



HEPATITÍDA C A AKTUÁLNE SÚVISLOSTI S ODBOROM DROGOVÝCH ZÁVISLOSTÍ

L. OKRUHLICA, F. GAZDÍK, D. KLEMPOVÁ

Inštitút drogových závislostí, Centrum pre liečbu drogových závislostí,
Bratislava
Ústav preventívnej a klinickej medicíny, Bratislava

S ú h r n

Po rozšírení vnútrožilového užívania návykových látok došlo u nás k významnému nárastu počtu pacientov so závislosťou, ktorí sú infikovaní vírusom hepatitídy typu C. V Bratislave to bolo až 22 % z celkového počtu pacientov, ktorí prišli v roku 2002 po prvý raz do Centra pre liečbu drogových závislostí. V spolupráci s Ústavom preventívnej a klinickej medicíny sme zo vzorky 36 pacientov so závislosťou testovaných v rokoch 1998-2001 zistili až 78 %-né zastúpenie genotypu HCV 3a, ktorý je dobrým responderom na dnes dostupnú antivírusovú liečbu. Viacstupňová diagnostika so skríningom na úrovni poskytovateľa liečby závislosti by mala byť preto štandardným postupom. Podobne aj epidemiologické zisťovanie HCV by bolo vhodné rozšíriť a skvalitniť na úroveň genotypov. Pre- a post-testové poradenstvo si vyžaduje rozšírenie vedomostí o hepatitíde typu C u odborníkov na duševné zdravie. Dôležité je aj prehĺbenie medziodborovej spolupráce. Kritériá na indikáciu na antivírusovú liečbu si v časti, kde je kompetencia odboru drogových závislostí, vyžadujú väčšiu diferenciáciu podľa stavu pacienta (napr. aj obsiahnutie metadónovej udržiavacej liečby), ale aj zohľadnenie genotypu vírusu tak, aby sa liečba HCV stala pre pacientov dostupnejšou.

Kľúčové slová: hepatitída C – vnútrožilové užívanie drog – genotyp – epidemiológia

L. OKRUHLICA, F. GAZDÍK, D. KLEMPOVÁ / HEPATITÍDA C A AKTUÁLNE SÚVISLOSTI S ODBOROM DROGOVÝCH ZÁVISLOSTÍ

L. Okruhlica, F. Gazdik, D. Klempová: HEPATITIS C AND CURRENT CONNECTIONS WITH DRUG ABUSE FIELD

S u m m a r y

After the spread of intravenous substance use there was a significant increase of number of patients with addiction, who were infected by hepatitis C virus in our conditions. In the Centre for Treatment of Drug Dependencies in Bratislava the proportion was 22 % of all the first admissions in 2002. In cooperation with the Institute of preventive and clinical medicine we have found out of the sample of 36 addicted patients tested in the years 1998-2001 78 % proportion of 3a HCV genotype, which is a good responder to available antiviral treatment. A multilevel diagnostics with screening on the level of addiction care provider should therefore be a standard approach. Also there is a need to broaden epidemiological investigation on HCV to the whole country and improve the quality of the testing to achieve the level of genotyping. Pre- and post-testing counselling demands extending of the knowledge about hepatitis C in mental health professionals. Also intensification of transdisciplinary cooperation is important. Criteria for antiviral treatment indication desire higher differentiation according to patient's condition (f.e. consideration methadone maintenance treatment) in the field of drug professionals competence, and also taking note of virus genotype to make the treatment more available to the patient.

Key words: hepatitis C – intravenous drug use – epidemiology

Úvod

Diagnostika a liečba infekcie vírusovej hepatitídy typu C u užívateľov drog je medicínskym medziodborovým problémom. Ucelený prístup k starostlivosti o pacientov so závislosťou od psychoaktívnych látok priniesol v poslednom desaťročí pre terapeuta pracujúceho v odbore drogových závislostí potrebu obsiahnutia nových vedomostí o prístupoch k diagnostike a liečbe krvou prenosných ochorení. Nastalo to v súvislosti s rozšírením vnútrožilovej aplikácie návykových látok. Po skúsenostiach z krajín, kde je história vnútrožilovej aplikácie drog dlhšia, by zanedbanie tejto časti somatických komplikácií zo strany lekára liečiaceho závislosť mohlo viesť k výraznému oneskoreniu ich diagnostiky a liečby. Malo by to väčší negatívny dopad nielen na zdravie pacienta samotného, ale aj na zdravie verejnosti.

V čase, kedy nie je pacient dostatočne kompenzovaný, pokiaľ ide o jeho závislosť, väčšinou napriek odporúčaniu nenavštívi iného lekára, okrem lekára, ktorý lieči jeho urgentné ťažkosti (abstinenčné príznaky, respektíve stav intoxikácie drogou). Podobne je to aj s ďalšími častými telesnými komplikáciami užívania návykových látok ako napr. so stomatologickými problémami, kde ale nie je až taká hrozba pre zdravie spoločnosti. Toto sú len niektoré podstatné dôvody na to, aby sa i v našich podmienkach už pri prvej žiadosti o liečbu pre problémy s ilegálnymi návykovými látkami venovala zvýšená pozornosť problematike krvou prenosných infekčných ochorení. Zámerom práce je prezentovať predovšetkým psychiatrickej odbornej verejnosti styč-

L. OKRUHLICA, F. GAZDÍK, D. KLEMPOVÁ / HEPATITÍDA C A AKTUÁLNE SÚVISLOSTI S ODBOROM DROGOVÝCH ZÁVISLOSTÍ

né problémy so zacielením na aktuálne otázky epidemiológie, diagnostiky, resp. poradenstva pri hepatitíde typu C v subpopulácii vnútrožilových užívateľov drog.

Epidemiológia

Infekcia vírusom hepatitídy typu C je v celkovej populácii zriedkavá. Odhaduje sa, že sú to asi 3 % ľudí na svete a v populácii s nízkym vnútrožilovým užívaním drog je najvyšší výskyt 6 % v centrálnej Afrike (Madhava a spol., 2002). Všade je ale vysoká prevalencia medzi vnútrožilovými užívateľmi drog a z toho dôvodu je sledovaným indikátorom Európskeho monitorovacieho centra pre drogy a drogovú závislosť (EMCDDA) v Lisabone (EMCDDA, 2001). Premorenosť v spomenutej subpopulácii sa v rôznych krajinách sveta pohybuje od 20 do 90 % (Wada, 1999; Trepo&Pradat, 1999; MacDonald, 2000; Cook et al., 2001). Už od roku 1997 sa na Slovensku vykonáva systematické epidemiologické sledovanie HCV u užívateľov drog v Centre pre liečbu drogových závislostí (CPLDZ) v Bratislave. Na rozdiel od rozšírenia hepatitídy typu B, alebo infekcie HIV v tejto subpopulácii, pri infekcii HCV ide o charakter epidémie. Ilustruje to aj graf výskytu infekcie medzi vnútrožilovými užívateľmi drog, ktorí požiadali po prvýkrát o liečbu v CPLDZ Bratislava (graf 1). Počet infikovaných vírusom HCV pri vstupe do liečby sa v posledných 6 rokoch pohyboval v rozmedzí od 21 do 35 %. Hoci v zobrazení nie je viditeľný nárast, v populácii pacientov s chronickým priebehom závislosti od opiátov v metadónovom udržiavanom programe (Okruhlica, 2000) a v terapeutickej komunite je už proporcia pacientov s HCV pozitivitou výrazne vyššia: 40 % a viac.

Klinické aspekty infekcie vírusu hepatitídy C (HCV)

V roku 1989 bol po prvýkrát identifikovaný vírus hepatitídy C (HCV) a opísaná jeho štruktúra (Choo a spol., 1989). Vírus sa zaraďuje do čelade flaviridae; jeho hlavnou súčasťou je jednoláková RNA. Vyznačuje sa vysokou genetickou variabilitou a podľa genotypov sa klasifikuje do 6 skupín (Simmonds a kol., 1993). HCV sa prenáša parenterálnym spôsobom (krvnou cestou). Inkubačná doba infekcie HCV je od 50- do 150 dní. Ochorenie nemá charakteristické prejavy, ktoré by jedinca upozornili na prebiehajúcu infekciu. Akútna fáza ochorenia najčastejšie prebieha pod obrazom bežného vírusového ochorenia (zvýšené teploty, celková slabosť, malátnosť, intermitentné hnačky) bez známok ikteru. Až 80 % pacientov s HCV infekciou prechádza do chronického štádia (infekcia trvá viac ako 6 mesiacov) a vyúsťuje do zápalového postihnutia pečene (chronická hepatitída C). Aj v tomto období je klinická symptomatológia veľmi nešpecifická a najčastejšie prebieha pod obrazom dyspeptického syndrómu bez znakov ikteru. Ak sa ochorenie včas nelieči, potom v období 15-20 rokov u 20-40 % pacientov prechádza do cirhózy pečene a v 1-3 % do karcinómu pečene (Hoofnagle, 1997). Za chronický priebeh infekcie sú zodpovedné jednak nedostatočné efektorové mechanizmy antivírusovej imunity jedinca a ďalej už spomínaná variabilita genómu HCV, ktorý uniká imunologickému dohľadu. Okrem chronického zápalu pečene HCV sa klinicky môže manifestovať aj extrahepatálnym

L. OKRUHLICA, F. GAZDÍK, D. KLEMPOVÁ / HEPATITÍDA C A AKTUÁLNE SÚVISLOSTI S ODBOROM DROGOVÝCH ZÁVISLOSTÍ

orgánovým postihnutím, najčastejšie pod obrazom zmiešanej kryoglobulinémie II. typu (Missiani a Bellavita, 1996). Počas 13 rokov sa popri diagnostike (sérologické testy – viacgeneračné ELISA testy, dôkaz vírusových partikul kvitatatívne a kvalitatívne – PCR metóda, hybridizačné metódy, stanovenie genotypov) vykonal značný pokrok aj v kauzálnom prístupe k liečbe vírusovej infekcie. Spočiatku spočívala v monoterapii interferónom- (IFN-), pripravenom rekombinantnou technológiou. IFN- je súčasťou prirodzených humorálnych antivírusových efektorových mechanizmov každého jedinca. Jeho umelou aplikáciou sa zvýšila antivírusová imunitná odpoveď ako aj vplyv na inhibíciu proliferácie vírusu (Davis a kol., 1989). Kombinovaná liečba s ribavirínom (virostatikum) zvýšila efektivitu terapie (McHutchson a kol., 1998; Poynard a kol., 1998). Najnovšia kombinácia pegylovaného IFN- (pomaly sa uvoľňujúceho) s ribavirínom signifikantne zvýšila trvalú terapeutickú odpoveď (pri genotype 1 od 40-53 %, a pri genotype 2 a 3 od 55-80 %) (Cornberg a kol., 2001). V súčasnosti sú už známe prediktívne faktory, ktoré ovplyvňujú výsledok liečby (vek pacienta, pohlavie, dĺžka infekcie, vírusová nálož pred začiatkom liečby, genotyp HCV, stupeň poškodenia pečene) (Reddy a kol., 1999). Liečba HCV infekcie sa má uskutočňovať v špecializovaných centrách, pretože kombinovaná liečba je spojená aj s prejavmi očakávaných ako aj závažných neočakávaných vedľajších účinkov (Stránsky a Skrivánková, 2002).

Diagnostika HCV u užívateľov návykových látok

Kvôli diagnostike možných ďalších zdravotných problémov, ktoré často súvisia s užívaním ilegálnych návykových látok, by mala byť ako súčasť prvého vyšetrenia pacienta rutinne venovaná zvýšená pozornosť vylúčeniu prítomnosti krvnou cestou a sexuálne prenosných infekcií a TBC. Zvláštny dôraz by mal byť kladený na zisťovanie prítomnosti protilátok proti hepatitíde typu B, C a HIV. Koinfekcia viacerými z nich výrazne zhoršuje zdravotný stav a prognózu celkovej liečby pacienta.

Pretože prenos HCV krvou je na prvom mieste medzi spôsobmi akvizície, dôležité je pri rozhodovaní o indikácii testovania anamnestické zistenie i.v. aplikácie drog pacientom. Hoci s počtom vnútrožilových podaní, zvlášť pri zdieľaní spoločného náradia viacerými užívateľmi, pravdepodobnosť možnosti infikovania sa u jedinca rastie, je pri infekcii HCV vysoké percento i takých, ktorí sa nakazia už na začiatku vnútrožilového užívania. Preto je odôvodnené indikovať vyšetrenie na HCV aj vtedy, ak sa zistilo, že u pacienta išlo o i.v. užívanie psychoaktívnej látky bez závislosti (častejšie pri anamnéze užívania stimulancií). Korektné je to ako z odborného, tak z ekonomického hľadiska. Vtedy sa v prípade HCV positivity podľa MKCH-10 stanovuje diagnóza duševnej poruchy – *škodlivé užívanie psychoaktívnej látky*. Pri zisťovanej diagnóze závislosti od psychoaktívnej látky s jej i.v. aplikáciou v anamnéze by mala byť indikácia vyšetrenia na HCV pre psychiatra štandardom.

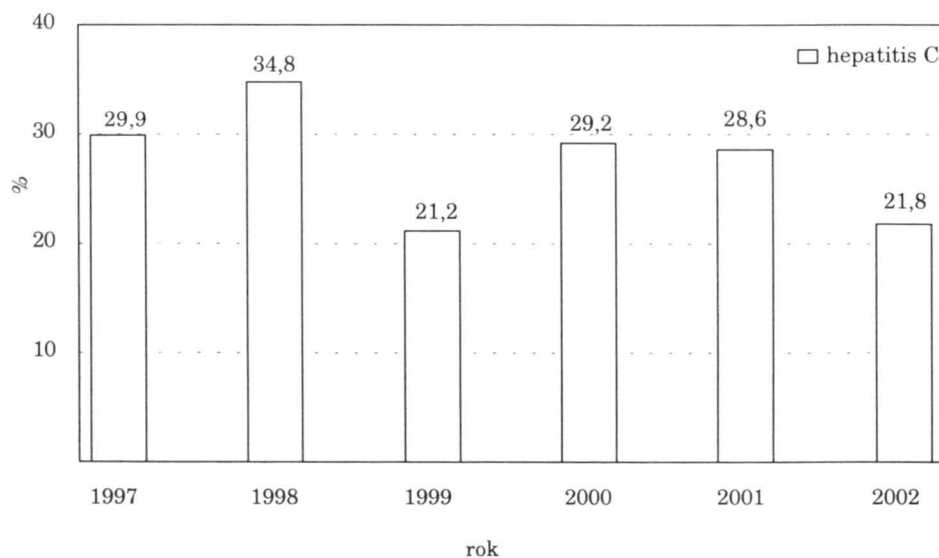
Keďže kompletná virologická diagnostika je v súčasnosti vysoko technicky a ekonomicky náročná, u užívateľov drog sa preto odporúča viacstupňová diagnostika: (1) *Skriningové testovanie krvi na protilátky* proti vírusu hepatitídy C. V CPLDZ Bratislava sa používa imunoessay prístroj IMx (Fy ABBOT), ktorý v našej vzorke preukázal vysokú špecifickosť – 98 % – zo 105 pozitívnych vzoriek 103

L. OKRUHLICA, F. GAZDÍK, D. KLEMPOVÁ / HEPATITÍDA C A AKTUÁLNE SÚVISLOSTI S ODBOROM DROGOVÝCH ZÁVISLOSTÍ

potvrdených v nasledujúcom, 2. stupni diagnostiky: (2) *Konfirmácia* v spolupráci so ŠFZÚ v Bratislave metódikou western-blot. (3) *Zisťovanie prítomnosti vírusov HCV* v krvi pomocou PCR (polymerase chain reaction). Už nie ako rutinné vyšetrenia sme vykonávali vo vybranej vzorke v spolupráci s Národným centrom pre hepatitídy na ÚPKM a (4) tu bol *detegovaný aj genotyp* vírusu hepatitídy typu C.

Skúmanú vzorku na určovanie genotypu u užívateľov drog tvorilo 71 pacientov, ktorým bola odobratá krv v roku 1998. U všetkých bola predtým diagnostikovaná závislosť od opiátov v CPLDZ Bratislava. Podľa pohlavia išlo o 75 % mužov a 25 % žien, s priemerným vekom 23 rokov (SD+5.1). V skúmanej vzorke Western blot vykázal 100 % senzitivitu predchádzajúceho skríningu pomocou MEIA (z 38 pri skríningu negatívnych vzoriek boli všetky negatívne aj pri konfirmácii). PCR metóda dokázala prítomnosť vírusu u 57 % z testovateľných sér pozitívnych aj po konfirmácii na prítomnosť protilátok. U 50 % testovateľných vzoriek (5) bol zistený HCV genotyp 1a, u 50 % (5) genotyp 3a.

Graf 1. Trendy prevalence anti-HCV u prvokontaktov CPLDZ Bratislava



Keď sme ale zobrali do úvahy širšiu vzorku užívateľov drog, to je uvedených 10 genotypizovaných užívateľov v čase liečby v CPLDZ a 26 ďalších, ktorým bola v rokoch 2000-2001 odobratá a testovaná krv vo väzení, hoci predtým už boli ako pacienti so závislosťou od drog v evidencii CPLDZ, tak zo súboru 36 pacientov bol diagnostikovaný genotyp HCV 1a iba u 8 (22 %), kým genotyp 3a až u 28 (78 %).

Poradenstvo

Zistenie HCV môže byť u pacienta na jednej strane demotivujúcim činiteľom pri rozhodovaní o prekonávaní ťažkostí v ďalšej liečbe syndrómu závislosti, ale pri kvalitnom poradenstve práve naopak. Iba abstinencia je totiž pre neho cestou k následnej antivírusovej terapii a uzdraveniu. Závisí od terapeuta, ako šikovne dokáže tieto argumenty v motivačnom pôsobení využiť. Na to je samozrejme predpokladom dobrá informovanosť o rôznych aspektoch liečby HCV.

Pred- a potestové poradenstvo je dôležitým prvkom v procese diagnostiky a liečby HCV, podobne ako v prípade HIV. Dá sa ním zlepšiť spolupráca počas liečby hepatitídy typu C, ale nepriamo aj syndrómu závislosti. Je na terapeutovi v zariadení, kde sa pacient lieči zo závislosti od psychoaktívnych látok, aby mu hneď v úvode starostlivosti tieto služby zabezpečil, či už osobne, alebo prostredníctvom iného na to školeného kolegu. Kvalitná poradenská služba vyžaduje širšie vedomosti o spôsoboch prenosu, o priebehu a možnostiach liečby infekcie HCV, o aktuálnej organizácii poskytovania liečebno-preventívnej starostlivosti pre užívateľov drog. Poradenská činnosť pri liečbe závislosti si nevyžaduje úroveň potrebnej kvalifikácie, ktorú má psychoterapia, ale je rovnako samostatným a mala by byť i často uplatňovaným výkonom v procese terapie.

Diskusia a záver

Epidemiologický indikátor výskytu infekcie HCV medzi užívateľmi ilegálnych návykových látok pre potreby plánovania a skvalitnenia starostlivosti naznačuje úlohy:

1. Kvantitatívne je potrebné z hľadiska mapovania výskytu HCV z celonárodného aspektu, zapojenie všetkých CPLDZ, prípadne ďalších špecializovaných zariadení na liečbu závislosti do skríningu protilátok na HCV a centrálnu štatistickú spracovanie epidemiologických zistení.

2. Zavedenie kontinuálneho genotypového vyšetrovania HCV, aby bolo možné sledovať trendy v zmene proporcie genotypov u užívateľov návykových látok u nás s možnosťou následného plánovania liečebných opatrení.

Psychiater by mal zabezpečiť realizáciu prvého, resp. druhého stupňa vyššie popísaného diagnostického procesu. To je odber krvi na skríningové vyšetrenie a prípadne konfirmáciu pri pozitívnych výsledkoch, ak skríningové testovanie vykonáva samotné psychiatrické zariadenie. Opakovanie testovania má význam pri negatívnom výsledku, ale nemalo by byť skôr ako o 6 mesiacov. Podobne ako diagnostika aj liečba infekcie HCV má u nás v súčasnosti niektoré dôležité špecifiká. Z hľadiska duševného stavu pacienta je (1) dôležitý relatívne vysoký výskyt depresívnych symptómov ako komplikácie dlhodobej interferónovej liečby. Ďalšími dôležitými aspektmi sú: (2) pomerne dlhé trvanie antivírusovej terapie (6-12 mesiacov) a potreba zabezpečenia jej neprerušenia zo strany pacienta; (3) zamedzenie vysokého rizika možnosti reinfekcie v dôsledku recidívy i.v. užívania drog zo strany pacienta; (4) ekonomická nákladnosť liečby. To sú dôležité styčné body lekára liečiaceho závislosť s lekárom riadiacim liečbu hepatitídy typu C. Preto v prípade i.v. užívateľov drog sa

L. OKRUHLICA, F. GAZDÍK, D. KLEMPOVÁ / HEPATITÍDA C A AKTUÁLNE SÚVISLOSTI S ODBOROM DROGOVÝCH ZÁVISLOSTÍ

okrem somatických kritérií na indikáciu interferónovej liečby¹ vyžaduje aj lekárska správa od ošetrojúceho špecialistu – psychiatra, dokladajúca potrebný počet mesiacov abstinencie na to, aby komisia schválila antivírusovú liečbu.

Pri terajšom zlepšení účinnosti liečby hepatitídy C kombinovanou liečbou interferónom a ribavirínom, resp. pegylovaným interferónom, pri možnostiach genotypizácie s predikciou dobrých respondérov na terapiu, by bolo vhodné v prípadoch, ak ide o infekciu genotypom 2 alebo 3 zaradiť týchto pacientov do antivírusovej terapie skôr, napr. po polroku abstinencie a možno s následne kratším, iba polročným trvaním liečby. Z pohľadu odbornosti drogových závislostí nevidíme kontraindikáciu pre stabilizovaných pacientov v programoch metadónovej udržiavacej liečby, ktorí neužívajú ilegálne návykové látky, aby nemohli byť podobne ako plne abstinujúci od opiátov, po určenom čase tiež liečení antivírusovou terapiou, s podmienkou splnenia základných kritérií podľa lekára – hepatológa.

Zvláštnu pozornosť by mal lekár liečiaci pacienta pre závislosť venovať výskytu depresívnej symptomatológie u abstinujúcich pacientov, ktorí sa súčasne liečia interferónom. Depresia je častou komplikáciou tejto terapie. Je potrebné ju adekvátne liečiť, aby nevedla k prerušeniu antivírusovej terapie, prípadne aj k relapsu užívania drog, alebo až k suicídiu. Aj to je dôvod, prečo v období prvých 6 mesiacov abstinencie, kedy sa vyskytujú príznaky predĺženého abstinenčného syndrómu charakterizované práve afektívnou a emočnou labilitou, nie je z pohľadu psychiatra daná spoluindikácia k interferónovej liečbe hepatitídy C. Zvýšenú pozornosť si zaslúži sledovanie konzumácie alkoholu u pacientov, ktorí abstinujú po liečbe závislosti od iných psychoaktívnych látok. Jeho abúzus býva častý najmä u pacientov so závislosťou od opiátov v prvom roku abstinencie.

Z uvedeného vyplýva interdisciplinárna nevyhnutnosť spolupráce medzi psychiатrom (centrá pre drogové závislosti), internistom, imunológom (centrá pre liečbu hepatitíd), gastroenterológom a virológom, ktorí sa spoločne podieľajú na riadení liečby. Finančné náklady spojené s diagnostikou a liečbou sú nemalé. Na druhej strane si treba uvedomiť aj možné následky vo zvýšenej incidencii cirhózy a karcinómu pečene v budúcnosti. Ak sa nevyužijú súčasné možnosti liečby, potom ich liečba bude finančne neúmerne vyššia, odhliadnuc od kvality života. Spolupráca odborníkov musí byť veľmi úzka, racionálna, vhodne načasovaná tak, aby sa maximálne efektívne rozhodlo o navrhovanej stratégii liečby. Budúcou potrebou sa javí väčšia medziodborová integrácia. Potrebné je zaradenie témy o krvou prenosných ochoreniach a zvlášť o HIV a infekčných hepatitídach, s ohľadom na intravenóznym užívateľom návykových látok, do pre- a postgraduálneho vzdelávania lekárov – psychiатrov. Obzvlášť v prípade špecializácie na odbor alkoholizmu a drogových závislostí. Jedna z možností najmä pre zdravotníckych pracovníkov nelekárov je účasť na kurze poradenstva v odbore drogových závislostí, ktorý každoročne organizuje Inštitút drogových závislostí. Kurz má tému v osnovách zaradenú.

Medicínska starostlivosť o pacientov so závislosťami od návykových látok si vyžiada pri tvorbe štandardných liečebných postupov aj zohľadnenie diagnostiky, poradenstva a liečby krvou prenosných ochorení.

L. OKRUHLICA, F. GAZDÍK, D. KLEMPOVÁ / HEPATITÍDA C A AKTUÁLNE SÚVISLOSTI S ODBOROM DROGOVÝCH ZÁVISLOSTÍ

Literatúra

- Cornberg, M. – Wedemeyer, H. – Manns, M. P.: Hepatitis C: therapeutic perspectives. Forum (Genova) 2001, 11 (2), s. 154 – 162
- Davis, G. L. – Balart, L. A. – Schiffer, P. – et al.: Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha: a multicenter randomized, controlled trial. N Engl Med 1989, 321, s. 1501 – 6
- Hoofnagle, J. H.: Hepatitis C: The clinical spectrum of disease. Hepatology 1997, 26 (Suppl 1): 15S – 20S
- Choo, Q. L. – Kuo, G. – Weiner, A. J. – Overby, L. R. – Bradley, D. W. – Houghton, M.: Isolation of a cDNA clone derived from blood-borne non-A, non B-B viral hepatitis genome. Science 1989, 224, s. 359 – 362
- E.M.C.D.D.A.: 2001 Annual report on the state of the drugs problem in the European Union. Luxembourg EMCDDA 2001, 52 s.
- MacDonald, M. A. – Wodak, A. D. – Dolan, K. A. – van Beek, I. – Cunningham, P. H. – Caldor, J. M.: Hepatitis C virus antibody prevalence among injecting drug users at selected needle and syringe programs in Australia, 1995 – 1997. Med J Aust 2000, 172(2), s. 55 – 56
- Madhava, V. – Burges, C. – Drucker, E.: Epidemiology of chronic hepatitis C virus infection in sub-Saharan Africa. Lancet Infect Dis 2002, 2(5), s. 293 – 302
- McHutchson, J. G. – Gordon, S. C. – Schiff, E. R. – Shiffman, M. L. – Lee, W. M. – Rustgi, V. K. – Goodman, Z. D. – Ling, M. H.: (Správa pre MZ SR – nepublikovaná)
- Penny, A. C. – Mcveigh, J. – Syed, Q. – Mutton, K. – Bellis, M. A.: Predictors of hepatitis B and C infection in injecting drug users both in and out of drug treatment. Addiction 2001; 96, s. 1787 – 1797
- Poynard, T. – Marcellin, P. – Lee, S. S. – Niederau, Ch. – Minuk, G. S. – Ideo, G. – Bain, V. – Heathcote, J. – Zeuzem, S. – Trepo, Ch. – Albrecht, J.: Randomised trial of interferon 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C. Lancet 1998, Vol. 352, No. 9138, s. 1426 – 1432
- Reddy, K. R. – Hoofnagle, J. H. – Tong, M. J. – Lee, W. M. – Pockros, P. – Heathcote, J. – Albert, D. and Joh, T.: Racial differences in responses to therapy with interferon in chronic hepatitis C. Hepatology Sept 1999, Vol 30, No 3, s. 787 – 793
- Simmonds, P. – Holmes, E. C. – Cha, T. A. – et al.: Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. J Gen Virol 1993, 74, s. 2391 – 2399
- Stránsky, J. – Skřivánková, J.: Závažné vedľejšie účinky pri kombinovanej liečbe interferonom alfa a ribavirinom u pacientu s chronickou hepatitídou C. Vnitř Lék 2002, 48, 1, s. 56 – 59
- Trepo, C. – Pradat, P.: Hepatitis C virus infection in Western Europe. J Hepatol. 1999; Suppl. 1, s. 80 – 83
- Wada, K. – Greberman, S. B. – Konuma, K. – Hirai, S.: HIV and HCV infection among drug users in Japan. Addiction 1999, 94(7), s. 1063 – 1069

Do redakcie prišlo dňa: 20. 6. 2003

Adresa autora: MUDr. L. Okruhlica, CSc., Centrum pre liečbu drogových závislostí / Inštitút drogových závislostí, Hraničná 2, 821 05 Bratislava
e-mail: okruhlica@cpldz.sk