśli jest to niemożliwe, czym je dezynfekować, by były bezpieczne i nie przyczyniały się do przenoszenia zakażeń, takich jak HIV i HCV. Ważnym elementem edukacji jest wiedza na temat technik płukania strzykawek oraz igieł w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteriami, wirusami i innymi drobnoustrojami przenoszonymi przez krew, informacje na temat rodzajów filtrów do oczyszczania narkotyku (bawełna – bezpieczna, filtry papierosów – niebezpieczne), wody do iniekcji, która zawsze powinna być sterylna (jeśli takiej nie ma – woda przegotowana, jeśli takiej nie ma – woda wodociągowa, jeśli takiej nie ma – zbiornik toalety). Zawsze poważnym problemem, z którym stykają się pracownicy służby zdrowia leczący osobę z długim wywiadem dotyczącym dożylnego przyjmowania narkotyków, jest całkowita niedrożność żył obwodowych pacjenta. Ochronie układu żylnego służyć ma edukacja dotycząca np. właściwego zakładania stazy, właściwego wkłuwania się w żyłę, wyboru żył do iniekcji, odróżnianie żył od tętnic, postępowanie po wkłuciu w tętnicę, odróżnianie żył od nerwów, sposobów lepszego uwidocznienia żył. Ochronie innych przed przypadkowymi nakłuciami służy uczenie osób uzależnionych, jak bezpiecznie przechowywać igły i strzykawki, jak w sposób właściwy je utylizować.

Ważnym elementem redukcji szkód zdrowotnych związanych z dożylnym przyjmowaniem narkotyków są programy wymiany igieł oraz strzykawek. Pierwszy taki program powstał w 1984 r. w Amsterdamie, w celu zapobiegania przenoszeniu zakażeń wirusem HBV. Epidemia AIDS przyczyniła się do zwiększenia liczby takich programów w Europie, Australii, a także w USA. Używany sprzęt do iniekcji wymieniany jest na nowy, w proporcji 1 czysta igła i strzykawka za 1 używaną (w Polsce często: 2 nowe igły i strzykawki w zamian za 1 zużytą). Programy wymiany igieł i strzykawek wpływają na skrócenie czasu używania sprzętu do iniekcji i zmniejszenie konieczności pożyczania, wymieniania go między osobami uzależnionymi. Przy okazji wymiany igieł i strzykawek osobom uzależnionym oferowana jest edukacja dotycząca bezpiecznych iniekcji, właściwego obchodzenia się ze sprzętem do iniekcji, bezpieczniejszych zachowań seksualnych, informacje o możliwościach opieki medycznej, prawnej, socjalnej, a także leczenia uzależnień. Programy takie zwiększają szanse, że osoby, które kontynuują dożylnie stosowanie środków odurzających, będą przynajmniej robiły to bezpieczniej dla siebie i innych, zwiększając

sują prawdopodobieństwo, że przynajmniej część klientów takich programów wybierze drogę wychodzenia z uzależnienia. Oddawany używany sprzęt do iniekcji utylizowany jest bezpiecznie i nie stanowi ryzyka dla innych osób, a w okolicach punktów wymiany igieł i strzykawek nie znajduje się sprzętu do iniekcji porzuconego na trawnikach, w piaskownicach, na klatkach schodowych czy w innych niebezpiecznych, zwłaszcza dla dzieci, miejscach. Programy wymiany igieł i strzykawek działają we wszystkich większych miastach w Polsce. Budzą one jednak ciągle kontrowersje, czasem nawet gwałtowny sprzeciw, a przytaczane argumenty są nielogiczne, np. obawa, że wymiana igieł i strzykawek zwiększy częstość dożylnego przyjmowania substancji psychoaktywnych, lub że programy takie stwarzają „przywilej” dla osób, którym się on „nie należy”. Należy podkreślić, że konsekwentne stosowanie wymiany używanych igieł i strzykawek lub ułatwienie dostępu do nich powoduje zmniejszenie zachorowalności na choroby związane z przyjmowaniem narkotyków, zmniejsza częstość ropnych powikłań po iniekcjach wykonywanych niesterylnym sprzętem, zakażeń wirusami zapalenia wątroby, przede wszystkim B i C, a także HIV, nie powoduje natomiast wzrostu częstości stosowania iniekcyjnie środków odurzających.

Najbardziej kontrowersyjną (niesłusznie) formą działań mających na celu redukcję szkód związanych z dożylnym przyjmowaniem narkotyków są pokoje do bezpiecznych iniekcji. Są to pomieszczenia, w których osoby uzależnione same wykonują sobie iniekcje narkotyku czystymi igłami i strzykawkami pod superwizją pracownika służby zdrowia. W Europie placówki takie działają w kilkudziesięciu miastach, w Polsce tylko w jednym. Istnienie takich pomieszczeń powoduje zmniejszenie częstości przyjmowania substancji psychoaktywnych w miejscach publicznych, jak również zmniejszenie liczby strzykawek porzucanych w okolicach takich miejsc. Dzięki istniejącej w pokojach bezpiecznych iniekcji opiece medycznej zmniejsza się także liczba zgonów spowodowanych przedawkowaniem substancji psychoaktywnych.

12.4.1. Substytucja lekowa w redukcji szkód związanych z dożylnym przyjmowaniem narkotyków

Substytucja lekowa stanowi najwyższą formę działań ograniczających szkody zdrowotne związane z dożylnym przyjmowaniem opiatów. Lekiem najczęściej w tym celu stosowanym jest metadon (ryc. 1). Jest to syntetyczna pochodna heroiny, całkowity agonista receptorów opioidowych. Lek ten przyjmuje się doustnie, a jego okres półtrwania wynosi od 24 do 36 godzin (dla porównania, okres półtrwania heroiny: od 3 do 6 godzin), co pozwala na dawkowanie w postaci pojedynczej dawki dobowej. Średnia indywidualna dawka metadonu wynosi od 60 do 120 mg (choć indywidualne zapotrzebowanie pacjentów może być różne – od 5 do ponad 200 mg na dobę). Jest lekiem bezpiecznym, najczęstsze działania niepożądane to: wzmożona potliwość, zaparcia, nadmierna senność lub zaburzenia snu, zaburzenia życia seksualnego i koncentracji. Określenie „leczenie metadonem” jest mylące.

Metadon nie jest lekiem, który leczy z uzależnienia. Określeniem poprawnym jest: „substytucja metadonowa”. Podając codziennie pacjentowi indywidualnie dla niego ustaloną dawkę metadonu, zastępuje się heroinę, likwidując objawy abstynencyjne, zmniejszając głód narkotyku i umożliwiając pacjentowi normalne życie bez konieczności dożylnego przyjmowania opiatów. Jest to jednak człowiek w dalszym ciągu uzależniony od opiatów. Substytucja metadonem utrzymuje go w uzależnieniu, jednak jest to uzależnienie „bezpieczne”, kontrolowane. Zamiast ulicznego nielegalnego kompotu, pacjent otrzymuje czysty, legalny lek, pod kontrolą lekarską.

Rycina 12.1. Metadon z dozownikiem (Samodzielna Pracownia Epidemiologii i Terapii Uzależnień AM we Wrocławiu)



Rycina 12.2. Pacjent uzależniony od opiatów przyjmuje metadon w obecności pielęgniarki (Samodzielna Pracownia Epidemiologii i Terapii Uzależnień AM we Wrocławiu)



W przypadku przerwania podawania metadonu pacjent najprawdopodobniej wróci do brania heroiny. Ogromne znaczenie ma fakt doustnego przyjmowania metadonu – pacjent nie ma już objawów abstynencyjnych, nie ma w związku z tym potrzeby kilkukrotnego w ciągu doby wykonywania iniekcji. Cenną cechą metadonu jest również ta, że – w odróżnieniu od heroiny – nie daje on euforii. Pacjent programu metadonowego w odbiorze zewnętrznym jest człowiekiem trzeźwym, mogącym pracować, prowadzić samochód, normalnie kontaktować się z ludźmi. W redukcji szkód zdrowotnych największe znaczenie mają programy metadonowe polegające na długoterminowej stabilizacji pacjenta uzależnionego (podtrzymanie, *maintenance*) – substytucjami stałymi lub zwiększonymi dawkami metadonu przez okres powyżej 6 miesięcy. W praktyce nie określa się długości trwania substytucji metadonowej, zakładając, że w przypadku niektórych pacjentów będzie to leczenie dożywotnie. Substytucja metadonem powoduje zaprzestanie lub zmniejszenie nielegalnego brania narkotyków przez uczestniczące w niej osoby.

W materiale Programu Metadonowego we Wrocławiu odsetek dodatnich wyników badania moczu na obecność metabolitów narkotyków w grupie 55 pacjentów

nie przekracza 10% miesięcznie (ryc. 2). Ważną korzyścią z takiej formy redukcji szkód jest ograniczenie kryminalnych zachowań związanych z przyjmowaniem narkotyków, zmniejszenie liczby zgonów związanych z narkomanią. Ostatecznym celem jest powrót osoby uzależnionej do społeczeństwa. Spośród 55 pacjentów Programu Metadonowego we Wrocławiu, po 6 miesiącach prowadzenia substytucji 48 pacjentów podjęło legalną pracę, często po kilku-, kilkunastu latach bezrobocia (z tego względu ważną osobą, które powinna być zatrudniona w programie metadonowym jest pracownik socjalny) (ryc. 3), większość pacjentów odnowiło zerwane przed laty kontakty z rodzinami. Oczywiście przypadki używania narkotyków są częste. Jednak należy pamiętać o tym, że jest to wyłącznie okazjonalne „dobieranie” – co kilka dni, tygodni, w mniejszych dawkach, a nie branie na zasadzie ciągu narkotykowego. Ważnym, ale nie najważniejszym elementem substytucji metadonem są działania terapeutyczne prowadzone z uczestniczącymi w niej pacjentami. Często jest to możliwe po raz pierwszy od kilku lat, gdyż substytucja metadonem powoduje u wielu pacjentów sytuację, gdy po raz pierwszy od kilku lat nie są oni „naćpani”. Stąd też jest możliwość nawiązania z nimi kontaktu, możliwość oddziaływań terapeutycznych, które powinny być nakierowane w pierwszej kolejności na motywowanie pacjentów do unikania brania nielegalnych narkotyków, na uczenie ich normalnego życia, również – choć jest to cel, z medycznego punktu widzenia, drugorzędny – na leczenie uzależnienia i zmierzanie w kierunku całkowitej abstynencji, również od metadonu.

Rycina 12.3. Pracownik socjalny przegląda wraz z pacjentem internetowe oferty pracy (Samodzielna Pracownia Epidemiologii i Terapii Uzależnień AM we Wrocławiu)



Najważniejszym celem substytucji metadonem jest redukcja szkód zdrowotnych związanych z przyjmowaniem narkotyków. Substytucja metadonem umożliwia poprawę stanu zdrowia osób uzależnionych (zajęcie się problemami zdrowotnymi, np. leczenie ropni, leczenie gruźlicy, leczenie stomatologiczne) oraz zmniejszenie rozprzestrzeniania się chorób zakaźnych związanych z nielegalnym przyjmowaniem substancji psychoaktywnych, szczególnie HIV, ale także HBV i HCV. W przypadku osób już zakażonych HIV, program metadonowy umożliwia włączenie terapii antyretrowirusowej, daje możliwość przewlekłego monitorowania naturalnego przebiegu zakażenia oraz możliwość leczenia zakażeń oportunistycznych. Możliwa staje się również profilaktyka zakażeń, np. szczepienia profilaktyczne (p/HBV, HAV, przeciw grypie, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*).

W Polsce programy metadonowe rozwijają się bardzo powoli, z uwagi przede wszystkim na niezwykle restrykcyjne i nieprzystosowane do współczesnych standardów europejskich przepisy. Funkcjonują one w kilkunastu miastach w Polsce, a uczestniczy w nich około 1200 pacjentów. Według danych szacunkowych leczenie substytucyjne powinno w Polsce otrzymywać ponad 20 000 osób.

Metadon jest jedynym lekiem stosowanym obecnie w Polsce w substytucji u osób uzależnionych od opiatów. Należy jednak wiedzieć również o innych lekach, które mogą być z powodzeniem w tym celu stosowane. Najważniejszym z nich jest buprenorfina (obecnie w Polsce nie stosowana w substytucji z uwagi na brak rejestracji tabletek o odpowiedniej do celu gramaturze). Buprenorfina jest częściowym agonistą oraz częściowym antagonistą receptorów opioidowych, stosowana jest najczęściej w postaci tabletek podjęzykowych (ostatnio coraz częściej w postaci połączonej z antagonistą receptorów opioidowych – naloksonem, jako preparat złożony – Suboxone®). Buprenorfina likwiduje objawy abstynencyjne po odstawieniu nielegalnych opiatów, zmniejsza głód heroiny, nie wywołuje euforii. W porównaniu z metadonem jest lekiem bezpieczniejszym, rzadziej powoduje senność i depresję układu oddechowego. Może być wartościową opcją terapeutyczną dla pacjentów uzależnionych od opiatów, którzy źle funkcjonują w programie substytucyjnym metadonem, jednak zwykle to metadon jest lepszym środkiem dla osób, które nie są w stanie całkowicie zrezygnować z okazjonalnego przyjmowania heroiny. Sposób dawkowania, właściwości farmakologiczne i profil bezpieczeństwa buprenorfiny (lek bezpieczniejszy od metadonu – w przypadku przedawkowania, z uwagi na swój charakter częściowego antagonisty receptorów opioidowych) powodują, że jest to lek, który pacjentom daje więcej wolności, swobody – nie ma konieczności codziennego zgłaszania się w poradni w celu otrzymania leku – jak ma to miejsce w przypadku metadonu. Stąd też jest dobrym substytutem dla pacjentów lepiej funkcjonujących, zarówno w wymiarze indywidualnym (utrzymywanie w czasie leczenia abstynencji od nielegalnych narkotyków), jak i społecznym (praca, rodzina).

Inne leki stosowane w substytucji osób uzależnionych od opiatów to m.in.: kodeina, morfina o przedłużonym uwalnianiu, heroina. Najwięcej kontrowersji budzą programy heroinowe – prowadzone m.in. w kilku krajach Unii Europejskiej. Prze-

znaczone są one dla pacjentów, którzy nie byli w stanie utrzymać się w programie substytucyj metadonowej (odsetek takich osób ocenia się nawet na 20%) i dla których nie było już żadnej innej opcji terapeutycznej w zakresie redukcji szkód. Pacjenci uczestniczący w programie heroinowym otrzymują w placówce służby zdrowia iniekcje z czystej syntetycznej heroiny 2–4 razy dziennie. Rezultaty są bardzo dobre. Retencja pacjentów w takich programach jest zwykle wysoka, w większości przypadków obserwuje się pełny powrót pacjentów do prawidłowego funkcjonowania, tak w wymiarze indywidualnym, jak i społecznym.

Idealny algorytm postępowania wobec osoby uzależnionej od opiatów powinien zakładać rozpoczęcie leczenia od próby terapii w systemie *drug free* (tzn. w długoterminowym ośrodku stacjonarnym), w przypadku niepowodzenia – substytucję buprenorfiną, w przypadku niepowodzenia – metadon, dalej – morfinę o przedłużonym uwalnianiu, a dla pacjentów, u których zawiodły wszystkie opcje – program heroinowy.

Wszystkie programy leczenia substytucyjnego osób uzależnionych od opiatów przynoszą ogromne korzyści społeczne. Należy pamiętać o tym, że osoby uzależnione zakażone HIV, HCV, HBV, prątkami gruźlicy stanowią główne źródło transmisji tych zakażeń na populację ogólną. Stąd też zmniejszenie częstości tych zakażeń w grupie osób uzależnionych oraz ich leczenie ma korzystny wpływ również na sytuację zdrowotną populacji ogólnej. Możliwość zapobiegania i wczesnego leczenia różnych schorzeń (np. zakażenia HIV) u pacjentów programów substytucyjnych zmniejsza nakłady na leczenie powikłań i późnych stadiów tych chorób (np. AIDS). Dobrze funkcjonujące programy substytucyjne wpływają na ograniczenie rynku narkotykowego w miejscu swego działania (nie ma popytu na narkotyki, nie ma podaży), a tym samym na zmniejszenie częstości różnego rodzaju aktywności kryminalnej, która nierozzerwalnie związana jest z narkomanią (handel narkotykami, kradzieże, prostytutka, rozboje, napady, zabójstwa). Według danych brytyjskich, każdy 1 funt przeznaczony na leczenie metadonem przynosi oszczędności ponad 3 funtów kosztów związanych z działaniami kryminalnymi.

12.5. Leczenie antyretrowirusowe osób zakażonych HIV uzależnionych od narkotyków

Leczenie antyretrowirusowe jest terapią trudną, wymagającą od pacjenta znacznego zaangażowania w celu skrupulatnego przestrzegania reżimu leczenia, w tym przede wszystkim zaleceń dotyczących dawkowania. Aby terapia antyretrowirusowa była skuteczna, tzn. doprowadziła do tak głębokiego i długotrwałego zahamowania replikacji HIV, aby jego materiał genetyczny był niewykrywalny w krwi obwodowej, potrzebne jest, by pacjent przyjmował codziennie wszystkie zalecane leki i o właściwej porze. Nieprzestrzeganie tych zaleceń może szybko doprowadzić do powstania mutantów HIV opornych na stosowane leki i – przez oporność krzyżową – na szereg leków, którymi pacjent jeszcze nie był leczony.

Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia jest niezbędne dla uzyskania rekonstrukcji immunologicznej i zmniejszenia ryzyka wystąpienia AIDS. Te warunki, które musi spełnić pacjent zakażony HIV rozpoczynający leczenie antyretrowirusowe, są przyczyną odmawiania leczenia osobom uzależnionym. Niektórzy *a priori* zakładają, że osoba uzależniona nie będzie w stanie sprostać warunkom leczenia antyretrowirusowego, stąd też, aby nie „marnować” leków i nie generować mutantów, lepiej tej terapii nie wdrażać, póki pacjent uzależniony nie stanie się abstynentem. Osoby uzależnione zwykle przez całe swoje życie podejmują próby wyjścia z uzależnienia. Najczęściej jednak są to próby nieskuteczne. Wielu pacjentom uzależnionym zakażonym HIV nie jest dane „doczekać” leczenia antyretrowirusowego (gdy postawiony jest warunek abstynencji) i umierają na AIDS. Należy podkreślić, że leczenie antyretrowirusowe u osoby uzależnionej jest – owszem – trudne do prowadzenia, ale nie niemożliwe. Za pomocą odpowiednich działań podejmowanych zarówno przez pracowników służby zdrowia, jak i przez pacjentów, wsparcia dostarczanego przez osoby mające podobne doświadczenia, edukacji można zwiększyć szanse na to, że osoba przyjmująca narkotyki będzie przestrzegać zaleceń dotyczących tej terapii.

Zasady terapii antyretrowirusowej prowadzonej u osób uzależnionych od narkotyków nie różnią się od ogólnych zasad leczenia antyretrowirusowego. Opisano je szczegółowo w rozdziale 6.

Najlepsze efekty osiąga się wówczas, gdy leczenie prowadzone jest na zasadzie bezpośrednio podawanej terapii antyretrowirusowej (DART – directly administered antiretroviral therapy). Jest to jedyny możliwy do prowadzenia u osób czynnie uzależnionych od narkotyków model prowadzenia terapii antyretrowirusowej. Polega on na bezpośrednio nadzorowanym przyjmowaniu przez pacjenta leków antyretrowirusowych. Pacjent leki przyjmuje codziennie, pod bezpośrednim nadzorem pracownika służby zdrowia (pielęgniarka podaje pacjentowi indywidualną dawkę leków, pacjent połyka leki przy niej). Oczywiście, taki sposób prowadzenia terapii wymaga stworzenia odpowiedniej infrastruktury, zorganizowania pracy ośrodka leczenia tak, aby możliwe było codzienne zgłaszanie się pacjentów. Dla zmotywowania osób uzależnionych od narkotyków do regularnego, codziennego zgłaszania się po leki konieczne jest zapewnienie również innych usług dostępnych w placówce, np. możliwości: załatwienia spraw socjalnych, wymiany igieł i strzykawek, otrzymania metadonu lub innego leku substytucyjnego czy zwykłej możliwości odpoczynku, zjedzenia ciepłego posiłku, wypicia herbaty czy umycia się. Obecnie żadna poradnia leczenia antyretrowirusowego w Polsce nie jest przygotowana do prowadzenia terapii antyretrowirusowej w systemie DART.

Doskonałym do tego miejscem są jednak programy metadonowe (działające 7 dni w tygodniu), kliniki prowadzące leczenie antyretrowirusowe (brak jednak do tego woli pracujących tam osób i rozwiązań organizacyjnych), ośrodki, zarówno stacjonarne, jak i ambulatoryjne, leczenia uzależnień (często ten sam problem, jak w przypadku klinik), domy pomocy społecznej, hospicja. W tych krajach europejskich (nie w Polsce), w których leki przeznaczone do terapii substytucyjnej wy-

dawane są przez farmaceutów w aptekach, doskonałym miejscem do prowadzenia DART są również apteki. Z naszego doświadczenia wynika, że najlepszym miejscem do prowadzenia DART są ośrodki stacjonarne dla narkomanów oraz programy metadonowe. W Programie Metadonowym we Wrocławiu 15 osób głęboko uzależnionych od heroiny i skrajnie pod każdym względem zdegradowanych otrzymuje terapię antyretrowirusową wraz z metadonem (pacjenci najpierw, w obecności pielęgniarki, przyjmują leki antyretrowirusowe, następnie wypijają metadon). Poziom *adherence* wynosi 98%. Takie prowadzenie leczenia antyretrowirusowego daje możliwość szybkiego zauważenia i leczenia potencjalnych działań niepożądanych terapii antyretrowirusowej, jak również objawów progresji zakażenia. W przypadku pacjentów lepiej funkcjonujących indywidualnie i społecznie, bardziej umotywowanych, możliwe i bezpieczne jest wydawanie leków na kilka dni do domu (pacjenci zgłaszają się co drugi dzień lub 3–2 razy w tygodniu, najrzadziej – raz w tygodniu). Kombinacjami leków antyretrowirusowych, które najbardziej nadają się do systemu DART, są te, które stosować można raz dziennie (patrz rozdz. 6), najlepiej, aby charakteryzowały się one dodatkowo wysoką barierą genetyczną. Należy również pamiętać o potencjalnych interakcjach między lekami antyretrowirusowymi a innymi lekami, które przyjmować musi pacjent, w tym szczególnie metadonem.

Nawet przy prowadzeniu terapii antyretrowirusowej w systemie DART częste mogą być przypadki przerywania brania leków przez pacjentów czy przyjmowania ich nieregularnie, co skutkuje nieskutecznością lub niepełną skutecznością leczenia. Stanowi to główny argument przeciwników leczenia antyretrowirusowego u osób uzależnionych. Należy jednak pamiętać, że jedną z głównych zasad terapii antyretrowirusowej jest uznanie faktu, że w niektórych sytuacjach dążenie za wszelką cenę do osiągnięcia celu terapii, jakim jest niewykrywalna wiremia, jest postępowaniem niewłaściwym i nierealistycznym (zwłaszcza, gdy jedyną inną opcją jest niewłączenie leczenia). W przypadku niektórych pacjentów (w skrajnie zaawansowanych stadiach zakażenia, z głębokim uzależnieniem niepoddającym się żadnej terapii, nie mogących sprostać w pełni reżimowi leczenia) osiągnięcie jakiegokolwiek redukcji wirerii HIV i jakiegokolwiek wzrostu liczby limfocytów CD4⁺ jest efektem ze wszech miar pożądanym, lepszym niż pozostawienie infekcji bez jakiegokolwiek kontroli lekowej.

12.6. Interakcje i działania niepożądane leczenia substytucyjnego uzależnienia od opiatów

Liczne choroby współistniejące u osób uzależnionych od opiatów zmuszają lekarzy do stosowania u tych pacjentów w codziennej praktyce klinicznej dużej liczby leków. Pacjenci otrzymują długotrwale, poza leczeniem substytucyjnym, m.in. leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, leki przeciwwirusowe czy przeciwprątkowe. Należy pamiętać, iż wraz ze wzrostem liczby przepisywanych leków rośnie ryzyko

wystąpienia między nimi interakcji. Szacuje się, że w przypadku stosowania przez chorego do 4 lub 5 leków liczba niepożądanych interakcji wzrasta proporcjonalnie do liczby leków zapisywanych. Natomiast w przypadku jednoczesnego stosowania więcej niż 5 leków, ryzyko wystąpienia interakcji wzrasta ponadproporcjonalnie.

Niepożądaną interakcją leków nazywamy terapeutycznie działanie niepożądane, które może wystąpić podczas równoczesnego zastosowania u chorego dwu lub więcej leków, polegające na osłabieniu lub nasileniu działania, na pojawieniu się objawów toksycznych lub jakościowo odmiennego od spodziewanego działania farmakologicznego.

Osłabienie działania leków stosowanych w leczeniu substytucyjnym skutkuje wystąpieniem objawów abstynencji. Do najczęściej pojawiających się należą m.in. łzawienie, katar, ziewanie, poty, drażliwość, rozszerzenie źrenic, „gęsia skórka”, brak łaknienia, silne bóle kości i stawów, bezsenność, uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, obniżenie tolerancji na stres. Wystąpienie u pacjenta objawów abstynencyjnych może spowodować sięgnięcie przez niego po narkotyki, w celu złagodzenia ich intensywności. Należy pamiętać, że przypadki łamania abstynencji przez pacjenta uczestniczącego w substytucji metadonowej mogą być również spowodowane interakcjami farmakologicznymi obniżającymi stężenie metadonu. Natomiast nasilenie działania metadonu stwarza z kolei ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Do głównych zalicza się: depresję oddechową, niedociśnienie, bradykardię, zaparcia, zatrzymanie moczu, zawroty głowy, nudności, wymioty, potliwość, sedację. W przypadku metadonu dodatkowo mogą pojawić się: obniżenie libida, wysypka, swędzenie, pokrzywka, dysforia lub euforia, a buprenorfiny – zwężenie źrenic. W leczeniu ciężkich niepożądanych działań leczenia substytucyjnego (jak również w przypadku przedawkowania metadonu lub opiatów) stosuje się nalokson.

Obecnie niewiele wiadomo na temat interakcji metadonu i buprenorfiny. Większość danych pochodzi z pojedynczych obserwacji lub badań na kilkunastoosobowych, zbyt małych grupach chorych.

W zależności od mechanizmu działania wyróżnia się interakcje w fazie farmakokinetycznej oraz farmakodynamicznej. Pierwsze z nich polegają na wpływie jednego leku na losy drugiego leku w organizmie na etapie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania. Najlepiej do tej pory zostały poznane interakcje metadonu w fazie metabolizmu. Głównym enzymem uczestniczącym w jego rozkładzie jest izoenzym CYP3A4 cytochromu P-450. Do najważniejszych jego induktorów o udokumentowanym znaczeniu klinicznym należą: karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, rifampicyna, efawirenz i newirapina.

Równoczesne podanie powyższych leków z metadonem prowadzi do zmniejszenia jego stężenia we krwi. Stwarza to niebezpieczeństwo wystąpienia objawów abstynencji i ryzyko sięgnięcia pacjenta po narkotyki. Znacznie słabszym induktorem rozkładu metadonu w porównaniu do rifampicyny jest rifabutyna (niestety, niezarejestrowana w Polsce). Jednak również jej podanie może prowadzić do osłabienia jego działania i ujawnienia objawów abstynencji. Spośród leków przeciwpadaczkowych jedynie kwas walproinowy nie wpływa na farmakokinetykę meta-

donu. Dlatego też u osób z padaczką uczestniczących w programach metadonowych kwas walproinowy powinien być lekiem pierwszego rzutu.

Także niebezpieczne w skutkach klinicznych jest zahamowanie metabolizmu metadonu. Prowadzi ono do zwiększenia jego stężenia w surowicy krwi i ryzyka wystąpienia działań niepożądanych oraz toksycznych. Spośród poznanych do tej pory licznych inhibitorów izoenzymu CYP3A4 do leków mających największe znaczenie kliniczne zaliczamy: fluwoksaminę, sertralinę, ketokonazol, cymetydynę, erytromycynę, ciprofloksacynę, indynawir, nelfinawir i rytonawir. Poza wymienionymi lekami, także fluoksetyna hamuje metabolizm metadonu, jednak znacznie słabiej w porównaniu do fluwoksaminy. Nie został do tej pory potwierdzony wpływ pozostałych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny ani flukonazolu i klarytromycyny na szybkość usuwania metadonu z organizmu. Jednak na podstawie obserwacji poczynionych w przypadku innych leków będących substratami izoenzymu CYP3A4 można przypuszczać, że mogą one wpływać na jego stężenie w organizmie. Spośród inhibitorów proteazy do tej pory nie stwierdzono oddziaływania sankwinawiru na farmakokinetykę metadonu.

W przypadku interakcji na pozostałych etapach losów metadonu w organizmie dostępne dane są pojedyncze. Wiadomo jedynie, że eliminacja metadonu z organizmu jest szybsza w przypadku zakwaszenia moczu i zwolniona przy jego alkalinizacji. Interakcja ta ma duże znaczenie z punktu widzenia toksykologii klinicznej. W przypadku przedawkowania metadonu podanie pacjentowi chlorku amonu znacznie przyspiesza jego usuwanie i detoksyfikację organizmu.

Metadon może również wpływać na stężenie innych leków w organizmie. Łączne podanie metadonu i zydowudyny zwiększa stężenia zydowudyny, co związane jest ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych leku, np. niedokrwistości. Także podanie dezimipraminy z metadonem może zwiększać jej stężenie w organizmie z powodu zahamowanie jej metabolizmu.

Interakcje farmakodynamiczne polegają na zmianie czasu, siły i działania farmakodynamicznego leku pod wpływem drugiego, równocześnie zastosowanego leku. Najważniejszą z punktu widzenia klinicznego interakcją farmakodynamiczną metadonu jest przedłużenie czasu trwania odstępu QT w EKG powyżej 500 ms. W konsekwencji może wystąpić zagrażający życiu wielokształtny częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*. Ryzyko pojawienia się komorowych zaburzeń rytmu serca zwiększa się, gdy metadon jest stosowany w dużych dawkach, w standardowej dawce, łącznie z drugim lekiem wydłużającym odstęp QT lub z inhibitorami jego metabolizmu. Oprócz leków i interakcji lekowych czynnikami predysponującymi do wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* są: płeć żeńska, wcześniejsze występowanie zaburzeń rytmu serca u pacjenta lub w jego rodzinie, hipokaliemia lub hipomagnezemia. Lekami najczęściej wydłużającymi odstęp QT w EKG są niektóre leki przeciwarytmiczne (amiodaron, sotalol), prokinetyczne (cisaprid), przeciwbakteryjne (erytromycyna, klarytromycyna, ciprofloksacyna, norfloksacyna, kotrymoksazol), przeciwgrzybiczne (ketokonazol), przeciwprzewodniakowe (metronidazol, pentamidyna), przeciwdepresyjne (trójpierście-

niowe leki przeciwdepresyjne, fluoksetyna), przeciwpsychotyczne (chlorpromazy-na, haloperydol, tiorydazyna, węglan litu).

Ponadto, podanie metadonu łącznie z innymi opiatami, benzodiazepinami, zopiklonem, neuroleptykami, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi czy chlormetiazolem – lekiem stosowanym w leczeniu objawów abstynencji alkoholowej, nasila jego działanie depresyjne na OUN, włącznie z ryzykiem zatrzymaniem oddechu. Także do nasilenia działania depresyjnego na OUN dochodzi po łącznym przyjęciu metadonu i alkoholu.

Podanie pacjentowi metadonu nie ogranicza się jedynie do interakcji z innymi równocześnie zastosowanymi lekami. Może on wpływać na wyniki badań laboratoryjnych. Stwierdzono do tej pory zmniejszenie stężenia ACTH, adrenaliny i testosteronu oraz zwiększenie stężenia prolaktyny, tyroksyny i trójjodotyroniny u pacjentów programów metadonowych. Innym czynnikiem wpływającym na skuteczność podanego leczenia jest żywność – sok grejpfrutowy hamując rozkład metadonu w ścianie jelita cienkiego, zwiększa jego biodostępność, stężenie w organizmie – nasilając tym samym jego działanie farmakologiczne.

Pomimo niebezpiecznych skutków zdrowotnych dla pacjenta otrzymującego liczne leki jedynie w rzadkich przypadkach konieczna jest rezygnacja z pożądanej kombinacji leków będącą przyczyną wystąpienia interakcji. Najczęściej wystarcza zmiana sposobu dawkowania leku, np. podanie łącznie z metadonem jego induktorów wymaga zwiększenia dawki, czasami nawet dwukrotnie lub skrócenia przedziałów między kolejnymi dawkami do 12 godzin. Rozpatrując problem wystąpienia interakcji, należy pamiętać, że może dochodzić do zmiany siły działania metadonu dopiero po 2 lub 3 tygodniach od włączenia nowego leku. Ma to miejsce np. w przypadku efawirenzu.

Oceniając działanie metadonu u pacjenta programu metadonowego należy również pamiętać o innych czynnikach osłabiających lub nasilających jego działanie. Należą do nich m.in.: wiek starszy, czynniki genetyczne, ciąża, płeć, masa ciała, a szczególnie często występujące niedożywienie oraz różne stany patologiczne, zwłaszcza układów lub narządów odpowiedzialnych za losy leków w organizmie, jak: przewodu pokarmowego, wątroby, nerek, układu krążenia.

Piśmiennictwo

- Curtis M (Ed.). *Delivering HIV care and treatment for people who use drugs: lessons from research and practice*. Open Society Institute, New York 2006.
- Finnie A, Nicolson P. Injecting drug use: implications for skin and wound management. *Brit J Nurs* 2002; 11(Suppl.): 17–28.
- Gąsiorowski J, Szetela B. *Substytucja w leczeniu uzależnień od opiatów*. W: *Zapobieganie narkomanii. Doświadczenia współpracy bliźniaczej Polski i Niemiec*. Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii, Warszawa 2006.
- Kooyman M. *Spoleczność terapeutyczna dla osób uzależnionych*. Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii, Warszawa 2002.

- Orzechowska-Juzwenko K. *Interakcje leków*. W: *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej*. Orzechowska-Juzwenko K (red.). Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Górnicki 2006: 38–88.
- Pieper B, Templin T. Lower extremity changes, pain, and function in injection drug users. *Jour Subst Abuse Treat* 2003; 25: 91–97.
- Piscitelli SC, Rodvold KA. *Drug interactions in infectious diseases*. Human Press, New Jersey 2005.
- Stockley IH. *Stockley's drug interactions*. Pharmaceutical Press, London, Chicago 2002.
- Williams AM, Southern SJ. Conflicts in the treatment of chronic ulcers in drug addicts – case series and discussion. *Br Jour Plastic Surg* 2005; 58: 997–999.
- Verster A, Buning E. *Buprenorphine. Critical questions examined*. Euro-Methwork 2005, <http://www.euromethwork.org>
- Verster A, Buning E. *Methadone guidelines*. Euro-Methwork 2000, <http://www.euromethwork.org>

Dodatek

Wykaz punktów konsultacyjno- -diagnostycznych w Polsce

Miasto	Nazwa	Adres	Godziny otwarcia
Wrocław	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Lekarskiej Przychodni Specjalistycznej TRR NZOZ	ul. Podwale 74, (oficyna 23) 50-449 Wrocław	poniedziałek 15:00–19:30 czwartek 09:30–14:00
	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny	ul. Podwale 7 50-449 Wrocław	od poniedziałku do piątku 16:00–19:00
Bydgoszcz	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny	ul. Kujawska 4 (budynek D, parter, pokój 2–3) 85-031 Bydgoszcz	środa 15:00–18:00 czwartek 15:00–17:00
Lublin	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej	ul. Pielęgniarek 6 20-708 Lublin	wtorek, czwartek 16:00–17:30
Gorzów Wielkopolski	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej	ul. Mickiewicza 12 b (pokój 24, parter) 66-400 Gorzów Wielkopolski	wtorek 15:00–18:00
Zielona Góra	Punkt Konsultacyjno-Diagnostycznym przy TRR	ul. Energetyków 2 65-729 Zielona Góra (w siedzibie Uniwersy- tetu Zielonogórskiego, I piętro, pokój 110)	poniedziałek 14:00–17:00 czwartek 14:00–17:00
Łódź	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny (część Poradni Nabytych Niedoborów Odporności) przy Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu im. dr Wł. Biegańskiego	ul. Kniaziewicza 1/5 (parter) 90-618 Łódź	poniedziałek i czwartek 15:00–16:30 poniedziałek–piątek 08:00–10:00 (w nagłych przypadkach i dla pacjentów spoza Łodzi)
Kraków	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny w siedzibie Lekarskiej Poradni Specjalistycznej TRR	ul. Bronowicka 73 (I piętro, pokój 4) 30-091 Kraków	poniedziałek 13:30–16:30 wtorek 16:30–18:30 środa 15:00–18:00

Zakażenia HIV/AIDS

Miasto	Nazwa	Adres	Godziny otwarcia
Warszawa	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny	ul. Romera 4 (pokój 3 i 4) 02-784 Warszawa	poniedziałek–czwartek 15:30–19:30 piątek 9:00–13:00 lipiec i sierpień: poniedziałek–czwartek 16:30–19:30 piątek 9:00–12:00
Opole	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Poradni Przedmałżeńskiej i Rodzinnej TRR	ul. Damrota 6 (pokój 4, 5, parter) 45-064 Opole	środa 16:00–20:00
Rzeszów	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny w siedzibie Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej	ul. Wierzbowa 16 (pokój doradcy 2, pielęgniarki 11, parter)	czwartek 15:30–18:30
Białystok	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Ośrodku Diagnostyczno-Badawczym Chorób Przenoszonych Drogą Płciową	ul. Św. Rocha 3 (pokój 14, parter) 15-879 Białystok	poniedziałek, środa 15:00–17:00
Gdańsk	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Wojewódzkiej Przychodni Skórno-Wenerologicznej SPZOZ	ul. Długa 84/85 (pokój 4, parter) 80-831 Gdańsk	poniedziałek, czwartek 17:30–20:30
Chorzów	Górnośląskie Stowarzyszenie „Wspólnota”	ul. Zjednoczenia 10 41-500 Chorzów	poniedziałek, wtorek 14:00–17:30 środa 14:00–17:00 czwartek, piątek 15:00–17:00
Częstochowa	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Poradni Profilaktyki i Terapii Uzależnień MONAR	ul. Wolności 44/19 42-200 Częstochowa	wtorek, czwartek 18:00–19:30
Kielce	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy NZOZ „Nadzieja Rodzinie”	ul. Karczówkowska 36 25-711 Kielce	poniedziałek 16:00–19:00 wtorek 16:00–19:00 środa 9:00–11:00 czwartek 9:00–11:00
Ełk	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny	ul. Konopnickiej 1 19-300 Ełk	poniedziałek, czwartek 16:00–17:30
Olsztyn	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny przy Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej	ul. Żołnierska 16 (pokój 15, parter) 10-516 Olsztyn	wtorek, czwartek 15:00–18:00

Wykaz punktów konsultacyjno-diagnostycznych w Polsce

Poznań	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny Stowarzyszenie Profilaktyki Społecznej SEDNO	al. Marcinkowskiego 21 (III piętro) 61-745 Poznań	poniedziałek 15:00–18:00 czwartek 16:00–19:00
Szczecin	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny (teren Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej)	ul. Wojska Polskiego 160 70-490 Szczecin	poniedziałek, środa 15:15–19:15
Koszalin	Punkt Konsultacyjno-Diagnostyczny w siedzibie Powiatowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej	ul. Zwycięstwa 136 (blok B, pokój 7, I piętro) 75-613 Koszalin	środa 15:00–17:30

Nota o Autorach

Prof. dr hab. med. Andrzej Gładysz, absolwent Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu, specjalista chorób wewnętrznych i zakaźnych. Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych AM we Wrocławiu. Główne staże naukowe odbył we Włoszech, Szwecji i Anglii. Ponad 12 lat był konsultantem krajowym w dziedzinie chorób zakaźnych i przez dwie kadencje członkiem Rady Naukowej przy Ministrze Zdrowia. Od ponad dwudziestu lat jest członkiem Rady Sanitarno-Epidemiologicznej przy Głównym Inspektorze Sanitarnym. Trzecią kadencję jest członkiem Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów Naukowych. Od kilku lat jest też członkiem Komitetu Etiopatogenezy Chorób Zakaźnych i współlaureatem prestiżowej Naukowej Nagrody Zespołowej im. Jędrzeja Śniadeckiego Polskiej Akademii Nauk. Należy do współzałożycieli Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS i był jego pierwszym prezesem (dwie kadencje). Jest redaktorem oraz współautorem kilku podręczników i monografii dotyczących AIDS, leczenia chorób wątroby i diagnostyki różnicowej chorób zakaźnych. Był wielokrotnie wyróżniany nagrodami Ministra Zdrowia, Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego i uczelnianymi. W dorobku naukowym zgromadził około 360 publikacji ogłoszonych w czasopismach krajowych i zagranicznych. Wypromował kilkunastu doktorów, jednego profesora i kilku magistrów. Wspecjalizował kilku lekarzy w zakresie chorób zakaźnych i wewnętrznych. Naukowo zajmuje się hepatologią zakaźną, HIV/AIDS, zakażeniami szpitalnymi, chorobami odzwierzęcymi i pasożytniczymi. Zainteresowania pozanaukowe to: filatelistyka, fotografia i turystyka, a hobby – uprawa kwiatów ogrodowych.

Dr n. med. Jacek Gąsiorowski, absolwent Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu, specjalista chorób zakaźnych. Adiunkt ze znaczącym dorobkiem naukowym, którego zainteresowania naukowe dotyczą głównie zagadnień HIV/AIDS oraz redukcji szkód u osób uzależnionych od środków psychoaktywnych. Uczestniczył w stażach naukowych w USA. Był wyróżniony nagrodami Ministra Zdrowia oraz Organizacji pozarządowych promujących programy walki z HIV/AIDS i ograniczające skutki uzależnień. Wraz z dr Brygidą Knysz jest współinspektorem wojewódzkim ds. HIV/AIDS dla województwa dolnośląskiego. Hobby: literatura, krajoznawstwo.

Dr n. med. Małgorzata Ingot, absolwentka Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Pediatria, specjalista chorób zakaźnych. Adiunkt o szerokich zainteresowaniach naukowych, m.in. hepatologią zakaźną, HIV/AIDS kobiet i dzieci, patomechanizmem współzakażeń HIV i wirusami hepatotropowymi, zakażeniami szpitalnymi. Tych zagadnień dotyczy jej zasadniczy dorobek. Nagrodzona przez Ministra Zdrowia i wyróżnieniami uczelnianymi, a także – jako wieloletni opiekun Studenckiego Koła Naukowego – międzynarodowymi wyróżnieniami za prace prezentowane na Konferencjach Międzynarodowych. Odbyła staż naukowy w Kopenhadze. Jest Prezesem Dolnośląskiego Oddziału i sekretarzem Głównego Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych.

Dr n. med. Brygida Knysz, absolwentka Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu, specjalista chorób zakaźnych. Jako adiunkt o dużej pasji dydaktyczno-edukacyjnej kieruje naukowymi kursami nt. zakażenia HIV i AIDS, organizując je zarówno dla lekarzy, stomatologów, a także dla doświadczonych specjalistów różnych dyscyplin medycznych. Zgromadziła imponujący dorobek naukowy o IF > 80. Jest współautorem i autorem licznych rozdziałów w podręcznikach i monografiach dotyczących HIV/AIDS. Jej głównymi zainteresowaniami naukowymi są: patogeneza zakażenia HIV i AIDS, bezpieczeństwo terapii antyretrowirusowej oraz etiopatomechanizm zespołów rekonstrukcji immunologicznej osób żyjących z HIV. Opublikowała kilkadziesiąt prac oryginalnych, w tym, w znaczących zagranicznych czasopismach naukowych o wysokim współczynniku oddziaływania. Jest w trakcie habilitacji. Została wyróżniona nagrodą Ministra Zdrowia i nagrodami uczelnianymi. Odbyła staże naukowe w Kopenhadze i Monachium. Jest inspektorem wojewódzkim ds. HIV/AIDS. Hobby: turystyka, fotografowanie.

Dr n. farm., mgr zdr. publ. Łukasz Łapiński, absolwent Wydziału Farmaceutycznego Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Akademii Medycznej we Wrocławiu, absolwent Université Paris XIII oraz Prawa Medycznego, Bioetyki i Socjologii Medycyny na Uniwersytecie Warszawskim,

asystent Katedry i Zakładu Farmakologii Klinicznej. Jego zainteresowania naukowe dotyczą farmakologii klinicznej i terapii uzależnień. Hobby: literatura hiszpańskojęzyczna, teatr.

Dr n. med. Dorota Rogowska-Szadkowska, adiunkt Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Białymstoku. Specjalista chorób zakaźnych. Problematyką HIV/AIDS zajmuje się od początku pojawienia się epidemii. Jest autorką i współautorką wielu opracowań dla lekarzy i osób żyjących z HIV.

Dr n. med. Patryk Smoliński, absolwent Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Doktorat uzyskał z hepatologii zakaźnej. Opublikował kilkanaście prac oryginalnych i poglądowych. Specjalizuje się w chorobach wewnętrznych. Staż naukowy odbył w Izraelu. Hobby: sport, kino, muzyka.

Dr n. przyr. Małgorzata Zalewska, absolwentka Wydziału Biologii Uniwersytetu Wrocławskiego. Jest specjalistką biochemii klinicznej interesującą się szczególnie technikami molekularnymi i ich zastosowaniem w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu zakażeń. Zgromadziła znaczący dorobek naukowy. Wiedzę z tego zakresu pogłębiała na stażach w Kanadzie i Szwajcarii oraz na licznych kursach doskonalących. Jest kierownikiem Laboratorium Naukowego Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych AM we Wrocławiu. Wchodzi w skład Zespołu Specjalistów opracowujących kryteria oceny jakości diagnostyki klinicznej zakażeń HIV i wirusowych zapaleń wątroby. Hobby: literatura, sztuka.

Lek. med. Marcin Czarnecki, absolwent Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Jest doktorantem Kliniki, specjalizuje się w chorobach wewnętrznych. Zainteresowania zawodowe to interdyscyplinarne problemy zdrowotne osób żyjących z HIV. Hobby: historia Kotliny Kłodzkiej, historia i turystyka.

Lek. med. Katarzyna Fleischer, absolwentka Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Z Kliniką związana jest pracą doktorską i specjalizacją z zakresu chorób zakaźnych. Zainteresowania naukowe to: zakażenia u kobiet. Hobby: sztuka i sporty zimowe.

Lek. med. Weronika Rymer, absolwentka Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu, asystent Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych AM we Wrocławiu, specjalizuje się w chorobach zakaźnych, ale jest również zainteresowana mikrologią kliniczną, profilaktyką poekspozycyjną i orzecznictwem skutków zakażeń. Jest autorem i współautorem kilkudziesięciu opracowań i publikacji. Odbyła staże naukowe w Danii i Francji. Jej zainteresowania pozazawodowe i hobby to: nurkowanie, żeglarsstwo, podróże i jazz.

Lek. med. Bartosz Szetela, absolwent Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Jego zainteresowania naukowe skupiają się wokół problematyki zakażeń HIV/AIDS i uzależnień od środków psychoaktywnych. Jest doktorantem i specjalizuje się z zakresu chorób zakaźnych. Odbył staż w USA. Hobby: poezja, kino, sporty zimowe.

Lek. med. Aleksandra Szymczak, absolwentka Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Asystent Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych AM we Wrocławiu. Jest w trakcie doktoratu, specjalizuje się z chorób wewnętrznych. Zainteresowania naukowe: HIV/AIDS, hepatologia zakaźna. Staże naukowe odbyła w Danii. Hobby: sztuka, literatura piękna, podróże.