

Viral Hepatitis C



URBÁNEK, P.

Department of Internal Medicine, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague, and Central Military Hospital, Prague, Czech Republic

Citation: Urbánek, P. (2010). Virová hepatitida C. *Adiktologie*, (10)2, 102–109.

SUMMARY: *The review summarises the basic knowledge about the epidemiology of viral hepatitis C, its viral agent, and the methods used for its detection. Particular attention is paid to the guidelines for the treatment of both acute and chronic hepatitis C. The basic epidemiological data and specific features concerning former and present injecting drug users are also discussed. The causative agent of hepatitis C is an RNA virus called Hepatitis C Virus (HCV), which belongs to the Flaviviridae family. Historically, the most prevalent mode of transmission has been parenteral exposure to blood products. Currently, the majority of newly acquired infections are connected to injecting drug use. The detection of anti-HCV antibodies is a principal serological test for HCV infection. The reactivity of anti-HCV means exposure to HCV; these antibodies are not seroprotective. Active infection is confirmed by the presence of HCV RNA in full blood by polymerase chain reaction (in real time, preferably). The natural course of infection is influenced by viral, host-related, and external factors. It is very difficult, or rather impossible, to evaluate the influence of these complex factors in each individual case. The standard antiviral treatment is based on a combination of pegylated interferon with ribavirin. The efficacy of such an approach, measured as a sustained virological response rate, is 60%.*

KEY WORDS: HEPATITIS C VIRUS – VIRAL HEPATITIS C – INTERFERON – RIBAVIRIN – INJECTION DRUG USE

Submitted: 23 / OCTOBER / 2009

Accepted: 17 / MAY / 2010

Address for correspondence: Assoc. Prof. Petr Urbánek, MD / petr.urbaneck@uvn.cz / Department of Internal Medicine, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague, and Central Military Hospital, Prague, U Vojenské nemocnice 1200, 160 00 Prague 6, Czech Republic

Virová hepatitida C



URBÁNEK, P.

Interní klinika 1.LF UK v Praze a ÚVN Praha

Citace: Urbánek, P. (2010). Virová hepatitida C. *Adiktologie*, (10)2, 102–109.

SOUHRN: V přehledném článku jsou shrnuty základní informace o epidemiologii, původci, metodách a možnostech diagnostiky virové hepatitidy C. Pozornost je věnována i aktuálním standardním postupům léčby akutní i chronické virové hepatitidy C. Závěrem jsou zmíněna základní epidemiologická data a specifika týkající se osob s anamnézou či s aktivní drogovou závislostí. Původcem virové hepatitidy C je RNA virus hepatitidy C (HCV), který je řazen do čeledi *Flaviviridae*. Nejdůležitější cestou šíření byl v minulosti přenos krví a krevními deriváty, v současné době nastává největší část nově vzniklých přenosů HCV mezi intravenózními toxikomany. Základním sérologickým markerem infekce je detekce anti-HCV protilátek. Tyto jsou markerem expozice viru, nejsou nositelem postinfekční imunity. Diagnostickým kritériem je průkaz virové HCV RNA v séru infikované osoby. Faktory, které ovlivňují přirozený průběh infekce, můžeme rozdělit na faktory virologické, hostitelské a faktory zevního prostředí. Hodnocení jejich vlivu na průběh infekce je v každém individuálním případě velmi obtížné. Standardní protivirová léčba spočívá v podání kombinace pegylovaného interferonu a ribavirinu. Účinnost léčby hodnocená jako dosažení setrvalé virologické odpovědi je 60 %.

KLÍČOVÁ SLOVA: VIRUS HEPATITIDY C – VIROVÁ HEPATITIDA C – INTERFERON – RIBAVIRIN – INTRAVENÓZNÍ TOXIKOMANIE

● 1 VIRUS HEPATITIDY C

Virus hepatitidy C (HCV) byl identifikován v roce 1989. Je řazen do čeledi *Flaviviridae* jako jediný člen rodu hepacivirus. Stejně jako ostatní členové této čeledi obsahuje jednovláčkovou RNA pozitivní polaritu. Genom je složen

z 9600 bází kódujících prekurzorový protein, který obsahuje 3010 aminokyselin. Tento protein je s použitím enzymů hostitelské buňky a několika vlastních proteáz štěpen na celkem sedm dosud známých proteinů. Principiálně můžeme v genomu rozlišit oblasti kódující strukturální a ne-

Došlo do redakce: 23 / ŘÍJEN / 2009

Přijato k tisku: 17 / KVĚTEN / 2010

Korespondenční adresa: Doc. MUDr. Petr Urbánek, CSc. / petr.urbanek@uvn.cz / Interní klinika 1.LF UK v Praze a ÚVN Praha, U Vojenské nemocnice 1200, 160 00 Praha 6

strukturální proteiny. Strukturální proteiny jsou tvořeny povrchovými proteiny E1 a E2, třetím strukturálním proteinem je Core protein. Funkce řady nestrukturálních proteinů je známa, nicméně funkce několika dalších je stále zastřena tajemstvím. Kompletní informace nejsou dosud ani o vlastním replikačním cyklu viru.

Charakteristickou vlastností HCV je jeho extrémní genetická variabilita. Variabilita je patrná v několika úrovních, hovoříme proto o kvazidruzích, subtypech a genotypech HCV.

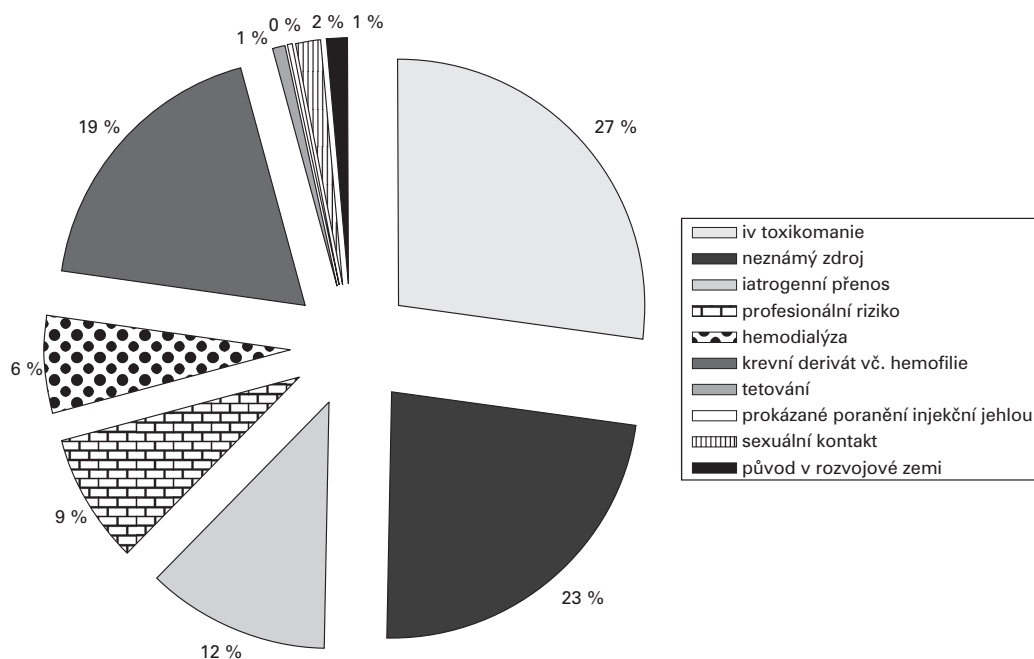
● 2 EPIDEMIOLOGIE

Infekce virem hepatitidy C patří mezi krví přenosné infekce. Cesty šíření původců z této skupiny jsou velmi podobné. Jedná se především o tyto způsoby přenosu: přenos krvními deriváty, intravenózní aplikace drog, pravidelná hemodialýza, iatrogenní přenos, sexuální kontakt s osobou HCV pozitivní (zejména při užití rizikových technik, jako je anální styk, styk při menstruaci partnerky apod.). Vzácnějšími cestami přenosu je potom vertikální přenos z HCV pozitivní matky na plod a přenos transplantačními štěpy.

Přibližně ve 20–25 % případů se nepodaří žádný z rizikových faktorů přenosu HCV infekce v anamnéze pacienta odhalit. Výskyt jednotlivých rizikových faktorů ve vlastním souboru nemocných z let 1995–2007 ukazuje graf 1.

● 3 PREVALENCE HCV V POPULACI

Celkově se odhaduje, že virem hepatitidy C je na světě infikováno kolem 170–200 milionů osob. Prevalence reaktivity anti-HCV protilátek, jako základního sérologického markeru HCV infekce, byla stanovena ve statisticky reprezentativním vzorku populace České republiky (sérologický přehled) v průběhu roku 2001. Reaktivita anti-HCV protilátek byla prokázána u 0,2 % populace ČR (Němeček, 2001).



Graf 1 / Graph 1
Výskyt rizikových faktorů přenosu HCV v souboru nemocných z let 1995–2008 (n=521)
Risk factors of HCV transmission in a sample of patients from the period 1995–2008 (n=521)

● 4 METODY DETEKCE HCV INFEKCE

Detekční metody HCV infekce dělíme tradičně na metody sérologické (detegují přítomnost protilátek proti HCV, anti-HCV) a na metody molekulárně genetické (detegují přítomnost virové RNA).

● 4 / 1 Sérologické detekční metody

Protilátky anti-HCV jsou markerem expozice viru – kontaktu daného nemocného s virem hepatitidy C. Pozitivní titr anti-HCV protilátek ukazuje s velkou pravděpodobností na pokračující přítomnost viru HCV v organismu, protože riziko přechodu do chronické infekce (tj. virus je v organismu přítomen dlouhodobě) je asi 50–80 %. Protilátky anti-HCV nemají neutralizační efekt, nejsou nositelem imunity organismu. Přetrvávají ve značném titru i u pacientů se spontánní eliminací viru a u pacientů úspěšně vyléčených protiviropovou terapií.

● 4 / 2 Molekulárně genetické metody

Molekulárně genetické metody prokazují přítomnost virové nukleové kyseliny (HCV RNA) v séru či tkáních infikovaného jedince. Všechny používané metody jsou dnes dostupné ve variantě kvalitativní i kvantitativní. Kvantitativní jednotkou stanovení virémie je v současné době standardizovaná mezinárodní jednotka RNA v 1ml séra (IU/ml). Molekulárně genetické metody umožňují kromě kvantitativního a kvalitativního stanovení HCV RNA v séru určit i genotyp viru HCV.

● 5 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ PŘIROZENÝ PRŮBĚH HCV INFEKCE

Faktory se vztahem k průběhu HCV infekce lze rozdělit na tři základní skupiny: virologické faktory, faktory hostitel-

Tabulka 1 / Table 1

Faktory, které by mohly mít vliv na progresi jaterního postižení při chronické HCV infekci

Factors with a potential impact on the progression of the involvement of the liver in chronic HCV infection

Virologické faktory	Hostitelské faktory	Faktory zevního prostředí
Virémie	Věk v okamžiku expozice pohlaví rasa	Alkohol
Virové kvazidruhy	Koinfekce HBV HIV	Kouření
Genotyp	Komorbidity hemochromatóza NASH schistosomiáza Genetické faktory HLA II. třídy Expresí nemoci normální ALT	Kontaminace zevního prostředí

ské a faktory dané zevním prostředím. Nejdůležitější z nich ukazuje *tabulka 1*.

Negativní ovlivnění průběhu HCV infekce některými z nich je dobře známo (alkohol, koinfekce HBV, HIV), u některých je vliv na individuální průběh sporný nebo nejistý (virémie, kvazidruhy a genotyp HCV), u některých čistě hypotetický (kouření).

Umět odhadnout riziko progresí jaterního postižení do jaterní cirhózy v každém konkrétním případě je sice věc krajně žádoucí, nicméně velmi obtížná a při stanovení tohoto rizika nám výše rozebraná literární data příliš nepomohou. Nejlepších výsledků při predikci rozvoje jaterní cirhózy bylo dosaženo při hodnocení tohoto rizika podle stupně jaterní fibrózy v iniciační jaterní biopsii, tj. biopsii provedené v okamžiku stanovení diagnózy HCV infekce.

● 6 PROTIVIROVÁ LÉČBA

● 6 / 1 Užívané preparáty

Pegylované interferony

Pegylované interferony představují produkt technologie označované jako „pegylace“ (z angl. *pegylation*). Jedná se o technologii, kdy je ke zvolené bílkovinné molekule připojena polymerní molekula polyethylenglykolu. Vzniklý konjugát má řadu vlastností, kterými se významně liší od původní molekuly bílkoviny před úpravou – před pegylací. V důsledku pegylace narůstá významně molekulová hmotnost konjugátu. Na molekulové hmotnosti závisí především biologický poločas pegylované molekuly. Čím vyšší je molekulová hmotnost PEG, tím delší je biologický poločas konjugátu. Nevýhodou je skutečnost, že spolu se zvyšováním molekulové hmotnosti klesá protivirová účinnost preparátu. Na

trhu jsou v současné době dostupné dva preparáty pegylovaných interferonů alfa 2a a alfa 2b.

Ribavirin

Ribavirin patří do skupiny tzv. perorálních virostatik. Jde o analog guanosinu (1-beta-D-ribofuranosyl-1-2-4-triazol-karboxamid), který byl vyvinut již počátkem 80. let. Mechanismus účinku u HCV infekce spočívá pravděpodobně v inhibici inosin monofosfát dehydrogenázy. Dodnes není objasněn mechanismus synergického působení ribavirinu s interferonem.

● 6 / 2 Léčebná schémata

Akutní virová hepatitida C

Většina autorů považuje akutní HCV infekci za jasnou indikaci k zahájení protivirové léčby. Problémem ale je stanovení diagnózy akutní HCV infekce. Akutní hepatitida C je ve velké většině případů zcela asymptomatická nebo má příznakový soubor zcela necharakteristický. Pouze asi 10 % akutních infekcí probíhá jako ikterická forma. Akutní HCV infekce bývá velmi často diagnostikována u osob, které jsou ve velkém riziku přenosu HCV, a kde je zároveň možnost pravidelně takové osoby vyšetřovat. Jedná se tedy vlastně o jakési aktivní pátrání po možných známkách nově vzniklého přenosu HCV. Spolupracující toxikomanie představují z tohoto pohledu populaci, kde jsou tyto základní podmínky splněny, a proto u osob, které jsou při iniciačním vyšetření anti-HCV negativní, je třeba v pravidelných intervalech (nejlépe po 6 měsících) toto vyšetření opakovat a v případě prokázání nově vzniklé séropozitivity podniknout další opatření ke stanovení diagnózy akutní HCV infekce. Akutní HCV infekce bývá nejčastěji definována jako

dokumentovaná sérokonverze na anti-HCV pozitivitu (z anti-HCV negativity) během posledních 6 měsíců nebo prokazatelná více než 10násobná elevace ALT ve stejném období.

Racionálním důvodem pro tuto opatření je skutečnost, že včasnou protiviřovou léčbou lze téměř se 100% pravděpodobností zabránit přechodu akutní infekce do chronické, a také to, že léčba akutní infekce je relativně krátkodobá. Za terapeutický postup volby je v současnosti považováno podání kombinace PEG-IFN a ribavirinu v běžném dávkování (viz dále) na dobu 3–6 měsíců (Wiegand, 2004). Léčba by měla být zahájena v okamžiku stanovení akutní infekce, výjimkou jsou ikterické formy. Zde je pravděpodobně vyšší naděje na dosažení spontánní eliminace viru, takže v těchto případech je možné léčbu odložit na dobu 3 měsíců a terapii zahájit, až když během této lhůty nedojde ke spontánní eliminaci viru (Wiegand, 2004). Podle některých autorů lze schémata doporučená pro akutní HCV infekci použít s velmi dobrým výsledkem i u pacientů s tzv. časně diagnostikovanou HCV infekcí, která bývá definována jako infekce odhalená během prvního roku po jejím pravděpodobném vzniku.

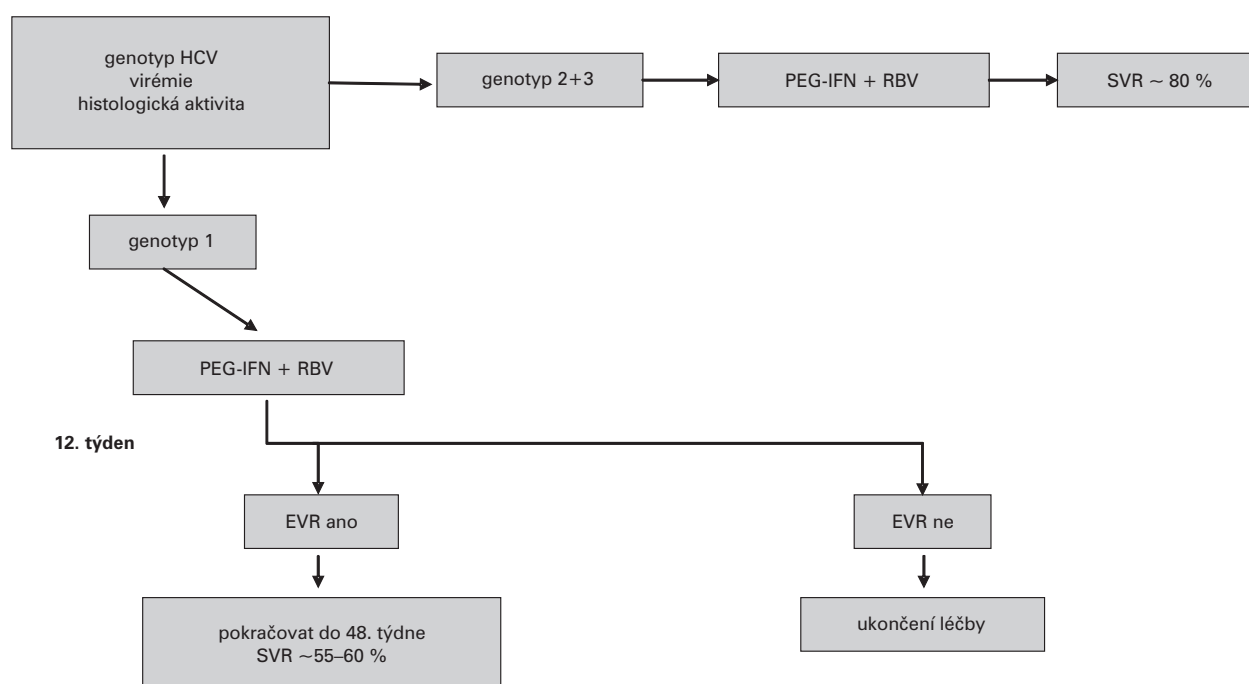
Chronická HCV infekce

Standardním terapeutickým postupem v případech chronické HCV infekce je v současné době podání kombinace pegylovaného interferonu-alfa (PEG-IFN) a ribavirinu (RBV). Doba trvání terapie je definována genotypem viru. Genotyp HCV 1b by měl být léčen po dobu 48 týdnů, pro genotypy HCV 2 a 3 je postačující délka léčby 24 týdnů. Na trhu jsou

dostupné dva preparáty pegylovaného interferonu (PEG-IFN), pegylovaný interferon alfa-2a (Pegasys, Roche) a pegylovaný interferon alfa-2b (Pegintron, Schering Plough/MSD). Pegasys je doporučován ve fixním dávkování 180 µg s. c. 1x týdně, Pegintron se dává podle tělesné hmotnosti, 1,0–1,5 µg/kg s. c. 1x týdně. Ribavirin je dávkován rovněž podle tělesné hmotnosti, do 75 kg je obvyklá dávka 1000 mg p. o. denně, při hmotnosti vyšší potom 1200 mg denně. Aby byla zachována ještě průměrná účinnost celé kombinace ribavirinu s PEG-IFN alfa-2b, je doporučována jako nejnižší racionální dávka ribavirinu dávka 10.6 mg/kg.den. Východiska pro tato standardní doporučení poskytly 3 rozsáhlé klinické studie. Tato doporučení převzal i aktuálně platný standardní postup České hepatologické společnosti pro chronickou HCV, který ukazuje obr. 1 (Urbánek, 2008). Roční terapie by měla být vedena pouze v případech, že ve 12. týdnu léčby je u pacientů s genotypem HCV 1 dosaženo tzv. časně virologické odpovědi.

Nejpřesnějším prediktorem výsledku léčby je hodnocení virové kinetiky v prvních 12–24 týdnech protiviřové léčby. Osoby, které dosáhnou negativity sérové HCV RNA ve 4. týdnu terapie, mají pravděpodobnost dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) cca 90 % (Ferenci, 2008). Naopak osoby, u nichž je ve 12. týdnu pokles virémie menší nežli 2log proti výchozím hodnotám, mají pravděpodobnost dosažení SVR minimální (0–3%), a proto je v těchto případech indikováno ukončení protiviřové léčby (Fried, 2002).

Nové znalosti o kinetice poklesu virémie v prvních fázích terapie se staly východiskem pro určitou změnu v ná-



Obr. 1 / Fig. 1
Terapeutický algoritmus pro dosud neléčeného pacienta
Therapeutic algorithm for a previously untreated patient

hledu na protivirovou terapii v posledních několika letech. Začalo se mluvit o významnější „individualizaci“ protivirové léčby. Smyslem těchto postupů je přizpůsobení léčebných režimů individuální odpovědi každého léčeného pacienta. Jedná se postupy, které dosud nebyly zapracovány do žádých standardních postupů, nicméně je na tomto místě alespoň stručně zmíníme.

Zkrácení terapie

Počátkem roku 2006 byla publikována práce (Zeuzem, 2006), která ukázala, že pacienti s genotypem HCV 1 mající nízkou virémií mohou být léčeni standardní kombinací pouze 24 týdnů, pokud dosáhnou negativní sérové HCV RNA ve 4. týdnu od zahájení léčby. Jde o velmi ceněnou studii, přestože jako kontrolní skupinu osob použila „historické“ kontroly z registrační studie pegylovaného interferonu alfa-2b (Manns, 2001).

Autoři léčili 235 pacientů s genotypem 1 (nikoliv pouze 1b), kteří měli virémií $\leq 600\,000$ IU/ml (real time PCR) kombinací PEG-IFN alfa-2b 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ s. c. 1 \times týdně s ribavirinem (RBV) 800–1400 mg p. o. denně podle tělesné hmotnosti po dobu 24 týdnů. Graf 2 ukazuje zastoupení setrvalé virologické odpovědi (SVR, negativní virémie za 24 týdnů po léčbě, což je kritérium vyléčení infekce) po 24týdenní léčbě ve vztahu k okamžiku, kdy byla poprvé negativní sérová HCV RNA. Je patrné, že při srovnání 24- a 48týdenní léčby není v případě delší léčby u skupiny pacientů s virémií $\leq 600\,000$ IU/ml žádný statisticky významný rozdíl – tj. půlroční terapie je pro tuto podskupinu nemocných zcela dostatečující.

Tyto výsledky jsou v souladu s další prospektivní studií, v jejímž rámci byla protivirová léčba individualizována podle typu virologické odpovědi v časných fázích léčby (Zeuzem, 2005). Velmi podobných výsledků bylo dosaženo ve studiích s kombinací ribavirinu a PEG-IFN-alfa-2a. Jensen et al. (Jensen, 2006) analyzovali faktory asociované s SVR

u pacientů infikovaných genotypem 1 HCV. Ukázalo se, že rychlé virologické odpovědi (RVR, negativní sérová HCV RNA ve 4. týdnu léčby) dosáhlo 24 % pacientů s genotypem HCV 1. Poté 89 % těchto pacientů dosáhlo SVR při celkové délce terapie 24 týdnů, zastoupení SVR nebylo při roční terapii navýšeno. Data jsou obdobná pro kombinaci obou pegylovaných interferonů s ribavirinem.

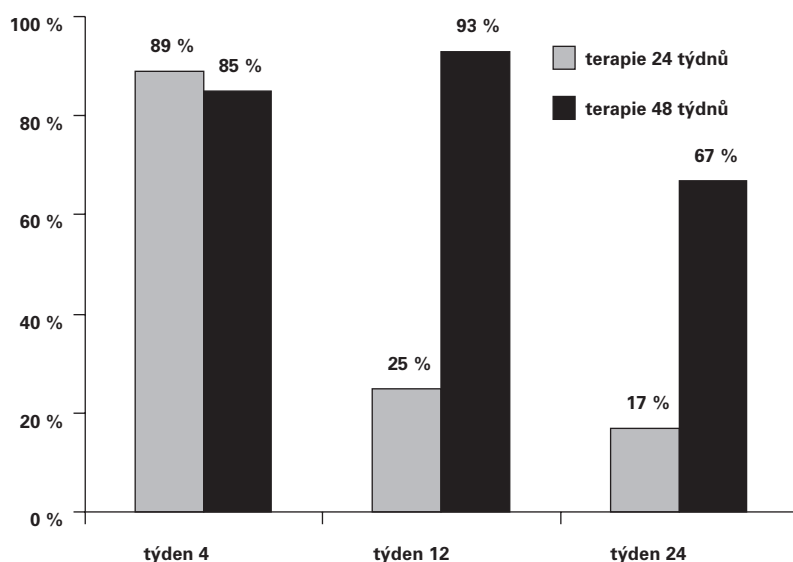
Prodloužení terapie

První studií publikovanou na téma prodloužení terapie byla práce španělských autorů publikovaná v roce 2006 (Sánchez-Tapias, 2006). Mezi pacienty s pozitivní sérovou HCV RNA ve 4. týdnu (tj. mezi těmi, kteří nedosáhli RVR), dochází při prodloužení terapie ze 48 týdnů na 72 k určitému navýšení SVR (28 % vs. 44 %). Prodloužení terapie ze 48 týdnů na 72 má tedy největší přínos pro skupinu pacientů označovanou jako „slow responders“, tj. osoby, které jsou ve 12. týdnu HCV RNA pozitivní a ve 24. týdnu HCV RNA negativní. Pro posouzení indikace k prodloužení léčby se z dostupných výsledků jeví jako nejvýhodnější 12. týden terapie. V elektronické podobě byly recentně publikovány práce ukazující na přínos prodloužení až na 96 týdnů, a to dokonce i při použití polovičních dávek obou preparátů v posledních fázích terapie.

● 7 AKTUÁLNÍ SITUACE MEZI INJEKČNÍMI UŽIVATELI DROG V ČESKÉ REPUBLICCE

● 7 / 1 Epidemiologie

Asi nepřesnější epidemiologická data týkající se epidemiologie HCV infekce u injekčních uživatelů drog na území ČR poskytla rozsáhlá studie provedená mezi klienty nízkoprahových zařízení v letech 2002–2005 (Mravčík, 2008). Studie měla jak retrospektivní, tak prospektivní část. Reaktivita anti-HCV byla prokázána v první části studie u 30 % osob (226 pozitivních ze 760 testů). Prevalence anti-HCV se vel-



Graf 2 / Graph 2

SVR u pacientů léčených PEG-IFN alfa-2b a ribavirinem podle okamžiku první negativní sérové HCV RNA (Zeuzem, 2006)
SVR in patients treated with PEG-IFN alfa-2b and ribavirin according to the moments of the first negative serum HCV RNA (Zeuzem, 2006)

mi liší podle regionů ČR a zařízení. Nejnižší prevalence (5 %) byla zaznamenána v Jihlavě, střední (35–45 %) v Praze (SANANIM, Drop In) a nejvyšší pak v Ústí nad Labem (55 %). Z věkových skupin byla nejvyšší séroprevalence prokázána u skupiny 40–44 let. Velmi zajímavá jsou data hodnotící séroprevalenci podle délky drogové kariéry. Během prvních 6 měsíců se infikuje kolem 8 % osob, při délce i. v. aplikace 2–5 let je to již 25 % osob a při délce užívání více než 10 let je séroprevalence HCV již 78 %. Z prospektivní části studie vyplynula incidence 11,2 případů na 100 osob a rok. Jako jeden z nejvýznamnějších faktorů pro přenos infekce bylo (dle očekávání) identifikováno sdílení injekčního instrumentaria v posledních 6 měsících před vyšetřením.

● 7 / 2 Odborná péče

Péči o pacienty s chronickými virovými hepatitidami zajišťují v ČR pracoviště hepatogastroenterologická či pracoviště infekčního lékařství. Od roku 2007 existuje v ČR síť 63 pracovišť, kterým byla udělena odborná garance České hepatologické společnosti (ČHS) ČLS JEP nebo Společnosti infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP. Na těchto pracovištích je tedy záruka maximální odbornosti a komplexnosti poskytované péče. Pracoviště s garancí ČHS jsou zveřejněna na webu ČHS (www.ceska-hepatologie.cz). V průběhu roku 2008 a 2009 byly pracovními skupinami ČHS a SIL vypracovány diagnostické a léčebné standardy týkající se pacientů s anamnézou drogové závislosti, ale i pacientů – aktivních injekčních uživatelů drog. Tyto standardy jsou rovněž dostupné na webových stránkách obou společností a jsou také součástí Věstníku MZ ČR z prosince 2008. Standardy vycházejí ze dvou základních skutečností:

a/ drogová závislost je samostatná nozologická jednotka, tj. jde o samostatné onemocnění,

b/ na základě současného stupně znalostí o HCV infekci a v souvislosti s platnou legislativou týkající se infekčních onemocnění je léčba obou výše uvedených skupin nemocných plně indikována (Zákon 258/2000 Sb, zejména § 53, ale i §45, 64, 67, 69 a 70).

Na druhou stranu však standardy respektují mnohá specifika osob s drogovou závislostí a kladou velký důraz na těsnou spolupráci hepatologa (infektologa) a adiktologa a/nebo psychiatra. Bohužel, informace a data z jednotlivých regionů ČR svědčí o tom, že existuje stále velká nevyváženost v péči o tuto specifickou skupinu nemocných. Pracovní skupiny pro chronické virové hepatitidy ČHS i SIL si proto jako jeden z cílů stanovily tuto situaci napravit a především se zasadit o vybudování bližších a pevnějších vazeb mezi centry poskytujícími komplexní péči o pacienty s chronickou HCV infekcí a příslušnými pracovišti adiktologickými a psychiatrickými.

● 8 ZÁVĚR

Virová hepatitida C patří celosvětově mezi nejzávažnější infekce mající velký socioekonomický dopad. V ČR se jedná o onemocnění relativně vzácné, které je však kumulováno do poměrně specifických rizikových skupin, z nichž jedna je tvořena aktivními či bývalými toxikomany. V poslední době byla učiněna řada kroků k tomu, aby byla racionalizována péče i o tyto nemocné, kteří mají řadu specifík. Odborná hepatologická péče je v ČR zajišťována 63 pracovišti, jimž byla udělena garance ČHS či SIL, a kde je tedy záruka nejvyšší odbornosti a komplexnosti poskytované péče.

LITERATURA / REFERENCES

- Ferenci, P., Laferl, H., Scherzer, T. M., Gschwantier, M., Maieron, A., Brunner, H., Stauber, R., Bischof, M., Bauer, B., Datz, C., Loschenberger, K., Formann, E., Staufer, K., Steindl-Munda, P. Austrian Hepatitis Study Group. (2008). Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 with rapid virological response. *Gastroenterology*, 135(2): 451–458.
- Fried, M. W., Shiffman, M. L., Reddy, K. R., Smith, C., Marinos, G., Goncalves, F. L. Jr., Häussinger, D., Diago, M., Carosi, G., Dhumeaux, D., Craxi, A., Lin, A., Hoffman, J., Yu, J. (2002). Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 347 (13): 975–982.
- Jensen, D. M., Morgan, T. R., Marcellin, P., Pockros, P. J., Reddy, K. R., Hadziyannis, S. J., Ferenci, P., Ackrill, A. M., Willems, B. (2006). Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology*, 43 (5): 954–960.
- Manns, M. P., McHutchison, J. G., Gordon, S. C., Rustgi, V. K., Shiffman, M., Reindollar, R., Goodman, Z. D., Koury, K., Ling, M., Albrecht, J. K. (2001). PEG-interferon alfa-2b in combination with ribavirin compared to interferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Lancet*, 358 (9286): 958–965.
- Mravčík, V., Petrošová, B., Zábranský, T., Řehák, V., Coufalová, M. (2009). *Výskyt VHC u injekčních uživatelů drog*. E-pub., Praha: Úřad vlády České republiky, ISBN 978-80-7440-003-2.
- Němeček, V.: Sérologický přehled ČR v roce 2001 – virová hepatitida A, B, C. *Zprávy CEM 003*; 12 (příloha 1): 55–61.
- Sanchez-Tapias, J. M., Diago, M., Escartin, P., Enríquez, J., Romero-Gómez, M., Barvena, R., Crespo, J., Andrade, R., Martínez-Bauer, E., Pérez, R., Testillano, M., Plana, R., Solá, R., García-Bengoechea, M., Garcia-Samaniego, J., Muñoz-Sánchez, M., Moreno-Otero, R.; TeraVHC-4 Study Group. (2006). Peginterferon-alfa-2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology*, 131 (2): 451–460.
- Urbánek, P., Husa, P., Galský, J., Šperl, J., Kumpel, P., Němeček, V., Plíšek, S., Volfová, M. (2008). Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). *Časopis lékařů českých*, 147, č. 5, příloha: I–XII.
- Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR, částka 7, vydáno 28. prosince 2008, dostupné na www.mzcr.cz/odbornik.
- Wiegand, J., Buggisch, P., Boecker, W., Zeuzem, S., Gelbmann, C. M., Berg, T., Kauffmann, W., Kallinowski, B., Cornberg, M., Jaeckel, E., Wedemeyer, H., Manns, M. P.; German HEP-NET Acute HCV Study Group. (2006). Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology*, 43 (2): 250–256.

- Zeuzem, S., Buti, M., Ferenci, P., Sperl, J., Horsmans, Y., Cianciara, J., Ibranyi, E., Weiland, O., Noviello, S., Brass, C., Albrecht, J. (2006). Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J. Hepatol.*, 44 (1): 97–103.
- Zeuzem, S., Pawlotsky, J.-M., Lukasiewicz, E., von Wagner, M., Goulis, I., Lurie, Y., Gianfranco, E., Vrolijk, J. M., Esteban, J. I., Hezode, C., Lagging, M.,

Negro, F., Soulier, A., Verheij-Hart, E., Hansen, B., Tal, R., Ferrari, C., Schalm, S. W., Neumann, A. U.; DITTO-HCV Study Group (2005). International, multi-center, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, 43 (2): 250–257.

JAK VYUŽÍT EMOCÍ PRO PROFESNÍ RŮST

KNIHY



Vogel Ingo

Změňte svůj život! Jak? Není nic jednoduššího, stačí se jen rozhodnout. Tato kniha vám zaručeně pomůže. Nezmění vás, ale ukáže vám cestu. Nepřináší vám nové vědomosti, ale nové dovednosti – máte jedinečnou možnost zjistit, v čem spočívá příčina vašeho úspěchu a kvality života. Ano... jsou to emoce. To je přesně to, co řídí veškeré vaše jednání. Naučte se je aktivně ovládat, ovlivněte je. Rozvíjejte spolu s námi své nadšení, svou vášně, přesvědčení a pozitivní přístup. Staňte se úspěšnými a sebevědomými lidmi, kteří bravurně zvládají každou vypjatou situaci.

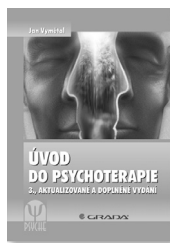
Grada Publishing, a. s., 144 × 207, brožovaná vazba, 168 stran, cena 259 Kč, 11,14 €, ISBN: 978-80-247-2735-6, kat. číslo 25019

Publikaci si můžete objednat na stránkách www.adiktologie.cz (časopis Adiktologie, online objednávka).

Redakce časopisu Adiktologie, Centrum adiktologie PK 1. LF UK v Praze,
Ke Karlovu 11, 120 00 Praha 2 / e-mail: journal@adiktologie.cz / www.adiktologie.cz

ÚVOD DO PSYCHOTERAPIE – 3., AKTUALIZOVANÉ A DOPLNĚNÉ VYDÁNÍ

KNIHY



Vymětal Jan

Popnejte spolu s námi obor psychoterapie. Obor, jehož smyslem a cílem je prostřednictvím psychologických postupů a metod pomáhat lidem vnitřně destabilizovaným a často nemocným a nešťastným. Jinak vyjádřeno – psychoterapie zahrnuje prevenci, léčbu a rehabilitaci poruch zdraví specifickou komunikací a vztahem mezi psychoterapeutem a klientem či pacientem. Kniha je základní prezentací oboru psychoterapie, který se rozvíjí především díky psychologickým vědám a nalézá své uplatnění například ve zdravotnické praxi a poradenství. Mapuje vznik, vývoj a současný stav oboru, postihuje teoretické a praktické stránky léčby psychologickými prostředky, aplikační oblasti apod.

Grada Publishing, a. s., 167 × 240, brožovaná vazba, 288 stran, cena 399 Kč, 17,16 €, ISBN: 978-80-247-2667-0, kat. číslo 2151

Publikaci si můžete objednat na stránkách www.adiktologie.cz (časopis Adiktologie, online objednávka).

Redakce časopisu Adiktologie, Centrum adiktologie PK 1. LF UK v Praze,
Ke Karlovu 11, 120 00 Praha 2 / e-mail: journal@adiktologie.cz / www.adiktologie.cz