HIV i AIDS – nowe podejście do diagnostyki i leczenia. Część II. Leczenie antyretrowirusowe

Patrycja Kurowska^{1,2}, Wojciech Giermaziak¹

¹ Główna Biblioteka Lekarska im. Stanisława Konopki, Warszawa

² Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Patrycja Kurowska, Główna Biblioteka Lekarska im. Stanisława Konopki, ul. Chocimska 22, 00-791 Warszawa, e-mail: p.kurowska@gbl.waw.pl

Wstęp

Dziś problem HIV i AIDS stanowi jedno z głównych wyzwań zdrowia publicznego. Liczba wykrywanych zakażeń HIV ustawicznie wzrasta zarówno w skali światowej, europejskiej, jak i polskiej [1]. W świetle dostępnych danych, wirus ludzkiego niedoboru odporności (*Human Immunodeficiency Virus*, HIV) dotarł do Polski później niż do Stanów Zjednoczonych i krajów Europy Zachodniej: pierwsze zakażenie HIV w naszym kraju rozpoznano w 1985 r., a w kolejnym roku zdiagnozowano pierwszy pełnoobjawowy zespół nabytego niedoboru odporności (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*, AIDS) [2].

W związku z narastającą falą infekcji HIV od 1984 r. podejmowano próby opracowania leków mogących zahamować postęp zakażenia. Skupiono się zarówno na poszukiwaniu skutecznych środków antyretrowirusowych, jak i metod zapobiegania zakażeniom oportunistycznym czy ich terapii [3].

Pierwszym lekiem, przeznaczonym dla pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV, została azydotyminy (zydowudyna, Retrovir), przedstawiciel nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy [4]. Azydotymina (AZT) była „produktem ubocznym” poszukiwania środka przeciwnowotworowego i została zsyntetyzowana przez Jeromego Horwita już w 1964 r., jako odpowiedź na teorię, jakoby przyczyną nowotworów miały być środowiskowe retrowirusy. Po potwierdzeniu, że związek nie wykazuje aktywności przeciwnowotworowej u myszy, badania zarzucono.

W lutym 1985 r. AZT ujawniła swój potencjał terapeutyczny: w National Cancer Institute wykazano, że związek hamuje namnażanie się szczepów wirusów HTLV-III/LAV (przemianowanych później

HIV and AIDS – a new approach to diagnosis and treatment.

Part II. Antiretroviral treatment · In the first part of the article, the HIV self-testing was discussed as the potential method to complement existing prevention activities. Their history, advantages and disadvantages and the EU member states policy in regulating its accessibility were described. However, in this area treatment can also be called as kind of prevention, because the patient taking antiretroviral therapy (ART) is less infectious. ART is also used in prophylaxis of occupational or non-occupational accidental exposure to infection. Hence, this part of article refers to the ART – the history of HIV therapies and health policy in this area

Keywords: HIV, health policy, antiretroviral treatment.

© Farm Pol, 2018, 74(3): 131–136

na HIV), nie niszcząc przy tym prawidłowych komórek. Inauguracyjne podanie AZT choremu na AIDS nastąpiło 3 lipca 1985 r. 18 lutego kolejnego roku rozpoczęto badanie kliniczne II fazy, dotyczące skuteczności AZT. 145 chorym na AIDS podawano azydotyminy, zaś 137 chorym, stanowiącym grupę kontrolną, podawano placebo. Badanie przerwano przed terminem ze względów etycznych, gdyż po sześciu miesiącach w grupie kontrolnej zaobserwowano 45 nowych infekcji oportunistycznych, a 19 osób zmarło, zaś w grupie leczonej pojawiły się 24 infekcje, a zmarła tylko jedna osoba, co ewidentnie dowiodło skuteczności badanego leku. Wszyscy uczestnicy zaczęli zatem otrzymywać AZT [5, 6]. Ostatecznie pierwszy lek przeciw AIDS został zarejestrowany w 1987 r. przez FDA (*Food and Drug Administration*, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) [3].

Jednak poszukiwania skutecznego środka trwały nadal: AZT często prowadziła do ciężkich powikłań

hematologicznych, co wymagało przetaczania czerwonych krwinek u ponad 1/5 pacjentów. Przynosiła jedynie krótkotrwałą poprawę stanu chorych, zaś stosowana w bezobjawowym stadium zakażenia HIV nie była w stanie zmienić przebiegu klinicznego infekcji. Ponadto szybko tworzyła się lekooporność wirusa i rozwój nowych szczepów zdolnych nawet do namnażania w obecności leku [7–9].

Wprowadzane we wczesnych latach 90. XX w. kolejne nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (dideoksytydyna/zalcytabina (ddC), dideoksyinozyna/dydanozyna (ddI), didehydro-dideoksytymidyna/stawudyna (d4T) i lamiwudyna (3TC)) nie przyniosły rewolucyjnej zmiany w terapii, chociaż w badaniach DELTA i ACTG-175 wykazano, że leczenie dwoma lekami z tej grupy jest skuteczniejsze niż stosowanie monoterapii, ponadto ustalono, że należy rozpoczynać leczenie skojarzone równocześnie [4, 10, 11].

W połowie lat 90. AIDS zaczęło zbierać okrutne żniwo: w USA w 1995 r. choroba zajmowała pierwsze miejsce na liście przyczyn śmierci w grupie wiekowej 25–44 lata; zaś we Włoszech była wtedy drugim – po wypadkach drogowych – powodem zgonu mężczyzn 25–34 letnich [12, 13]. Wzmocniono zatem poszukiwania skutecznych środków, które położy kres epidemii.

Owymi przełomowymi lekami stały się inhibitory proteazy HIV: sakwinawir, indynawir i rytonawir (pierwszy z nich FDA zarejestrowała w grudniu 1995 r., a dwa kolejne w marcu 1996 r.). Umożliwiły one przedłużenie spodziewanej długości życia o ok. 8 lat (u 20-letnich osób z HIV). XI Światowa Konferencja AIDS w lipcu 1996 r. odbyła się już w atmosferze nadziei – przedstawiono na niej doniesienia o skuteczności nowego schematu terapeutycznego, polegającego na podawaniu inhibitorów proteazy razem z dwoma nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy. Określenie HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*), opisujące taki sposób leczenia, zaczęło zataczać coraz szersze kręgi. W ramach tej terapii pacjenci przyjmowali nawet 20 tabletek dziennie. Nowy sposób leczenia pozwolił wydłużyć życie osób zakażonych HIV o ponad 36 lat (szacunkowa wartość dla 20-letniego pacjenta) [3, 4, 14, 15].

Następnie upowszechnił się schemat nazywany cART (combined antiretroviral therapy; skojarzone leczenie antyretrowirusowe), w ramach którego stosowane są jednocześnie trzy leki antyretrowirusowe (ARV). cART skupił się na osiąganiu skuteczności wirusologicznej oraz immunologicznej, a także na minimalizacji działań ubocznych leków i redukcji lekooporności. Obecnie w odniesieniu do tego schematu leczenia częściej stosuje się termin ART (terapia antyretrowirusowa). Oczekiwana dalsza długość trwania życia u osoby żyjącej

z HIV otrzymującej leczenie jest dziś taka sama, jak u osoby niezainfekowanej [3, 4, 15].

Leczenie antyretrowirusowe w Polsce

W Polsce, według danych z 2014 r., przewalencja HIV wśród dorosłych wynosi 0,07% [16]. Od rozpoczęcia zbierania danych w 1985 r. do 31 października 2017 r. zarejestrowano zakażenie HIV u 22 490 polskich obywateli oraz u osób posiadających inne obywatelstwo, a przebywających na terenie Polski. W tym okresie AIDS zdiagnozowano u 3541 osób, a 1379 chorych zmarło [17].

Od 2001 r., w ramach Programu polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce” prowadzi się ujednolicone leczenie ARV oraz diagnostykę monitorującą terapię HAART. W imieniu Ministra Zdrowia działa Krajowe Centrum ds. AIDS, które podpisuje umowy z placówkami medycznymi, wyłonionymi w konkursie na realizatora Programu. Program obejmuje zakup leków ARV, testów (do monitorowania leczenia, do oznaczania allelu HLA B*57, do oznaczania tropizmu HIV CCR5 i oporności na leki), a także szczepionek dla dzieci urodzonych przez kobiety HIV+ [18].

Decyzja o rozpoczęciu leczenia antyretrowirusowego jest podejmowana przez lekarza specjalistę, z uwzględnieniem obowiązujących rekomendacji Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS (PTN AIDS). Każdy przypadek jest rozpatrywany indywidualnie, w oparciu o stan kliniczny pacjenta, współistniejące choroby, liczbę limfocytów CD4, poziom wirerii HIV RNA czy inne czynniki. Aby rozpocząć terapię, wymagana jest pisemna, świadoma zgoda pacjenta – w przypadku osoby niepełnoletniej taką zgodę podpisują jego rodzice bądź opiekunowie prawni. Z leczenia wykluczone są osoby, które z przyczyn psychospołecznych nie dają gwarancji współpracy. Pacjent może wybrać dowolny ośrodek referencyjny na terenie kraju, a także dokonywać jego zmiany w trakcie trwania terapii. Docelowo pacjenci są leczeni ARV ambulatoryjnie, jednak gdy istnieją wskazania do hospitalizacji, okresowo obejmuje się ich leczeniem w warunkach szpitalnych [19]. Zarejestrowane w Polsce leki antyretrowirusowe przedstawia **tabela 1**.

Ponadto zarejestrowano też szereg preparatów złożonych, składających się z dwóch NRTI, dwóch NRTI i jednego NNRTI czy dwóch NRTI i jednego II. Obecnie według schematu „all in one” dostępne na rynku są [20]:

- EFV + FTC + TDF (600 mg + 200 mg + 245 mg) Atripla®
- FTC + RPV + TDF (200 mg + 25 mg + 214 mg) Eviplera®
- EVG + COBI + FTC + TDF (150 mg + 150 mg + 200 mg + 245 mg) Stribild®

- ABC + DTG + 3TC (600 mg + 50 mg + 300 mg) Triumeq®

Zaobserwowano, że leczenie antyretrowirusowe jest najskuteczniejsze, gdy pacjent przyjmuje przynajmniej 95% wymaganych dawek cART [21]. W szeregu badań wykazano, że schematy jednotabletkowe pozwalają osiągnąć znacznie wyższy poziom adherencji, a także przyczyniają się do poprawy kondycji psychicznej pacjenta – redukują uczucia negatywne i zwiększają poziom doświadczania emocji pozytywnych [22, 23]. Mimo że stosowanie terapii jednotabletkowej znacznie upraszcza terapię, schemat nie jest pozbawiony ograniczeń. Nie można modyfikować składowych dawek leku złożonego czy dostosować takiego leczenia do specyficznych sytuacji klinicznych pacjenta (towarzyszące choroby wątroby, gruźlica) [3].

Zgodnie z założeniami obowiązującej edycji Programu na lata 2017–2021, na terapię ARV wraz z diagnostyką specjalistyczną przeznaczają się średnio 3200 złotych (zł) miesięcznie na jednego pacjenta (3100 zł – koszt leków, 100 zł – koszt testów diagnostycznych) [18]. Na dzień 2 października 2017 r. terapia ARV objęła ok. 10 273 pacjentów, w tym 110 dzieci [24].

W ramach umowy z Centralnym Zarządem Służby Więziennej, leczeniem ARV obejmuje się także pacjentów odbywających karę pozbawienia wolności, przebywających w zakładach penitencjarnych [18].

Spośród krajów Europy Centralnej i Wschodniej Polska ma jedną z lepszych sytuacji epidemiologicznych HIV/AIDS – skuteczność leczenia sięga 93%, a włączanie terapii odbywa się sprawnie i zgodnie z wytycznymi, przy zachowaniu ciągłości w finansowaniu opieki zdrowotnej i dostawie leków [25].

Wybrane aspekty leczenia antyretrowirusowego na świecie

Brazylia jest jednym z 15 krajów, w których żyje 75% globalnej liczby osób zakażonych HIV. Epidemia HIV i AIDS w Brazylii jest klasyfikowana jako stabilna na szczeblu narodowym, a wskaźnik prevalencji wynosi 0,6%. Leczenie obejmuje ok. 60% osób wymagających terapii ARV, a nieleczeni to

Tabela 1. Leki ARV zarejestrowane w Polsce.

Opracowanie na podstawie [20]

Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)	abakawir (ABC) emtricytyna (FTC) lamiwudyna (3TC) tenofovir (TDF) azydotymidyna (AZT) alafenamid tenofoviru (TAF)
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)	efawirenz (EFV) etrawiryna (ETV) newirapina (NVP) rilpiwiryna (RPV)
Inhibitory proteazy (PI)	atazanawir (ATV) darunawir (DRV) fosamprenawir (FVP) indynawir (IDV) lopinawir (LPV/r) nelfinawir (NFV) rytonawir (RTV) sakwinawir (SQV) typranawir (TPV)
Inhibitory fuzji (FI)	enfuvirtyd (ENF)
Inhibitory integrazy (II)	raltegrawir (RAL) elwitegrawir (EVG) dolutegrawir (DTG)
Inhibitory koreceptora CCR-5	marawirok (MVC)*

* Marawirok nie jest zarejestrowany do rozpoczynania leczenia w Europie.

głównie więźniowie oraz osoby, które nie chcą się leczyć. Bezpłatne leki przeciwretrowirusowe (ARV) dostępne są dla wszystkich Brazylijczyków żyjących z HIV. Brazylia rozpoczęła produkcję leków generycznych w latach 90. XX w. i obecnie, po złamaniu patentów, produkuje 11 z 20 ARV stosowanych w leczeniu HIV i AIDS [26].

W **Hiszpanii** leki antyretrowirusowe są dostarczane przez apteki szpitalne i dostępne bezpłatnie, wyłącznie w szpitalach. Na poziomie centralnym ustalone są maksymalne ceny za każdy lek, jednak w obrębie regionów czy w szpitalach mogą występować inne sposoby zaopatrzenia w leki czy dodatkowe upusty [27].

Na **Malcie** leczenie HAART dostępne jest bezpłatnie dla wszystkich pacjentów. Wdrożenie terapii zaleca się u chorych z liczbą komórek CD4+ poniżej 350/mm³ krwi obwodowej czy w przypadku wystąpienia chorób objawowych. Terapia obejmuje podanie nawet do 14 leków dziennie, a nowoczesne leczenie jednotabletkowe nie jest jeszcze dostępne

Tabela 2. Schematy lekowe, zalecane w profilaktyce poekspozycyjnej HIV. Na podstawie [36]

Schemat	NRTI	PI/II	Dodatkowe uwagi
Podstawowy	TDF/FTC	RAL	w przypadku ekspozycji seksualnych – preferuje się schemat z TDF/FTC. Schemat z RAL jest preferowany głównie w przypadku interakcji ze stosowanymi przez eksponowanego lekami i w przypadku przeciwwskazań do LPV/r
	AZT/3TC	lub LPV/r	
	3TC+TDF	lub DRV/r	
Alternatywny	gdy potwierdzono (lub przypuszcza się) lekooporność HIV u źródła zakażenia bądź u osoby narażonej występują przeciwwskazania do stosowania ww. leków – należy zastosować alternatywny schemat z wykorzystaniem innych leków cART; przeciwwskazane są: EFV u kobiet w wieku rozrodczym, NVP, ABC, ddC, połączenia ddl+d4T		

[28]. Rząd maltański zapowiedział jednak udostępnienie schematu „all-in-one” w 2018 r.

Wielka Brytania zbliża się do osiągnięcia celu *United Nations Program on HIV/AIDS* (UNAIDS) 2020: 90/90/90, osiągając dwa z wyznaczonych celów składowych. 87% zarażonych jest świadomych swojego statusu serologicznego, z czego 96% otrzymuje leczenie ARV, a 94% leczonych osiągnęło supresję wirusologiczną [29].

W **Rosji** prewalencja HIV sięga nawet 1% i jest najwyższa w regionie Europy Wschodniej i Azji Centralnej. Brakuje programów redukcji szkód wśród osób stosujących narkotyki w iniekcjach dożylnych (np. substytucji metadonem), co skutkuje wzrostem liczby zakażeń HIV. W styczniu 2016 r. zarejestrowano tu milionowy przypadek wykrycia HIV. Program leczenia antyretrowirusowego obejmuje jedynie ok. 37% dorosłych osób ze wskazaniami do rozpoczęcia leczenia (dane z 2015 r.) [25, 30].

Ukraina jest na drugim miejscu pod względem częstości występowania przypadków HIV w obszarze Europy Wschodniej i Azji Centralnej. Epidemia jest ściśle związana z zażywaniem narkotyków drogą dożylną. W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby osób poddanych terapii antyretrowirusowej, w 2016 r. na Ukrainie otrzymało ją 37% ludzi zakażonych HIV [31].

W **Serbii** cART jest ograniczona, niektóre opcje terapeutyczne (nowoczesne inhibitory proteazy oraz integrazy) są dostępne wyłącznie dla pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia innymi schematami. Darunawir wzmocniony rytonawirem jest dostępny w ramach „litościwego użycia” (*compassionate treatment*) dla niewielkiej grupy pacjentów [32].

Kiedy zacząć leczenie?

Dotychczas panowały różne poglądy na temat optymalnego czasu wdrażania terapii: od podejścia *Hit hard, hit now* do oczekiwania na spadek liczby limfocytów T CD4+ bądź wystąpienia symptomów spadku odporności [33–35]. Badanie START (*Strategic Timing of Antiretroviral Therapy*) dowiodło, że korzyści zdrowotne przynosi włączenie leczenia natychmiast po wykryciu infekcji, w okresie bezobjawowym i przy wysokiej liczbie CD4+ (powyżej 500 kom./mm³) [33]. Od 2015 r. zmieniły się zatem zalecenia dotyczące leczenia zakażenia HIV – obecnie w Polsce leki podaje się możliwie niezwłocznie, niezależnie od liczby CD4+, zgodnie z wytycznymi europejskimi [34].

Profilaktyka poekspozycyjna

Terapię ARV prowadzi się także w celach profilaktycznych, gdy wystąpiło narażenie na wirusa

HIV. Zgodnie z zaleceniami PTN AIDS 2017, należy ją rozpocząć w ciągu 48 godzin, a w wypadku ekspozycji wysokiego ryzyka nawet do 72 godzin od zdarzenia. W przypadku gdy ekspozycja wystąpiła w związku z wykonywaniem pracy, koszty takiej profilaktyki ponosi pracodawca. W sytuacji, kiedy narażenie nastąpiło w okolicznościach pozazawodowych wypadkowych (np. przemoc seksualna, zakłucie igłą nieznanego pochodzenia, pobicie i kontakt z materiałem potencjalnie zakaźnym), koszty leków finansowane są przez Ministerstwo Zdrowia. Terapia w ramach profilaktyki poekspozycyjnej jest prowadzona przez maksymalnie 4 tygodnie. Nie zarejestrowano dotąd żadnego przypadku zakażenia HIV po wdrożonej profilaktyce ARV związanej z zawodową czy pozazawodową wypadkową ekspozycją na wirusa HIV [18, 36, 37].

Schematy lekowe, zalecane w profilaktyce poekspozycyjnej na wirusa HIV przedstawia **tabela 2**.

W przypadku noworodków narażonych na transmisję wertykalną wirusa HIV podanie leków powinno się rozpocząć w ciągu 4 godzin po porodzie, nie później niż po 48 godzinach od narodzin. Liczba leków zależy od skuteczności ART u matki oraz ewentualnych współwystępujących czynników ryzyka. Karmienie piersią przez kobietę zakażoną HIV jest przeciwwskazane – mleko matki jest materiałem zakaźnym i należy farmakologicznie hamować laktację [38].

Podsumowanie

W ostatnich latach wzrasta poziom finansowania programu „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”. W 2016 r. leczeniem opłacanym z budżetu Ministerstwa Zdrowia objęto 9537 pacjentów (w tym 111 dzieci), przeznaczając na ten cel 437 170 634,74 zł. Nowoczesna terapia ARV pozwoliła na zmniejszenie przypadków działań niepożądanych, przez co osiągnięto redukcję kosztów opieki zdrowotnej związanych ze skutkami ubocznymi terapii [18]. W Polsce wdrożono program KAOS (Kompleksowa Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna) dla pacjentów leczonych antyretrowirusowo, finansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia i realizowany w wybranych ośrodkach wysokospecjalistycznych. System obejmuje pacjentów rozszerzoną opieką, istotną z punktu widzenia terapii antyretrowirusowej czy samego zakażenia HIV, a więc: diagnostyką powikłań terapii ARV (w tym osteoporozy) czy opieką ginekologiczną i wenerologiczną [25].

Zarówno z danych klinicznych, jak i dostępnego piśmiennictwa wynika, że dostępność do diagnostyki HIV oraz samej terapii antyretrowirusowej w Polsce jest realizowana na poziomie porównywalnym do osiąganego przez najwyżej rozwinięte

kraje Europy. Pojawiły się natomiast zastrzeżenia do działań profilaktycznych – kontrola Najwyższej Izby Kontroli (NIK) dotycząca realizacji Programu w latach 2012–2013 wskazała, że jest to obszar niedofinansowany. Ponad 98% środków programu przeznaczono na leczenie zdiagnozowanych przypadków. Mimo stwierdzonych nieprawidłowości, wsparcie i opieka zdrowotna dla osób zakażonych HIV i chorych na AIDS zostały ocenione pozytywnie [39]. W poprzedniej części artykułu omówiono domowe testy na HIV pod kątem potencjalnego uzupełnienia istniejących działań profilaktycznych, należy jednak pamiętać, że w przypadku zakażenia HIV profilaktyką można mianować również leczenie, gdyż pacjent stosujący terapię antyretrowirusową jest mniej zakaźny [25]. Mimo wszystko warto zwrócić uwagę na szacunki Krajowego Centrum ds. AIDS, zgodnie z którymi każda złotówka wydana na zapobieganie, pozwala zaoszczędzić 2,62 zł w wydatkach na leczenie [39].

Krajowe Centrum ds. AIDS realizuje zadania z zakresu zapobiegania i zwalczania HIV/AIDS m.in. przez realizację kampanii skierowanych do poszczególnych grup społecznych. 17 listopada 2017 r. ruszyła kampania edukacyjna „Mam czas rozmawiać”, promująca międzypokoleniowe rozmowy na temat zagrożenia HIV i AIDS czy innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową. W jej ramach emitowane są spoty w komunikacji miejskiej, telewizji, placówkach medycznych czy na uczelniach. Pojawiają się też plakaty i banery internetowe.

Dzięki nadzwyczajnemu postępowi, jakiego dokonała medycyna ostatnich dziesięcioleci, udało się sprawić, by AIDS przestało być rozumiane jako wyrok śmierci, a zaczęło być traktowane w kontekście choroby przewlekłej. Przez lata zmienił się schemat leczenia, rozmiar i liczba przyjmowanych tabletek, a także częstotliwość ich podawania – niekiedy ograniczona nawet do jednej tabletki na dobę. Największym problemem osób zakażonych są przejawy dyskryminacji, nawet ze strony pracowników medycznych. W 2015 r. ruszyła kampania „Hivokryzja. Wyleczmy się”, której celem jest „wyleczenie ludzi z hipokryzji wobec osób zakażonych wirusem HIV” [40]. Efektywne działania edukacyjne w zakresie profilaktyki, leczenia i diagnostyki nie tylko zapobiegają nowym zachorowaniom, ale też zmniejszą stygmatyzację osób żyjących z HIV.

Otrzymano: 2018.01.10 · Zaakceptowano: 2018.02.13

Piśmiennictwo

1. Szetela B., Łapiński L., Zalewska M.: Zasady testowania w kierunku zakażenia HIV – zalecenia. W: Horban A., Podlasin R., Cholewińska G., Wiercińska-Drapała A., Knysz B., Inglot M., Szymczak A., Bociąga-Jasik M., Jabłonowska E. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2017. Warszawa – Wrocław: Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, 2017: 10–21.
2. Szata W.: Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce w latach 1985–1992. Alkoholizm i Narkomania, Wydanie Specjalne – Zagrożenia AIDS. 1993, 3: 89–101.
3. Rozpłochowski B., Mozer-Lisewska I.: Nowoczesna terapia jednorodkowa u pacjentów zakażonych HIV. Forum Zakażeń. 2014, 5(4): 247–251.
4. Mikula T., Dąbrowska M., Stańczak W., Wiercińska-Drapała A.: Terapia jednorodkowa u pacjentów zakażonych HIV. Forum Zakażeń. 2012, 3(4): 195–199.
5. Korzeniewska-Rybicka I.: Zydowudyna, czyli azidotymidyna – nadzieja, że nie taki HIV straszny. Medical Tribune. 2015, 3: 78–79.
6. Fischl M.A., Richman D.D., Grieco M.H., Gottlieb M.S., Volberding P.A., Laskin O.L., Leedom J.M., Groopman J.E., Mildvan D., Schooley R.T., Jackson G.G., Durack D.T., Phil D., King D.: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double blind, placebo-controlled trial. The New England Journal of Medicine. 1987, 317(4): 185–191.
7. Maj S. Polekowe powikłania hematologiczne. Postępy Nauk Medycznych. 2000, 4: 17–28.
8. Richman D.D., Fischl M.A., Grieco M.H., Gottlieb M.S., Volberding P.A., Laskin O.L., Leedom J.M. i wsp.: The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. The New England Journal of Medicine. 1987, 317(4): 192–197.
9. Broder S.: The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. Antiviral Research. 2010, 85(1): 1–18.
10. Delta Coordinating Committee.: Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Lancet. 1996, 348(9023): 283–291. Erratum in Lancet 1996, 348(9030):834.
11. Hammer S.M., Katzenstein D.A., Hughes M.D., Gundacker H., Schooley R.T. i wsp.: A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. The New England Journal of Medicine. 1996, 335(15): 1081–1090.
12. Conti S., Farchi G., Prati S.: AIDS as a leading cause of death among young adults in Italy. European Journal of Epidemiology 1994, 10(6): 669–673.
13. Carey M.P., Vanable P.A.: AIDS/HIV. W: Nezu A.M., Nezu C.M., Geller P.A.: Handbook of Psychology. Volume 9: Health Psychology. New York: Wiley, 2003, 219–244.
14. Bociąga-Jasik M., Kalinowska-Nowak A., Garlicki A.: Współczesna terapia antyretrowirusowa – kryteria racjonalnego wyboru nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTIs). Forum Zakażeń 2015, 6(1): 59–63.
15. UNAIDS: A legacy to build on. W: UNAIDS, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS: How AIDS changed everything. Geneva, Switzerland: UNAIDS, 2015: 30–48. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/MDG6Report_en.pdf (stan z 21.11.2017).
16. Index Mundi, Poland HIV/AIDS – adult prevalence rate, 2014. http://www.indexmundi.com/poland/hiv_aids_adult_prevalence_rate.html (stan z 21.11.2017).
17. Rosińska M., Niedźwiedzka – Stadnik M., Szmulik K.: Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce w 2017 roku. Zakład Epidemiologii, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, Państwowy Zakład Higieny. http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv_aids/index.htm (stan z 21.11.2017).
18. Zawada B.: Program polityki zdrowotnej Ministerstwa Zdrowia pn: „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”. W: Horban A., Podlasin R., Cholewińska G., Wiercińska – Drapała A., Knysz B., Inglot M., Szymczak A., Bociąga-Jasik M., Jabłonowska E. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2017. Warszawa – Wrocław: Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, 2017: 456–462.
19. Opis programu. Program polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017–2021. Warszawa: Ministerstwo Zdrowia, 2016, 47–79. [<http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2013/12/nowy-program-arv-2017-2021-zakcept-poprawki-poprawki-mz-bz-zespol-bez-komentarzy-z-podmitem.pdf>] (stan z 21.11.2017).
20. Pulik P., Horban A.: Klasy leków antyretrowirusowych. Rozpoczęcie leczenia antyretrowirusowego i działania niepożądane leków. W: Horban A., Podlasin R., Cholewińska G., Wiercińska – Drapała A., Knysz B., Inglot M., Szymczak A., Bociąga-Jasik M., Jabłonowska E. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2017. Warszawa – Wrocław: Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, 2017: 60–68.

21. Paterson D.L., Swindells S., Mohr J., Brester M., Vergis E.N., Squier C., Wagener M.M., Singh N.: Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine* 2000, 133(1): 21–30.
22. Airolidi M., Zaccarelli M., Bisi L., Bini T., Antinori A., Mussini C., Bai F., Orofino G., Sighinolfi L., Gori A., Suter F., Maggiolo F.: One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence*. 2010, 4: 115–125.
23. Wójcik K., Piekarska A., Jabłonowska E.: Adherencja do terapii przeciwwirusowej wśród pacjentów zakażonych HIV lub HBV. *Przegląd Epidemiologiczny* 2016, 70(1): 115–118.
24. Krajowe Centrum ds. AIDS. HIV/AIDS: Podstawowe informacje. https://aids.gov.pl/hiv_aids/450/ (stan z 21.11.2017).
25. Zdefiniowanie problemu, określenie potrzeby. Program polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017–2021. Warszawa: Ministerstwo Zdrowia, 2016: 11–32.
26. Avert: HIV and AIDS in Brazil. <https://www.avert.org/professionals/hiv-around-world/latin-america/brazil> (stan z 21.11.2017).
27. Llibre-Codina J.M., Andreu-Crespo A., Cardona-Peitz G., Sala-Piñol F., Clotet-Sala B., Bonafont-Pujol X.: Hidden costs of HIV treatment in Spain: inefficiency of the antiretroviral drug packaging. *Journal of the International AIDS Society*. 2014, 17(Suppl 3): 19609. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.7448/IAS.17.4.19609/abstract> (stan z 21.11.2017).
28. Dingli A.: HIV in Malta – a snapshot. <https://lovinmalta.com/lifestyle/health/hiv-in-malta-a-snapshot> (stan z 21.11.2017).
29. Avert: HIV and AIDS in the United Kingdom. https://www.avert.org/professionals/hiv-around-world/western-central-europe-north-america/uk#footnote52_ui4zieq (stan z 21.11.2017).
30. Avert: HIV and AIDS in Russia. <https://www.avert.org/professionals/hiv-around-world/eastern-europe-central-asia/russia> (stan z 21.11.2017).
31. Avert: HIV and AIDS in Ukraine. <https://www.avert.org/professionals/hiv-around-world/eastern-europe-central-asia/ukraine> (stan z 21.11.2017).
32. Dragovic G., Smith C.J., Jevtovic D., Dimitrijevic B., Kusic J., Youle M., Johnson M.A.: Choice of first-line antiretroviral therapy regimen and treatment outcomes for HIV in a middle income compared to a high income country: a cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2016, 16: 106. <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1443-0> (stan z 21.11.2017).
33. INSIGHT START Study Group, Lundgren J.D., Babiker A.G., Gordin F. i wsp.: Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *New England Journal of Medicine*. 2015, 373(9): 795–807.
34. Janczarek M.L., Grzeszczuk A.: Testowanie w kierunku HIV w Polsce. *Wiadomości Lekarskie* 2017, 70(2): 395–398.
35. Kozłowski P., Grzeszczuk A., Flisiak R.: The justification for the early introduction of antiretroviral therapy in patients living with HIV. *Przegląd Epidemiologiczny* 2014, 68(1): 5–9.
36. Rymer W., Beniowski M., Mularska E.: Profilaktyka poekspozycyjna po narażeniu na zakażenie HIV, HBV, HCV. W: Horban A., Podlasin R., Cholewińska G., Wiercińska – Drapała A., Knysz B., Ingłot M., Szymczak A., Bociąga – Jasik M., Jabłonowska E. *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2017*. Warszawa – Wrocław: Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, 2017: 38–44.
37. Uzasadnienie. Program polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017–2021. Warszawa: Ministerstwo Zdrowia, 2016: 33–46.
38. Jankowska M., Lemańska M.: Profilaktyka transmisji wertykalnej HIV u ciężarnej. W: Horban A., Podlasin R., Cholewińska G., Wiercińska – Drapała A., Knysz B., Ingłot M., Szymczak A., Bociąga – Jasik M., Jabłonowska E. *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2017*. Warszawa – Wrocław: Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, 2017: 48–54.
39. Najwyższa Izba Kontroli. Informacja o wynikach kontroli: Realizacja krajowego programu zapobiegania zakażeniom HIV i zwalczania AIDS w latach 2012–2013. Nr ewid. 10/2015/P/14/076/LKA. <https://www.nik.gov.pl/plik/id,8675,vp,10792.pdf> (stan z 21.11.17).
40. O kampanii. Hivokryzja. Wyleczmy się. <http://hivokryzja.pl/> (stan z 21.11.17).