

## FAKTORI RIZIKA ZA OBOLEVANJE OPIJATSKIH ZAVISNIKA OD HEPATITISA C

Goran Vasić<sup>1</sup>, Goran Mihajlović<sup>2</sup>, Milosav Rafajlović<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Psihijatrijska služba, Zdravstveni centar, Valjevo

<sup>2</sup>Klinika za psihijatriju, Medicinski fakultet u Kragujevcu i Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

### RISK FACTORS FOR MORBIDITY OF HEPATITIS C IN OPIATE ADDICTS

Goran Vasic<sup>1</sup>, Goran Mihajlovic<sup>2</sup>, Milosav Rafajlovic<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Psychiatry Service, Health Centre, Valjevo, Serbia

<sup>2</sup>Psychiatry Clinic, Medical Faculty and Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

#### SAŽETAK

*Cilj.* Cilj rada jeste prezentacija rezultata serološkog ispitivanja na HCV kod opijatskih zavisnika na metadonskom programu.

*Metod.* Serološko testiranje ispitanika koji su na tretmanu u Metadonskom centru Psihijatrijske službe Zdravstvenog centra u Valjevu bilo je sprovedeno u periodu od 1. jula 2008. do 30. juna 2010. godine. Za potrebe ove studije korišćen je odgovarajući upitnik („Pompidou“ upitnik), dizajniran za istraživanja zavisnosti od psihoaktivnih supstanci. Ispitanici su podeljeni u dve grupe u zavisnosti od načina uzimanja opijata. Sprovedeno je poređenje, u odnosu na serološki status i druge prediktore, sa unutargrupnom analizom za intravenske zavisnike. Za statističku obradu podataka korišćen je metod deskriptivne analize i testiranja hipoteze, sa verovatnoćom od  $p < 0,05$ .

*Rezultati.* Serološko ispitivanje je urađeno kod 72 ispitanika muškog pola. Ispitanici su podeljeni na dve grupe: grupa A – intravenski zavisnici (58 osoba) i grupa B – zavisnici koji opijate nisu uzimali intravenski (14 pacijenata). Iz grupe A kod ukupno 37 ispitanika (63,79%) dijagnostikovano je pozitivan nalaz na HCV, a u grupi B kod 4 ispitanika (28,57%) pronađen je HCV, što je bila statistički značajna razlika ( $\chi^2 = 4,36$ ;  $p = 0,037$ ). Unutargrupna analiza kod intravenskih zavisnika pokazala je značajnu povezanost HCV serološkog statusa i sledećeg: najviši stepen obrazovanja ( $\chi^2 = 7,59$ ;  $p = 0,023$ ), korišćenje zajedničkog pribora ( $\chi^2 = 5,35$ ;  $p = 0,020$ ) i trajanje intravenskog uzimanja ( $\chi^2 = 4,25$ ;  $p = 0,039$ ).

*Zaključak.* Intravensko uzimanje opijata znatno utiče na HCV infekciju, pri čemu neki bihevioralni i sociodemografski faktori povećavaju taj rizik.

**Ključne reči:** hepatitis C; oboljenja povezana sa opioidima; faktori rizika.

#### UVOD

Istraživanja pokazuju da je intravensko korišćenje psihoaktivnih supstanci (PAS), ključno u širenju infekcije hepatitisa C (HCV) u svetu. Smatra se da je ova bolest četiri puta više zastupljena od HIV infekcije, i da je obolelo preko 5 miliona Amerikanaca i oko 170 miliona ljudi u svetu. U razvijenim zemljama najveći broj obolelih

#### ABSTRACT

*Objective.* The aim of this paper is to present the results of serological testing for HCV infection in opiate addicts on methadone maintenance treatment.

*Method.* Serological testing of subjects who were on treatment at Methadone Center, Psychiatry Service of Health Centre in Valjevo was performed between 01/07/2008 and 30/06/2010. For the purpose of this study we used the appropriate questionnaire (Pompidou questionnaire), designed for psychoactive substance abuse researches. The subjects were divided into two groups according to the way opiates were taken. Comparison was made, according to serological status and other predictors, with subgroup analysis for intravenous abusers. Descriptive analysis and hypothesis testing were used for statistical calculations, with a probability of  $p < 0.05$ .

*Results.* Serological testing was performed on 72 male subjects. The subjects were divided as follows: 58 people in Group A (intravenous addicts) and 14 patients in Group B (addicts who had not been taking opiates intravenously). The total of 37 subjects from Group A (63.79%) were diagnosed with positive finding of HCV, whereas the HCV was found in 4 subjects (28.57%) from Group B, which was a statistically significant difference ( $\chi^2=4.36$ ,  $p=0.037<0.05$ ). Subgroup analysis of intravenous addicts showed significant relationships between HCV serological status and the following: the highest degree of education ( $\chi^2=7.59$ ;  $p=0.023<0.05$ ), use of common equipment ( $\chi^2=5.35$ ;  $p=0.020<0.05$ ) and duration of intravenous consumption ( $\chi^2=4.25$ ;  $p=0.039$ ).

*Conclusion.* Intravenous consumption of opiates shows significant association with HCV infection while some behavioral and socio-demographic factors increase the risk.

**Key words:** hepatitis C; opioid-related disorders; risk factors.

od HCV regrutuje se iz grupa intravenskih zavisnika (1). Tri od četiri osobe obolele od HCV su intravenski zavisnici (2), pri čemu ostali putevi prenosa infekcije uključuju transmisiju preko zaražene krvi i terapijskih produkata, seksualnim putem, ili vertikalnu transmisiju (sa majke na dete). Rizik od pojave HCV infekcije kod

intravenskih zavisnika se povećava ukoliko je duži vek konzumiranja PAS (3). Intranazalna (ušmrkavanje) i oralna administracija PAS takođe su mogući putevi prenosa HCV, pri čemu se smatra da se zaražene partikule krvi mogu preneti putem razmene pribora za ovaj vid konzumiranja (4).

HCV je glavni uzrok hroničnih oboljenja jetre. Smatra se da će se u periodu od 10 do 20 godina kod 20–50% obolelih razviti ciroza jetre. Kod 5–10% obolelih od HCV najverovatnije će se razviti maligno oboljenje jetre (hepatocelularni karcinom), a očekuje se da će se u narednom periodu povećati broj smrtnih slučajeva koji su u povezani sa HCV (5).

Veliki broj projekata koji su realizovani ciljano je omogućavao intravenskim korisnicima da koriste sterilan pribor za aplikaciju i smanje rizično ponašanje, što je nesumnjivo doprinelo smanjenju transmisije virusnih bolesti (6). Supstitucionim, metadonskim program održavanja koji se koristi u tretmanu opijatskih zavisnika, ima dokazanu efikasnost u smanjenju rizika prenosa infektivnih bolesti među klijentima, korekcijom rizičnog ponašanja intravenskih zavisnika (7).

Cilj rada jeste prezentacija rezultata serološkog ispitivanja opijatskih zavisnika na metadonskom supstitucionom programu i faktora rizika koji utiču na obolevanje od HCV infekcije.

## BOLESNICI I METODE

Zbog svog rizičnog ponašanja koje se odnosi na upotrebu zajedničkog nesterilnog pribora za intravensku aplikaciju opijata, sklonosti ka menjanju partnera u okviru svojih grupa u sklopu neodgovornog „životnog stila“, kod zavisnika se evidentira visoka učestalost virusnih infekcija (8–10). Zbog takvog trenda se i primenjuju različiti programi za smanjenje štetnih posledica zloupotrebe PAS.

Naše istraživanje obuhvata serološko ispitivanje na HCV opijatskih zavisnika koji su na tretmanu u Metadonskom centru Psihijatrijske službe Zdravstvenog centra u Valjevu u periodu od 1.jula 2008. do 30. juna 2010. godine. Osim toga određene su njihove sociodemografske karakteristike, kao i faktori koji su povezani sa zloupotrebom PAS. Za ispitivanje je korišćen upitnik sa osnovnim podacima o zavisnicima u programu lečenja („Pompidou“ upitnik), koji se koristi u mnogim evropskim zemljama s ciljem da se utvrdi: rasprostranjenost zloupotrebe PAS, modalitet njihovog korišćenja i prateće štetne posledice. Serološko ispitivanje je urađeno kod 72 ispitanika muškog pola. Testirani ispitanici podeljeni su na dve grupe u odnosu na način uzimanja opijata (grupa A – intravenski zavisnici i grupa B – zavisnici koji opijate nisu uzimali intravenski). Urađena je komparacija ove dve grupe u odnosu na sociodemografske karakteristike i trajanje uzimanja primarne PAS. Potom je

u okviru grupe intravenskih zavisnika (grupa A) urađeno poređenje u odnosu na serološko testiranje i rizično ponašanje ispitanika, kao i povezanost seroprevalence sa njihovim sociodemografskim obeležjima. Za statističku obradu podataka korišćen je programski paket SPSS 13.0 for Windows.

## REZULTATI

U grupi A (intravenski zavisnici) bilo je 58 ispitanika, a u grupi B (zavisnici koji opijate nisu uzimali intravenski) 14 ispitanika. U proseku ispitanici iz A grupe su bili 2 godine mlađi u odnosu na ispitanike iz grupe B, ali nema statistički značajne razlike ( $t = 0,880$ ;  $p = 0,382$ ). Ispitanici iz grupe A su prosečno kraće uzimali primarnu PAS, pri čemu nema statistički značajne razlike ( $t = 0,820$ ;  $p = 0,415$ ). Kao tri najuticajnijih faktora, koji su uslovlili uzimanje PAS, ispitanici iz grupe A navode: uticaj vršnjaka ili partnera, znatiželju i neznanje o štetnim posledicama. Ispitanici iz grupe B navode sledeće faktore: uticaj vršnjaka ili partnera, znatiželju i psihološke probleme. Ispitanici su navodili tri faktora za koje smatraju da su bili presudni za početak uzimanja PAS (tabela 1).

Tabela 1. – Tri najuticajnijih faktora za uzimanje PAS

Faktori za uzimanje PAS	Grupe ispitanika	
	A	B
Želja za samopotvrđivanjem	11 (6,3)	3 (7,1)
Uticaj vršnjaka ili partnera	39 (22,4)	11 (26,2)
Problemi u porodici	9 (5,2)	5 (11,9)
Psihološki problemi	16 (9,2)	6 (14,3)
Dosada	13 (7,5)	5 (11,9)
Znatiželja	35 (20,1)	6 (14,3)
Zabava	21 (12,1)	2 (4,8)
Neznanje o štetnim posledicama	30 (17,2)	4 (9,5)

\*U zagradi je prikazana procentualna zastupljenost

Od 72 testirana ispitanika, 41 (56,94%) ispitanik bio je pozitivan na HCV. Iz grupe A kod 37 ispitanika (63,79%) dijagnostikovano je pozitivno nalaz na HCV, a u grupi B kod 4 ispitanika (28,57%), što je statistički značajna razlika ( $\chi^2 = 4,36$ ,  $p = 0,037$ ). Pri tome, intravenski zavisnici imaju 4,4 puta veću verovatnoću da obole nego zavisnici koji nisu uzimali opijate intravenski (OR = 4,4).

Analizom uticaja varijabli intravenskih zavisnika na serološki status dobijeni su sledeći pokazatelji: isti broj intravenskih zavisnika nalazi se u grupi mlađoj ili starijoj od 30 godina, pri čemu je u grupi ispitanika mlađoj od 30 godina 19 ispitanika (65,51%) pozitivno na testiranju. Od 37 ispitanika koji su stari klijenti 25 ispitanika (67,57%) je seropozitivno, a od 21 ispitanika koji su novi klijenti njih 12 (57,14%) je seropozitivno. U odnosu na najviši stepen obrazovanja seropozitivno je svih 10 ispitanika koji se školovali manje od 8 godina, 26 ispitanika (57,78%) od 45

ispitanika sa završenom srednjom školom i jedan ispitanik (33,33%) sa završenom visokom školom pozitivan je na HCV. Od 23 ispitanika, koji materijalnu situaciju primarne porodice ocenjuju kao prosečnu, njih 13 (56,52%) pozitivno je na HCV, kao i 24 ispitanika (68,57%) od 35 ispitanika koji materijalnu situaciju ocenjuju kao ispodprosečnu. Najveći broj intravenskih ispitanika je nezaposlen. Od njih 40 seropozitivno je 25 (62,50%) ispitanika. Neoženjeno je 38 intravenskih ispitanika, u braku 13, a rastavljeno njih 7. Od neoženjenih njih seropozitivno je 25 (64,10%), od rastavljenih 6 (85,71%), a od onih u braku pozitivno na HCV je 6 ispitanika (46,15%). Najveći procenat seropozitivnih ispitanika (73,68%) registruje se u grupi ispitanika čiji su roditelji saznali za probleme zloupotrebe posle 2–3 godine. Od 50

ispitanika koji intravenski konzumiraju opijate duže od 1 godine 35 (70%) ispitanika je pozitivno, a od 31 ispitanika koji je koristio zajednički pribor 24 (77,41) ima pozitivan serološki nalaz. U odnosu na evidentirane varijable statistički značajna razlika se pokazuje kod poređenja u odnosu na najviši stepen obrazovanja ispitanika ( $\chi^2 = 7,59$ ;  $p = 0,023 < 0,05$ ), trajanje intravenskog uzimanja ( $\chi^2 = 4,25$ ;  $p = 0,039 < 0,05$ ) i korišćenje zajedničkog pribora ( $\chi^2 = 5,35$ ;  $p = 0,020 < 0,05$ ) (tabela 2).

## DISKUSIJA

Zloupotreba opijata povezana je sa rizičnim ponašanjem koje dovodi do širenja infektivnih bolesti kao što je hepatitis C, posebno kod intravenskih zavisnika, pri

Tabela 2. – Povezanost seroprevalence HCV sa karakteristikama intravenskih zavisnika

Varijable	n	HCV+	$\chi^2$	p
Godine zavisnika:				
a) $\leq 30$	29	19 (65,51)	0,07	0,78
b) $>30$	29	18 (62,06)		
Tip zavisnika:				
a) stari klijent	37	25 (67,57)	0,26	0,610
b) novi klijent	21	12 (57,14)		
Najviši stepen obrazovanja ispitanika /broj godina/:				
a) $\leq 8$	10	10 (100,00)	7,59	0,023
b) 9–12	45	26 (57,78)		
c) 13–16	3	1 (33,33)		
Materijalna situacija primarne porodice:				
a) prosečna	23	13 (56,52)	0,87	0,350
b) ispodprosečna	35	24 (68,57)		
Radni status ispitanika:				
a) redovan posao	9	6 (66,67)	0,09	0,954
b) nezaposlen	40	25 (62,50)		
c) povremeni posao	9	6 (66,67)		
Bračni status ispitanika:				
a) u braku	13	6 (46,15)	3,27	0,195
b) neoženjen	38	25 (64,10)		
c) rastavljen	7	6 (85,71)		
Nakon koliko godina su roditelji saznali:				
a) nakon 1. godine	23	14 (60,87)	1,28	0,526
b) nakon 2–3 godine	19	14 (73,68)		
c) nakon 4 i više godina	16	9 (56,25)		
Trajanje intravenskog uzimanja:				
a) $\leq 1$	8	2 (25,00)	4,25	0,039
b) $>1$	50	35 (70,00)		
Korišćenje zajedničkog pribora:				
a) da	31	24 (77,41)	5,35	0,020
b) ne	27	13 (48,15)		

\*U zagradi je prikazana procentualna zastupljenost

čemu su mnogobrojna istraživanja pokazala da je 50–90% ovih konzumenata seropozitivno (11–14). U našem istraživanju u grupi intravenskih zavisnika 63,79% ispitanika je pozitivno na HCV, pri čemu je verovatnoća za obolevanje 4,4 puta veća nego kod ispitanika koji opijate nisu uzimali intravenski. Visoka prevalenca među intravenskim korisnicima rezultat je perzistencije infekcije HCV i stvaranja velikog rezervoara potencijalno zaraženih lica u zajednici, kao i pružanjem više mogućnosti za transmisiju (15).

Navodeći faktore koji su uticali na početak zloupotrebe PAS ispitanici su kao presudne navodili uticaj vršnjaka ili partnera i znatiželju, pri čemu se u sklopu biopsihosocijalne uslovljenosti nastanka bolesti zavisnosti, mora naglasiti kulturološki i socijalni ambijent. Izmena životnog stila, izolacija ili pripadnost marginalnim grupama, potreba da se svakodnevne aktivnosti zamene akcijama za nabavku opijata, strah od apstinencijalne krize, menjaju dotadašnje ponašanje zavisnika. Pri tome, nema statistički značajne razlike u odnosu na prosečno vreme trajanja uzimanja primarne PAS (većina zavisnika i počinje sa uzimanjem opijata ušmrkavanjem), što može da ukaže na to da je bitan period od početka intravenskog uzimanja.

Istraživanja pokazuju da postoji široka varijabilnost u odnosu na prosečno vreme za HCV konverziju od početka intravenskog uzimanja u intervalu od jedne do pet godina, što se često objašnjava individualnim karakteristikama kao što su učestalost ubrizgavanja PAS, broj partnera, korišćenje zajedničkog pribora (16, 17). U našem istraživanju u grupi intravenskih zavisnika se evidentira statistički značajna razlika u odnosu na trajanje intravenskog uzimanja PAS i korišćenje zajedničkog pribora, što ukazuje na to da ove varijable utiču na povećanje seropozitivnosti ispitanika. Infekcija se može preneti, osim preko igle i špriceva, i preko pribora za indirektnu razmenu (kašike, posude, filteri...) (18). Zbog svog rizičnog ponašanja – upotrebljavanja nesterilnih igala i ostalog pribora za intravensku administraciju, i njihove međusobne razmene, zavisnici predstavljaju grupu u kojoj je povećana izloženost za nastanak mnogih virusnih infekcija (19–21).

Većina intravenskih zavisnika iz našeg istraživanja je ranije lečena, pri čemu se poštuju uputstva da se u metadonski program uključuju zavisnici koji su ranije imali neefikasne tretmane za odvikavanje i nestabilne periode apstinencije. Takođe, većina ima završenu srednju školu, a statistički značajna razlika se evidentira u odnosu na najviši stepen obrazovanja i seropozitivnost na HCV. Svi intravenski zavisnici koji nisu imali završenu osnovnu školu su pozitivni, što se može tumačiti nedovoljnom edukacijom, nesređenim porodičnim odnosima, oskudnim socijalnim relacijama. Najveći broj intravenskih zavisnika nije u braku. Opijatski zavisnici prolaze turbulentne faze

kroz najveći deo svog adolescentnog perioda. Ove faze se odlikuju emocionalnim problemima, pogrešnim obrascima ponašanja, sklonošću ka identifikaciji sa pogrešnim uzorima i grupama, prvim sudskim problemima, porodičnim sukobima i drugo. U takvim odnosima teško je ostvariti adekvatne bračne relacije i one su uglavnom usmerene ka partnerima koji takođe nisu dostigli adekvatne socijalne pozicije.

Detaljno poznavanje faktora rizika kod osoba sa bolestima zavisnosti je od posebnog interesa (22). Ono omogućava preduzimanje savremenih terapijskih modaliteta, uključujući i infekcije virusima hepatitisa (23). Uvođenje supstitucione terapije u tretman opijatskih zavisnika predstavljalo je odgovor na porast virusnih infekcija zbog rizičnog ponašanja ove populacione grupe, kao i želju da se utiče na njihovo kriminogeno ponašanje i da se smanje sudski problemi. Osim toga, praćenjem utvrđenih smernica zavisnicima su omogućeni adekvatna socijalna rehabilitacija i praćenje kroz zdravstveni sistem (24). Edukativni programi usmereni na preventivno delovanje, kao što su aktivnost u široj zajednici na promociji zdravlja i zdravih načina ponašanja ali i stavova pacijenata utemeljenih na boljoj komunikaciji sa lekarima, trenutno su najefikasniji (25, 26). Ograničena efikasnost farmakološkog tretmana infekcije HCV, upućuje na programe lečenja u kojima će bitan oslonac predstavljati upoznavanje zavisnika sa posledicama rizičnog ponašanja, kao i na očuvanje njihovog zdravlja koliko je to moguće (27).

U zaključku, intravensko konzumiranje opijata je značajan faktor koji dovodi do povećanog broja obolelih od virusnih infekcija. Buduća istraživanja, sa većim brojem ispitanika uključenih u metadonski supstitucioni program lečenja, trebalo bi da potvrde uticaj rizičnog ponašanja opijatskih zavisnika na porast HCV infekcija, kao i da naglase značaj organizovanog lečenja zavisnika.

## LITERATURA

1. Brian RE, Michael RC. Injection drug users: the overlooked core of the hepatitis C epidemic. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 673–6.
2. Zou S, Forrester L, Giulivi A. Hepatitis C update. *Can J Public Health* 2003; 94: 127–9.
3. Smyth BP, Barry J, Keenan E. Irish injecting drug users and hepatitis C: the importance of the social context of injecting. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 166–72.
4. Tortu S, McMahon J, Pouget E, Hamid R. Sharing of noninjection drug-use implements as a risk factor for hepatitis C. *Subst Use Misuse* 2004; 39: 211–24.
5. Remis R. A study to characterize the epidemiology of hepatitis C infection in Canada, 2002. Final report. Ottawa: Health Canada, 2004.

6. Fischer B, Rehm J, Kim G, Robins A. Safer Injection Facilities (SIFs) for Injection Drug Users (IDUs) in Canada: a review and call for an evidence-focused pilot trial. *Can J Public Health* 2002; 93: 336–8.
7. Marsch L. The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. *Addiction* 1998; 93: 515–32.
8. Craine N, Hickman M, Parry JV, et al. Incidence of hepatitis C in drug injectors: the role of homelessness, opiate substitution treatment, equipment sharing, and community size. *Epidemiol Infect.* 2009 Sep; 137(9): 1255–65.
9. Dolan KA, Shearer J, White B, Zhou J, Kaldor J, Wodak AD. Four-year follow-up of imprisoned male heroin users and methadone treatment: mortality, re-incarceration and hepatitis C infection. *Addiction* 2005; 100(6): 820–8.
10. Hallinan R, Byrne A, Amin J, Dore GJ. Hepatitis C virus prevalence and outcomes among injecting drug users on opioid replacement therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(7): 1082–6.
11. Betz C, Mihalic D, Pinto ME, Raffa RB. Could a common biochemical mechanism underline addictions? *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 11–20.
12. Schaefer M, Heinz A, Backmund M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with drug dependence: time to change the rules? *Addiction* 2004; 99: 1167–75.
13. Shapatava E, Nelson KE, Tsertsvadze T, del Rio C. Risk behaviors and HIV, hepatitis B, and hepatitis C seroprevalence among injection drug users in Georgia. *Drug Alcohol Depend* 2006; 82: S35–S38.
14. Vassilev ZP, Hagan H, Lyubenova A, et al. Needle exchange use, sexual behaviour, and the prevalence of HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infections among Bulgarian injection drug users. *Int J STD AIDS* 2006; 17: 621–6.
15. Alter MJ, Moyer LA. The importance of preventing hepatitis C virus infection among injection drug users in the United States. *J Acquir Immune Defc Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18: S6–S10.
16. Smyth BP, O'Connor JJ, Barry J, Keenan E. Retrospective cohort study examining incidence of HIV and hepatitis C infection among injecting drug users in Dublin. *J Epidemiol Commun Health* 2003; 57: 310–1.
17. Hahn JA, Page Shafer K, Lum PJ, et al. Hepatitis C virus seroconversion among young injection drug users: relationships and risks. *J Infect Dis* 2002; 186: 1558–64.
18. Crofts N, Caruana S, Bowden S, Kerger M. Minimising harm from hepatitis C virus needs better strategies. *BMJ* 2000; 321: 899.
19. Miller CL, Johnston C, Spittal PM, et al. Opportunities for prevention: hepatitis C prevalence and incidence in a cohort of young injection drug users. *Hepatology* 2002; 36: 737–42.
20. Patrick DM, Tyndall MW, Cornelisse PG, et al. Incidence of hepatitis C virus infection among injection drug users during an outbreak of HIV infection. *Can Med Assoc J* 2001; 165: 889–95.
21. Thorpe LE, Ouellet LJ, Hershow R, et al. Risk of hepatitis C infection among young adult injection drug users who share injection equipment. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 645–53.
22. Svrakić D, Cloninger CR, Svrakić N, Lazić B, Milivojević D, Nastasić P. Drug addiction and choice of drugs: temperament and personality as risk factors. *Ser J Exp Clin Res* 2010; 11: 93–8.
23. Mijailović Ž, Gajović O, Nešić LJ, Čanović P. Savremena terapija HBeAg negativnog hroničnog hepatitisa B. *Med Čas* 2006; 1–2: 59–63.
24. Vasić G, Mihajlović G, Rafajlović M. Sociodemografska obeležja opijatskih zavisnika – istraživanje obavljeno u Metadonskom centru psihijatrijske službe Zdravstvenog centra u Valjevu. *Socijalna misao* 2010; 1: 93–106.
25. Radovanović D, Radovanović G, Antić L. Promocija zdravlja – sveobuhvatni pristup ka unapređenju zdravlja pojedinca i populacije. *PONS Med Čas* 2010; 7: 161–6.
26. Savić D, Jakovljević M. Značaj procene kliničkih ishoda iz ugla pacijenta u donošenju kliničke odluke. *Racionalna terapija* 2012; 4: 47–49.
27. Strauss SM, Astone-Twerell J, Munoz-Plaza CE, et al. Drug treatment program patients' hepatitis C virus (HCV) education needs and their use of available HCV education services. *BMC Health Serv Res* 2007; 7: 39.