

Elżbieta Jabłowska, Ewa Małolepsza

PRZYCZYNY PRZERWANIA LECZENIA ANTYRETROWIRUSOWEGO W PORADNI NABYTYCH ZABURZEŃ ODPORNOŚCI W ŁODZI

CAUSES OF ANTIRETROVIRAL THERAPY DISCONTINUATION IN THE OUTPATIENT HIV/AIDS CLINIC IN LODZ

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel pracy. Ustalenie czasu i przyczyn przerwania terapii antyretrowirusowej (ARW) wśród pacjentów Poradni Nabytych Zaburzeń Odporności w Łodzi.

Materiał i metody. Retrospektywna analiza dokumentacji pacjentów którzy mieli włączone leczenie ARW w latach 1997-2007 i pozostawali pod obserwacją przez co najmniej 2 lata od włączenia terapii.

Wyniki. Grupę badaną stanowiły 183 osoby - 131 mężczyzn (71,6%) i 52 kobiety (28,4%). Stosowanie narkotyków dożylnych w wywiadzie podawało 66,1% badanych. 71 osób (38,8%) przerwało leczenie co najmniej raz - najczęściej miało to miejsce w pierwszym roku terapii. Statystycznie częściej przerywały leczenie osoby młodsze i zakażone drogą dożylnego stosowania środków odurzających. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia (138 zdarzeń) było niezgłoszenie się pacjenta na zaplanowaną wizytę z powodu: powrotu do narkotyków (28 zdarzeń), nadużywania alkoholu (16 zdarzeń), zaostrzenia choroby psychicznej (10 zdarzeń), samodzielnego przerwania leczenia w wyniku złej tolerancji (22 zdarzenia). W 62 przypadkach nie ustalono przyczyny niezgłoszenia się na wizytę. Rzadsze przyczyny przerwania leczenia to rozmaite przypadki losowe (11 zdarzeń), czy decyzja lekarza (7 zdarzeń). Wnioski. Przerwanie leczenia antyretrowirusowego jest częstym problemem, pojawiającym się już w pierwszym roku terapii. Zjawisko to dotyczy szczególnie często osób zakażonych poprzez stosowanie dożylnych środków odurzających, dlatego ta grupa pacjentów wymaga specjalnego przygotowania do terapii.

Słowa kluczowe: *HIV, leczenie antyretrowirusowe, przerwanie leczenia*

ABSTRACT

Aim of the study was to assess when, why and which patients discontinued antiretroviral (ARV) therapy. Material and methods: Retrospective analysis of the files of patients who started ARV therapy in 1997 – 2007 and were followed up for at least 2 years. Results: The study group consisted of 183 patients – 131 men (71,6%) and 52 women (28,4%), mainly former intravenous drug users (IDUs) (66,1%). At least one treatment discontinuation occurred in 71 persons (38,8%) and this happened usually in the first year of therapy. Treatment discontinuation was significantly more common in younger patients and in the individuals infected through intravenous drug use. Among 138 cases of ARV treatment discontinuation the main reasons were: neglecting of visits in HIV/AIDS clinic due to: return to drug addiction (28 cases), alcohol abuse (16 cases) or exacerbation of psychosis (10 cases), intolerance of the treatment – patient's decision (22 cases). In 62 cases no reason for visits neglecting was found. Less common causes of ARV therapy discontinuation were: fate events (11 cases) and doctor's decision (7 cases). Conclusions: Discontinuation of ARV therapy is a common problem emerging already in the first year of treatment. It occurs more frequently in former IDUs, so this group of patients needs a special preparation for ARV therapy.

Key words: *HIV, antiretroviral therapy, discontinuation of therapy*

WSTĘP

Leczenie antyretrowirusowe (ARW) prowadzi do odbudowania funkcji układu odpornościowego poprzez hamowanie replikacji HIV. Rezultatem tego jest zmniejszenie liczby zakażeń oportunistycznych i nowotworów związanych z AIDS, a w konsekwencji zmniejszenie liczby zgonów z powodu AIDS (1,2). Obecnie przy prawidłowo prowadzonej terapii pacjenci zakażeni HIV żyją zdecydowanie dłużej niż kilkanaście lat temu. Jednakże leczenie ARW jest skuteczne pod warunkiem prawidłowego przyjmowania leków i pełnej współpracy pomiędzy pacjentem a lekarzem. Dokładne stosowanie się do zaleconego schematu leczenia to przyjmowanie przez pacjenta powyżej 95% dawek leków (3). Takie wyjątkowo wysokie wymagania związane są z ogromną zdolnością HIV do mutacji, co przy nieprawidłowym dawkowaniu szybko doprowadza do rozwoju oporności na stosowane leki (4). Z doświadczenia wiemy, że obserwowani przez nas pacjenci nie tylko mają kłopoty z przyjmowaniem wszystkich dawek leków, ale również nierzadko całkowicie przerywają terapię. Taka sytuacja nieuchronnie prowadzi do spadku odporności i może powodować nie tylko pogorszenie stanu zdrowia, ale również zagrożenie życia. Aby lepiej zrozumieć dlaczego pacjenci przerywają leczenie, postanowiliśmy przeanalizować ten problem w naszej poradni.

MATERIAŁY I METODY

Dokonano retrospektywnej analizy dokumentacji pacjentów zarejestrowanych w Poradni Nabytych Niedoborów Odporności w Łodzi w latach 1995-2009. Założono, że ocenie będzie podlegać dokumentacja tylko tych pacjentów, którzy mieli włączone leczenie ARW i przez co najmniej 2 lata od włączenia leczenia pozostawali w obserwacji poradni. W ten sposób z grupy 618 zarejestrowanych osób wyłoniono grupę 183 pacjentów, spełniających te warunki. Przeanalizowano grupę badaną pod względem płci, wieku, drogi zakażenia, a także oceniono czas, jaki upływał od momentu rozpoznania zakażenia do włączenia leczenia ARW oraz liczbę limfocytów CD4 w momencie włączenia leczenia ARW. Następnie grupę badaną podzielono na 2 podgrupy: podgrupa 1 - to pacjenci, którzy nigdy nie przegrali leczenia, podgrupa 2 - to osoby, które przerywały leczenie (przerwa trwająca co najmniej miesiąc). Obie podgrupy porównano pod względem wyżej wymienionych parametrów. Przeanalizowano, ile razy i kiedy pacjenci przerywali terapię (w pierwszym czy po pierwszym roku leczenia). Następnie podsumowano odnotowane w dokumentacji przyczyny przerwania leczenia.

Metody statystyczne. Dla cechy mierzalnej (wiek, lata od wykrycia zakażenia) policzono wartości średnich arytmetycznych, odchyłeń standardowych oraz podano wartości minimalne i maksymalne. Wartości średnie cech mierzalnych w poszczególnych grupach porównano przy pomocy testu dla dwóch średnich z dużych prób. Do oceny częstości występowania poszczególnych kategorii cech niemierzalnych w poszczególnych grupach zastosowano testy: niezależności chi-kwadrat, niezależności chi-kwadrat z poprawką Yates'a (w zależności od liczebności grup).

WYNIKI

Grupę badaną stanowiły 183 osoby, 131 mężczyzn (71,6%) i 52 kobiety (28,4%). Średnia wieku pacjentów w momencie włączenia leczenia ARW wynosiła 32,92 roku (w granicach od 17 do 69 lat). Najczęstszą drogą zakażenia było dożylne przyjmowanie środków odurzających (66,1% badanych). Leczenie ARW było rozpoczynane średnio po 3,24 roku od momentu rozpoznania zakażenia HIV (w granicach od 0 do 13 lat) przy średniej liczbie limfocytów CD4 177,56 komórek/ μ l (w granicach 3 - 495).

Charakterystykę grupy badanej przedstawia tabela I. Z grupy 183 osób 112 pacjentów (61,2%) zachowało ciągłość leczenia, a 71 osób (38,8%) co najmniej raz w trakcie obserwacji przerwało leczenie. Porównanie tych grup zawiera tabela II. Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami pod względem płci, czasu, jaki upłynął od momentu rozpoznania zakażenia do włączenia leczenia ARW, czy liczby limfocytów CD4 w momencie włączenia leczenia ARW. Stwierdzono natomiast, iż pacjenci młodszy (w momencie włączenia leczenia) w porównaniu z pacjentami starszymi, statystycznie częściej co

Tabela I. Charakterystyka grupy badanej.

Table I. Characteristics of the study group

Płeć		M 131 (71,6%) K 52 (28,4%)
Wiek	średnia	32,92
	SD	9,14
	zakres	17 - 69
Droga zakażenia:		
	dożylne stosowanie środków psychoaktywnych	121 (66,1%)
	heteroseksualiści	36 (19,7%)
	homo/biseksualiści	23 (12,6%)
	inna/nieznana	3 (1,6%)
Czas od rozpoznania zakażenia HIV do rozpoczęcia leczenia ARW (lata)		
	średnia	3,24
	SD	3,24
	zakres	0-13

- dane odnoszące się do momentu rozpoczęcia terapii

Tabela II. Porównanie grup pacjentów przerywających i nieprzerywających leczenia

Table II. Comparison of two study groups: patients who discontinued and continued therapy

		Przerywali leczenie n=71	Nie przery- wali leczenia n=112
Płeć		M 53 (74,7%) K 18 (25,3%)	M 78 (69,6%) K 34 (30,4%)
Wiek (lata)	średnia	29,65 #	35,01
	SD	6,65	9,91
	zakres	20 – 48	17 – 69
Droga zakażenia: dożylne stosowanie środków psychoak- tywnych		54* (76,1%)	67 (59,8%)
heteroseksualiści		10 (14,1%)	26 (23,2%)
homo/biseksualiści		5 (7,0%)	18 (16,1%)
inna/nieznana		2 (2,8%)	1 (0,9%)
Lata od rozpoznania zakażenia:			
średnia		3,42	3,12
SD		3,40	3,14
zakres		0-13	0-12
CD4	średnia	173,03	180,40
	SD	107,75	98,70
	zakres	4 – 436	3 – 495
Poniżej 200 kom/mm ³		46 (65,7%)	73 (65,2%)
Powyżej 200 kom/mm ³		24 (34,3%)	39 (34,8)
		1 – brak da- nych	

- dane odnoszące się do momentu rozpoczęcia leczenia osoby młodsze częściej przerywały leczenie # p<0,001, osoby zakażone drogą kontaktów heteroseksualnych rzadziej przerywały leczenie w porównaniu z zakażonymi poprzez stosowanie narkotyków *p<0,03

Tabela III. Występowanie przerywania leczenia w zależności od drogi zakażenia

Table III. Cases of therapy discontinuation depending on the route of transmission

Grupa badana	Liczebność grupy	Przerywali leczenie		Nie przerywali leczenia	
		n	%	n	%
Narkomani	121	54	44,6	67	55,4
Heteroseksualiści	36	10	27,8	26	72,2
Homo/biseksualiści	23	5	21,7	18	78,3

Tabela IV. Czas i liczba przerw w leczeniu w grupie 71 pacjentów.

Table IV. Time and number of therapy discontinuation in the group of 71 patients

Przerwało już w 1 roku	49 (69,0%)	Po upływie 1 roku	22 (31,0%)
Przerwało leczenie 1 raz	25 (35,2%)	Więcej niż 1 raz	46 (64,8%)

najmniej raz przerywali leczenie. Stwierdzono również istotną statystycznie różnicę w zakresie dróg zakażenia. Pacjenci zakażeni drogą dożylnego stosowania środków odurzających istotnie częściej przerywali leczenie, w porównaniu do osób zakażonych drogą kontaktów heteroseksualnych (p<0,03). Grupa osób zakażonych drogą kontaktów hetero- i homoseksualnych istotnie statystycznie rzadziej (p<0,02) przerywała leczenie w porównaniu z grupą osób zakażonych drogą stosowania dożylnych środków odurzających. Co najmniej raz przerwało terapię 44,6% osób zakażonych drogą dożylnego przyjmowania środków odurzających, 27,8% zakażonych drogą kontaktów heteroseksualnych i 21,7% osób zakażonych drogą kontaktów homo/biseksualnych (tabela III). W grupie pacjentów, którzy przerywali leczenie, większość, bo 69%, uczyniła to już w pierwszym roku terapii (49 osób). Jeden raz przerwało leczenie 25 osób (35,2%), więcej niż 1 raz 46 osób (64,8%) (tabela IV). Najczęstszym powodem przerwania leczenia było niezgłoszenie się pacjenta na zaplanowaną wizytę. Z zapisu w kartach poradnianych ustalono różne przyczyny niezgłoszenia się na wizytę, jednak u 20 badanych tej przyczyny nie udało się ustalić (brak informacji w dokumentacji medycznej). Wśród ustalonych powodów przerwania leczenia u 17 chorych przyczyną przerwania terapii był powrót do narkotyków, u 8 nadużywanie alkoholu, 14 osób przerwało leczenie z powodu złej tolerancji leków – bez porozumienia z lekarzem, a 10 chorych z powodu zdarzeń losowych. Zdarzenia przerwania terapii wystąpiły 138 razy. Ich przyczyny przedstawia tabela V.

Tabela V. Przyczyny przerywania leczenia. (niektórzy pacjenci przerywali leczenie z kilku powodów)

Table V. Causes of therapy discontinuation (some patients discontinued therapy for several reasons)

Przyczyny przerwania leczenia	Liczba zdarzeń	Liczba pacjentów
	138	71
Niezgłoszenie się na wizytę		
- powód nieustalony	62	20
- narkotyki	28	17
- zła tolerancja leków	22	14
- alkohol	16	8
- choroba psychiczna	10	5
Okoliczności losowe		
- pobyt w zakładzie karnym	3	3
- pobyt w ośrodku odwykowym	2	1
- brak pieniędzy na przyjazd	2	2
- wyjazd za granicę	2	2
- pobyt w szpitalu	1	1
- obawa przed ujawnieniem zakażenia	1	1
Decyzja lekarza		
- toksyczność leków	7	7

DYSKUSJA

Wprowadzenie skojarzonego leczenia antyretrowirusowego (cART) do terapii osób HIV(+) spowodowało zmniejszenie liczby zgonów w tej grupie pacjentów (1-2). Modele matematyczne wykazują, że pacjent zakażony HIV skutecznie leczony antyretrowirusowo ma szansę żyć długo. Posługując się symulacją komputerową *Schackman* obliczył, że dorosły pacjent rozpoczynający leczenie ARW może przeżyć jeszcze 24 lata. W tym badaniu średni wiek pacjenta rozpoczynającego terapię wynosił 39 lat, co dawało w sumie czas przeżycia chorego 63 lata. Dla porównania: statystyczny 39-latek niezakażony HIV może dożyć siedemdziesięciu kilku lat (5). Wg CDC 40-letni Amerykanin może spodziewać się, że będzie żył jeszcze 40 lat. Jednak te matematyczne obliczenia odbiegają od realiów życia codziennego i, jak podkreśla wielu autorów, pacjenci zakażeni HIV przerywający cART żyją zdecydowanie krócej (6,7). Również w Polsce, mimo że leki antyretrowirusowe dla pacjentów są bezpłatne, wiele osób łamiąc zalecenia terapeutyczne nie korzysta w pełni z dobrodziejstwa terapii.

Analizując przedstawione wyniki, na wstępie warto zauważyć, że w badanej przez nas grupie dominującą drogą zakażenia (66,1%) było stosowanie dożylnych środków odurzających. Osoby uzależnione od środków narkotycznych zazwyczaj później szukają pomocy w placówkach służby zdrowia, czego odbiciem może być tak niska średnia liczby limfocytów CD4 (177,56 komórek/ μ l) w momencie włączenia leczenia w analizowanej przez nas grupie pacjentów. Zdarza się, że sami lekarze opóźniają włączenie leczenia ARW u tych pacjentów uważając, że nie są jeszcze gotowi do systematycznego przyjmowania leków. Ponadto skuteczność leczenia ARW w tej grupie pacjentów jest gorsza ze względu na częste łamanie zaleceń terapeutycznych. Wszystkie te czynniki powodują gorsze rokowanie u tych pacjentów.

W naszej pracy, podobnie jak w innych pracach (8-10), przerywanie terapii częściej występowało u osób zakażonych drogą dożylnego stosowania środków odurzających w porównaniu do grupy osób zakażonych drogą kontaktów seksualnych. W wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym we Francji (11) jedna trzecia pacjentów mających w wywiadzie stosowanie środków narkotycznych przerywała na co najmniej 6 miesięcy leczenie ARW. Natomiast wśród pacjentów bez takiego wywiadu zaprzestanie terapii dotyczyło tylko 10% osób. W badanej przez nas grupie aż 44,6% osób zakażonych drogą dożylnego stosowania substancji odurzających chociaż raz przerywało leczenie, jednak wynik ten trudno w pełni odnieść do prezentowanych przez grupę francuskich badaczy, gdyż w naszej analizie

do obliczeń nie przyjęliśmy kryterium 6 miesięcznej przerwy. W badaniu *Yuan* i wsp. (12) jedynie u 13,4% pacjentów przyczyną przerwania leczenia był brak współpracy, jednak w tej grupie osoby zakażone przez dożylnie stosowanie środków odurzających stanowiły mniej niż 20% badanych. *Mocroft* i wsp. (13) w badaniu z Royal Free Hospital w Londynie stwierdzili, że w ich grupie badanej rzadziej przerywały leczenie kobiety oraz osoby starsze. Również w badaniu *Li X* i wsp. (14), osoby starsze, a zwłaszcza kobiety, rzadziej przerywały leczenie ARW. Podobnie w wyniku przeprowadzonej przez nas analizy stwierdzono, że osoby starsze rzadziej przerywały leczenie, natomiast nie stwierdziliśmy różnicy w częstości przerywania terapii w zależności od płci.

W prezentowanej pracy głównym powodem przerwania terapii było niezgłoszenie się osób leczonych na wizytę do poradni. W większości przypadków w dokumentacji nie było odnotowane, dlaczego pacjenci się nie zgłosili. Część pacjentów podała, że przegrali leczenie, bo źle tolerowali leki, jednakże nie zgłosili tego lekarzowi prowadzącemu, co przekreśliło szansę doboru lepiej tolerowanego schematu. Bardzo rzadko, bo tylko u 7 chorych, lekarz zdecydował o przerwaniu leczenia ze względu na poważne objawy niepożądane, gdyż w większości przypadkach wystarczyło zapisanie środków łagodzących te objawy, bądź zmiana schematu leczenia. Z innych przyczyn przerwania terapii zwraca uwagę powrót do narkotyków bądź alkoholu. Uważamy, że liczebność tej grupy w naszym badaniu jest niedoszacowana, gdyż najprawdopodobniej część osób, które nie podały przyczyny przerwania terapii, przerywała leczenie z powodu powrotu do nałogu. Warto podkreślić częste występowanie u osób z wywiadem uzależnienia od narkotyków problemu alkoholowego, co zauważyliśmy również w grupie objętej naszym badaniem. Podobne wyniki prezentują też inni autorzy podkreślając ujemny wpływ używania środków odurzających czy alkoholu na dostosowywanie się do zaleceń terapeutycznych (15-16). Inną bardzo ważną przyczyną, która powodowała przerwanie leczenia było zaostrzenie się choroby psychicznej. Sądzymy, że również ta grupa jest niedoszacowana, zwłaszcza jeśli chodzi o depresję. Kłopoty rodzinne i brak pieniędzy na dojazd do poradni to kolejne przyczyny przerwania terapii. Uważamy, że części z tych sytuacji na pewno można było uniknąć przy jeszcze lepszej organizacji pracy w naszej poradni. Niestety, zdarzało się również, że przerwanie leczenia spowodowane było osadzeniem pacjenta w placówkach takich jak zakład karny, czy przebywaniem pacjenta w szpitalu, lub ośrodku odwykowym. W grupie pacjentów, którzy przerywali leczenie większość, bo 69%, uczyniła to już w pierwszym roku terapii. Jeden raz przerywało leczenie 35,2%, więcej niż 1 raz 64,8% osób. Wskazuje to na ogromną rolę wzmożonej opieki nad

pacjentem, zwłaszcza w pierwszym roku leczenia. Jest to najtrudniejszy okres dla pacjenta, który musi nauczyć się systematyczności, przejść przez pierwszy okres nasilonych objawów niepożądanych, zaakceptować, że leki będzie przyjmować nieprzerwanie przez wiele lat, najprawdopodobniej do końca życia. Obecnie jednym z głównych wyzwań opieki nad pacjentami zakażonymi HIV jest ich utrzymanie przez jak najdłuższy czas na skutecznym leczeniu ARW. Aby było to możliwe, potrzebna jest ścisła współpraca interdyscyplinarnego zespołu medycznego składającego się z lekarza chorób zakaźnych, psychiatry, psychologa, pracownika socjalnego i pielęgniarki, którzy będą wyprzedzać potencjalne zagrożenia mogące powodować przerwanie terapii, a nie działać dopiero w sytuacji wystąpienia takiej sytuacji.

PODSUMOWANIE

1. Przerwanie leczenia antyretrowirusowego to znaczący problem, który występował aż u 38,8% pacjentów.
2. Leczenie przerywane było częściej w pierwszym roku terapii i dotyczyło szczególnie często osób zakażonych poprzez stosowanie dożylnych środków odurzających, dlatego ta grupa pacjentów wymaga specjalnego przygotowania do terapii.

PIŚMIENNICTWO

1. Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, i in. Triservice AIDS Clinical Consortium. Comparisons of causes of death and mortality rates among HIV infected persons: analysis of the pre-, early, and late HAART (highly active antiretroviral therapy) eras. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(2):194-200.
2. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, i in. EuroSIDA study group. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003 Jul 5;362(9377):22-9.
3. Conway B. The role of adherence to antiretroviral therapy in the management of HIV infection. *JAIDS* 2007;45:S14-S18.
4. Maggiolo F, Airoidi M, Kleinloog HD, i in. Effect of adherence to HAART on virologic outcome and on the selection of resistance-conferring mutations in NNRTI- or PI-treated patients. *HIV Clin Trials* 2007;8(5):282-292.
5. Schackman BR, Gebo KA, Walensky RP, i in. The lifetime cost of current human immunodeficiency virus care in the United States. *Med Care* 2006;44: 990-997.
6. Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, i in. Intermittent use of triple combination therapy is predictive of mortality at baseline and after one year of follow-up. *AIDS* 2002;16:1051-1058.
7. Riley ED, Bangsberg DR, Guzman D, i in. Antiretroviral therapy, hepatitis C virus and AIDS mortality among San Francisco's homeless and marginally housed. *JAIDS* 2005;38:191-195.
8. Chen RY, Westfall AO, Mugavero MJ, i in. Duration of highly active antiretroviral therapy regimens. *Clin Inf Dis* 2003;37:714-722.
9. D'Arminio MA, Cozzi-Lepri A, Phillips A, i in. Interruption of highly active antiretroviral therapy in HIV clinical practice: Results from the Italian cohort of antiretroviral naive patients. *JAIDS* 2005;38:407-416.
10. Mocroft A, Phillips AN, Soriano V, i in. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: Increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C co-infection. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2005;21:527-536.
11. Dray-Spira R, Spire B, Heard I, i in. VESPA Study Group. Heterogeneous response to HAART cross a diverse population of HIV-infected individuals. Results from the ANRS-EN12-VESPA study. *AIDS* 21(Suppl1):S5-S12.
12. Yuan Y, L'italien G, Mukherjee J, i in. Determinants of discontinuation of initial highly active anti-retroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Medicine* 2006;7:156-162.
13. Mocroft A, Youle M, Moore A, i in. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS* 2001;15:185-194.
14. Li X, Margolick JB, Conover CS, i in. Interruption and discontinuation of highly active antiretroviral therapy in the multicenter AIDS cohort study. *JAIDS* 2005;38:320-328.
15. Moatti JP, Carrieri MP, Spire B, i in. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. The Manif 2000 study group. *AIDS* 2000;14:151-155.
16. Samet JH, Horton NJ, Meli S, i in. Alcohol consumption and antiretroviral adherence among HIV-infected persons with alcohol problems. *Alcoholism. Clin Exp Med* 2004;28:572-577.

Otrzymano: 20.05.2010 r.

Zaakceptowano do druku: 12.07.2010 r.

Adres do korespondencji:

Dr Elżbieta Jabłonowska
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
91-347 Łódź
ul. Kniaziewiczza 1/5