

VYSOKÁ TERAPEUTICKÁ ÚČINNOSŤ PEGYLOVANÉHO INTERFERÓNU ALFA A RIBAVIRÍNU U BÝVALÝCH, DROGOVO ZÁVISLÝCH JEDINCOV S CHRONICKOU HEPATITÍDOU C

František Gazdík¹, Ľubomír Okruhlica², Karol Laktiš³, Katarína Gazdíková⁴, Dušan Daniš¹, Kristína Fejdiová¹,
Michal Rastislav Piják¹, Alexandra Mesárošová¹, Igor Stankovič³

¹ Oddelenie imunológie a imunotoxikológie, Oddelenie klinickej farmakoterapie, Národné centrum pre vírusové hepatitídy, Ústav patológie, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

² Národné centrum pre diagnostiku a liečbu drogovej závislosti, Bratislava

³ Klinika infektológie a geografickej medicíny LF UK, Bratislava

⁴ Katedra prírodných vied, Univerzita sv. Cyrila a Metoda, Trnava

Chronická hepatitída C (CHHC) zvyšuje riziko vzniku cirhózy, resp. karcinómu pečene. Štandardným terapeutickým postupom je aplikácia kombinovanej imunomodulačnej liečby pegylovaným interferónom- α (PEG-IFN- α) a ribavirínom (R). Najrizikovejšou skupinou pacientov s vysokým výskytom HCV infekcie aj na Slovensku sú bývalí drogozo závislí jedinci s prevalenciou 25 – 40 %.

Ciele: Cieľom klinického sledovania bolo vyhodnotiť trvalú virologickú a biochemickú odpoveď po liečbe PEG-IFN- α a R u bývalých drogozo závislých pacientov s CHHC.

Pacienti a metódy: Doposiaľ bolo priebežne vyhodnotených 75 doteraz neliečených pacientov (17 Ž, 58 M) s priemerným vekom 27 rokov (od 18 do 41 rokov), ktorí ukončili liečbu. Kritériom CHHC bolo trvanie infekcie ≥ 6 mesiacov, potvrdené intermitentne/trvale zvýšenými hodnotami ALT, virologickým nálezom (HCV RNA pozitivita, genotyp) a histologickým nálezom biopsie pečene. U 10 pacientov bola biopsia pečene kontraindikovaná. Pri histologickom vyhodnotení biopsie pečene sa popísal stupeň fibrózy 0 u 15 pacientov (23 %), 1 u 35 pacientov (54 %), 2 u 14 pacientov (21 %) a 3 iba u jedného (2 %) pacienta.

Na virologickú diagnostiku sa použili tieto metódy: anti HCV-ELISA metóda IV. generácie, Innogenetics, Belgicko; HCV RNA, PCR metóda – Cobas Amplicor, HCV test v. 2.0, Roche, Nemecko; genotypy sa stanovovali metódou Versant HCV genotype Assay (LiPA), Bayer Health-Care, USA probova hybridizácia alebo Linear Array HCV genotyping test, Roche, Nemecko.

Podával sa PEG-IFN- α Pegasys inj. á 180 μg , resp. PegIntron inj. á 80-150 μg s.c.; 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{týždeň}$ v týždňových intervaloch. R v dennej dávke 800 – 1 200 mg podľa hmotnosti pacienta. Pacienti s genotypom 3 boli liečení 24 a s genotypom 1 48 týždňov. Do liečby boli zaradení pacienti s minimálne 6-mesačnou abstinenciou užívania drog. Kritériom posúdenia trvalej virologickej odpovede (vyliečenia) bol negatívny nález HCV RNA 24 týždňov od ukončenia liečby.

Výsledky: Genotyp 3 sa zistil u 48/64 % (38 M, 10 Ž) a genotyp 1 u 27/36 % pacientov (20 M, 7 Ž). Na konci liečby odpovedalo 70 pacientov (93 %). Trvalá virologická odpoveď sa zaznamenala u 72/96 % pacientov. Pacienti s genotypom 3 odpovedali v 100 % a s genotypom 1 v 89 % (24 pacientov). Registroval sa významný pokles hladín ALT po 12. týždni (ALT 1,60 $\mu\text{kat}/\text{l}$ vs. 0,64 $\mu\text{kat}/\text{l}$, $p < 0,001$) a na konci liečby (ALT 1,60 $\mu\text{kat}/\text{l}$ vs. 0,52 $\mu\text{kat}/\text{l}$, $p < 0,001$). Najčastejšími očakávanými vedľajšími účinkami liečby boli flu-like syndróm, úbytok hmotnosti, zvýšená nervozita a depresie a v laboratórnom náleze leukopénia s neutropéniou a trombocytopenia.

Záver: Faktory podieľajúce sa na vysokej účinnosti liečby boli: včasný záchyt infekcie u mladej populácie bývalých drogozo závislých prostredníctvom vyhľadávacieho programu v spolupráci s psychiatrami a psychológmi; prevaha genotypu 3; a nízky stupeň fibrózy. Optimálna adhérenca k terapii taktiež významne prispela k vysokej účinnosti liečby.

Kľúčové slová: chronická hepatitída C, pegylovaný interferón- α , ribavirín, mladí drogozo závislí jedinci.

Kľúčové slová MeSH: hepatitída C, chronická – farmakoterapia; ribavirin; interferón alfa; abúzus liekov intravenózne – komplikácie.

HIGH VIROLOGIC SUSTAINED RESPONSE TO FORMER YOUNG INTRAVENOUS DRUG ABUSERS WITH CHRONIC HEPATITIS C TREATED BY PEGYLATED INTERFERON – ALFA PLUS RIBAVIRIN (PRELIMINARY REPORT)

Chronic HCV infection is responsible for substantial liver-related morbidity and mortality, related to chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The most risk group with high rate of hepatitis C virus (HCV) infection in Slovakia represent the former drug abusers (prevalence 25 – 40 %). The current standard treatment for chronic hepatitis C (CHC) represent combination therapy with pegylated interferon alfa (PEG-IFN- α) and ribavirin (R).

Objectives: The objectives of the clinical study were to assess virological response at 12. week, at the end of treatment (ETR), the sustained virological (SVR) and biochemical response in the group of former drug abusers with chronic hepatitis C (CHC) treated by PEG-IFN- α and R.

Patients and methods: Seventy five former drug abusers (naive patients) (17 F, 58 M) with average age of 27 years (aged from 18 to 41 years) were preliminary evaluated in the clinical study. Prior to therapy abstinence to drug abuse 6 and more months has been required. The CHC has been based by positive viral tests (Innotest HCV Ab IV, Innogenetics, Belgium, RT-PCR, Cobas Amplicor, HCV test v. 2.0, Roche,

Germany, Versant HCV genotype Assay (LiPa) Bayer HealthCare, USA, or Linear Array HCV genotyping test Roche, Germany), increased levels of aminotransferases (ALT) and histology of liver biopsy. Grade of fibrosis 0 was assessed in 15 pts (23 %), fibrosis 1 in 35 pts (54 %), fibrosis 2 in 14 pts (21 %) and fibrosis 3 in 1 pt (2 %), respectively. In 10 subjects the liver biopsy was not done. PEG-IFN- α (Pegasys inj á 180 μ g, PegIntron inj á 80 – 150 μ g s.c.; 1,5 μ g/kg/week) was administered once weekly by s.c. route and R in daily dose 800 – 1 200 mg (Copegus tbl á 200 mg, Rebetol tbl á 200 mg). The doses of both preparations were calculated by patient's weight. Duration of treatment was 24 weeks in patients with genotype 3 and 48 weeks with genotype 1, respectively. SVR was considered if qualitative test HCV RNA was negative 24 weeks after the completion of the treatment.

Results: Genotype 3 of HCV was assessed in 48/64 % (10 F, 38 M) of subjects and genotype 1 in 27/36 % (7 F, 20 M), respectively. End-of-treatment response was 70/93 %. Overall SVR rate was 96 %, 72 subjects had negative HCV RNA and only 3 patients (males) with genotype 1 had no response (86 % SRV with genotype 1). The levels of ALT decreased significantly after 12 weeks treatment (ALT 1.61 μ kat/l vs. 0.64 μ kat/l, $P < 0.001$) and were in reference levels in the rest of the follow-up. The most frequent treatment related side-effects were flu-like syndrom, anorexia, weight loss, neurologic symptoms (depression, irritability) and leukopenia with neutropenia and trombocytopenia, respectively.

Conclusion: Young age, short duration of HCV infection, high prevalence of genotype 3 and low grade of liver fibrosis in majority of pts and good adherence of patients to treatment were crucial predictive factors resulting in high SVR. The active searching of pts by intensive cooperation with the psychologists, psychiatrics and other specialists shorten duration of infection resulting in early enrolment into the treatment.

Key words: chronic hepatitis C, pegylated interferon- α , ribavirin, former young intravenous drug abusers.

Key words MeSH: hepatitis C, chronic – drug therapy; ribavirin; interferon-alpha; substance abuse, intravenous – complications.

Via pract., 2006, roč. 3 (10): 478–482

Úvod

Približne 170 miliónov jedincov je infikovaných vírusom hepatitídy C (HCV), čo predstavuje asi 3 % celosvetovej populácie. Vysoká prevalencia od 40 – 70 % sa vyskytuje v industrializovaných krajinách sveta, predovšetkým v rizikovej skupine drogovovo závislých jedincov. Podobná situácia je aj na Slovensku s výskytom HCV infekcie v tejto rizikovej skupine v 25 – 40 % (1,2). Riziko infekcie spočíva v progresii akútnej hepatitídy do chronickej v 50 – 85 % a s rizikom vývoja ireverzibilného poškodenia pečene – cirhózy a rakoviny pečene v priebehu niekoľkých desiatok rokov (3, 4). V USA chronická HCV infekcia a jej komplikácie sú najčastejšiu indikáciou transplantácie pečene (5).

Od roku 1989, keď bol po prvýkrát identifikovaný vírus hepatitídy C, vývoj antivírusovej liečby znamenal tri významné etapy. Poslednou je zavedenie pegylovaného interferónu- α (PEG-IFN- α) 2a a 2b v kombinácii s ribavirínom, ktorá doposiaľ predstavuje najefektívnejší spôsob liečby a v súčasnosti sa považuje za „zlatý“ štandard liečby chronickej hepatitídy C (CHHC).

Ciele klinického sledovania

Cieľom klinického sledovania bolo vyhodnotiť biochemickú a trvalú virologickú odpoveď (TVO) u bývalých drogovovo závislých jedincov, liečených PEG-IFN- α -2a a 2b s ribavirínom s diagnózou CHHC.

Pacienti a metódy

Údaje boli zozbierané z 3 bratislavských centier na liečbu chronických hepatitíd. Doposiaľ bolo vyhodnotených 75 pacientov (17 Ž, 58 M) s priemerným vekom 27 rokov (od 18 do 41 rokov) (tabuľka 1). Kritériom na zaradenie pacientov do liečby bola abstinencia drogovej závislosti minimálne

6 mesiacov potvrdená psychiatrom, pozitívny virologický nález HCV RNA v sére, intermitentne alebo trvalo zvýšené hladiny aminotransferáz v sére (ALT) počas posledných 6 mesiacov, absencia závažných onkologických, kardiovaskulárných, neurologických a psychiatrických (ťažké depresívne syndrómy) ochorení. Ďalšou podmienkou bolo vykonanie biopsie pečene s histologickým vyhodnotením, ktorým sa potvrdil chronický zápal pečene.

Virologické metódy

Na vyšetrovanie protilátok proti HCV sa použila ELISA metóda (anti HCV – Innostest HCV Ab IV, Innogenetics, Belgicko). Kvalitatívny dôkaz HCV bol vykonaný PCR metódou (Cobas, Hoffmann La Roche, Švajčiarsko), genotyp a subtypy sa stanovili metódou Versant HCV genotype Assay (LiPA), Bayer HealthCare, USA probova hybridizácia alebo Linear Array HCV genotyping test, Roche, Nemecko. Vzorky boli analyzované v Národnom referenčnom centre pre vírusové hepatitídy Slovenskej zdravotníckej univerzity (SZU).

Biochemické a hematologické metódy

Hladiny ALT a parametre krvného obrazu (erytrocyty, hemoglobín, leukocyty, trombocyty, diferenciálny rozpočet leukocytov) sa stanovili štandardnými metódami v laboratóriách Kliniky laboratórnej medicíny Dérerovej nemocnice v Bratislave.

Biopsia pečene

Pred vykonaním biopsie pečene pacienti absolvovali podrobné interné predoperačné vyšetrenie. Vzorky boli vyhodnotené v Ústave patológie SZU s histologickým vyhodnotením podľa skórovacieho systému vypracovaného Ishakom a spol. (6).

Tabuľka 1. Charakteristika bývalých drogovovo závislých pacientov.

Počet pacientov (N/%)	75/100 %
Pohlavie	muži 58/77 % ženy 17/23 %
Vek \pm SD (roky)	27 \pm 3,9
ALT \pm SD (μ kat/l)	1,6 \pm 1,2
Genotypy	1 (N/% 27/36 % 3 (N/% 48/64 %
Nerealizovaná biopsia pečene	10/13 %
Histológia pečene (N/%)	65/87 %
Stupeň fibrózy 0/1/2/3	15/35/14/1

Liečba a sledované parametre

Pred začiatkom liečby boli pacienti písomne ako aj ústne informovaní o dĺžke liečby, dávkovaní režime, nežiaducich účinkoch liečby a o spôsobe monitorovania bezpečnosti liečby. Každý zo zaradených pacientov podpísal „Informovaný súhlas“.

Pacienti s genotypom 3 absolvovali 24 týždňovú liečbu PEG-IFN- α + R, zatiaľ čo pacienti s genotypom 1 48 týždňovú liečbu. Dávkovanie PEG-IFN- α (prípravky Pegasys inj á 180 μ g, Hoffmann-La Roche, Švajčiarsko, PegIntron inj od 80 – 150 μ g, 1,5 μ g/kg/týždeň, Schering Plough, USA) 1-krát týždenne subkutánne a R v dennej dávke od 800 – 1 200 mg v závislosti od hmotnosti pacienta (Copegus tbl á 200 mg, Hoffmann –La Roche, Rebetol tbl á 200 mg, Schering Plough). Za TVO sa považoval negatívny virologický nález v sére (nedetekovateľná HCV RNA, PCR metóda) 24 týždňov od ukončenia liečby. Hladiny ALT (μ kat/l) sa stanovovali pred začiatkom liečby – v 12. týždni, na konci liečby a 24 týždňov od ukončenia liečby.

Virologický nález (kvalitatívne testy na dôkaz HCV RNA) sa sledovali pred začiatkom liečby, po 12. týždni, na konci a 24 týždňov od ukončenia liečby (TVO).

Bezpečnosť liečby bola zabezpečená pravidelným podrobným monitorovaním klinického a laboratórneho nálezu (krvný obraz, diferenciálny rozpočet leukocytov).

Štatistické spracovanie

Výsledky boli spracované párovým t-Studentovým testom.

Výsledky

Priebežne bolo vyhodnotených 75 pacientov (17 Ž, 58 M) s priemerným vekom 27 rokov, ktorí ukončili kombinovanú imunomodulačnú liečbu. Genotyp 3 sa vyskytoval u 48/64 % jedincov (10 Ž, 38 M) a genotyp 1 u 27/36 % pacientov (7 Ž, 20 M) (tabuľka 1).

Virologický nález

Po 12. týždni a na konci liečby odpovedalo negatívnym HCV RNA nálezom 66/88 %, resp. 70/93 % pacientov (graf 1). Celková TVO sa zaznamenala u 72/96 % pacientov, pričom pacienti s genotypom 3 odpovedali v 100 % (48 pacientov) a s genotypom 1 23/86 % (graf 1).

Hladiny ALT (ukat/l)

Po 12. týždni liečby signifikantne poklesli sérové hladiny ALT (1,60 ukat/l vs. 0,64 ukat/l, $p < 0,001$) a na konci liečby sa normalizovali (1,60 ukat/l vs. 0,52 ukat/l, $p < 0,001$) (tabuľka 2).

Vedľajšie účinky

Najčastejšími očakávanými vedľajšími účinkami liečby boli flu-like syndróm, úbytok na hmotnosti, nechutenstvo, nervozita a depresie. V laboratórnom náleze sme zaznamenali signifikantný pokles parametrov krvného obrazu (tabuľka 2).

Diskusia

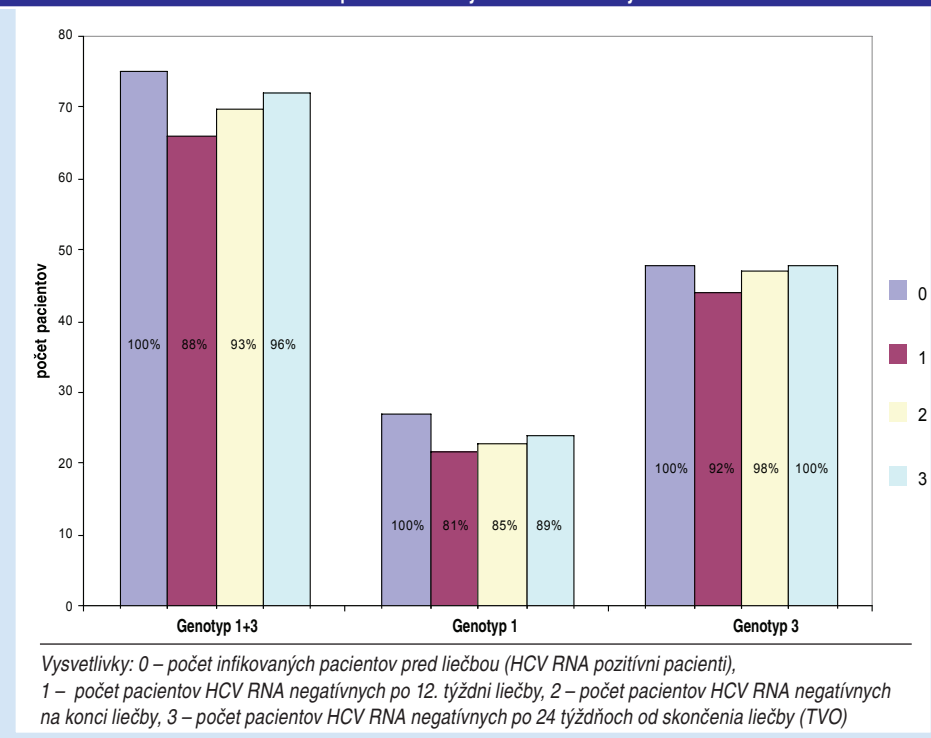
Liečba chronickej hepatitídy C od roku 1989 zaznamenala tri dôležité vývojové etapy: V prvej sa začala aplikovať monoterapia rekombinantne pripraveného IFN- α , avšak len so 6 % TVO. Ani predĺženie obdobia liečby na 48 týždňov neprineslo výraznejší terapeutický efekt. Významným medzníkom bol rok 1998, keď sa začala používať kombinovaná imunomodulačná a antivírusová terapia IFN- α s R, ktorá signifikantne zvýšila TVO a dosiahla priemerne 40 % účinnosť (7, 8). Treťou, najvýznamnejšou, je súčasná etapa od roku 2001 doposiaľ, keď sa začala aplikovať kombinovaná liečba pegylovaným (s predĺženým účinkom) IFN- α 2a alebo 2b v kombinácii s R. Pri genotyp 1 sa do-

Tabuľka 2. Vplyv kombinovanej imunomodulačnej liečby PEG-IFN- α + R na hladiny ALT a parametre krvného obrazu (N = 75)

Parameter	0	1	2	3
ALT \pm SD (μ kat/l)	1,61 \pm 1,24	0,64 \pm 0,49**	0,52 \pm 0,33**	0,48 \pm 0,5**
Ery \pm SD (10exp12/l)	4,80 \pm 0,39	4,25 \pm 0,48**	4,21 \pm 0,49**	–
Hb \pm SD (g/l)	151 \pm 14	132 \pm 14**	131 \pm 14**	–
Le \pm SD (10exp9/l)	6,62 \pm 1,80	3,82 \pm 1,44**	3,88 \pm 1,76**	–
Ap Ne \pm SD (10exp9/l)	3,62 \pm 1,26	1,86 \pm 1,04**	2,03 \pm 1,33**	–
Tr \pm SD (10exp9/l)	200 \pm 50	142 \pm 44**	153 \pm 50**	–

Vysvetlivky: N = počet, 0 – pred liečbou, 1 – 12. týždeň liečby, 2 – koniec liečby, 3 – 24 týždňov od ukončenia liečby, SD – smerodajná odchyľka, ALT – alanín-aminotransferáza, Ery – erytrocyty, Hb – hemoglobín, Le – leukocyty, Ap Ne – absolútny počet neutrofilov, Tr – trombocyty, ** štatistická významnosť $p < 0,001$

Graf 1. Kvalitatívne stanovenie HCV RNA počas sledovaných intervalov liečby.



siahla TVO od 40 – 53 %, zatiaľ čo pri genotyp 2 a 3 od 75 – 80 % (9, 10, 11, 12).

HCV sa vyznačuje vysokou heterogenitou. V USA a krajinách západnej Európy v najrizikovejšej skupine, drogovu závislých, dominuje genotyp 1 nad genotypom 3 (13, 4). Prvou odlišnosťou, ktorú sme zaznamenali pri našej analýze bývalých drogovu závislých jedincov v porovnaní s výskytom v spomínaných krajinách je prevaha genotypu 3 nad genotypom 1. Naše výsledky sú v súlade s vyhodnotením zastúpenia genotypu 3 a 1 vykonaným Národným referenčným centrom pre vírusové hepatitídy SZU v rokoch 2004 – 2005 (15). Je známe, že genotyp 3 priaznivejšie odpovedá na kombinovanú liečbu v porovnaní s genotypom 1.

Druhou veľmi podstatnou odlišnosťou je zistenie, že v našom súbore bývalých drogovu závislých jedincov, liečených štandardnou kombinovanou liečbou sme dosiahli neporovnateľne lepšie výsledky v parametre TVO, ako sú do-

posiaľ publikované. Aké sú faktory, ktoré ovplyvnili vysokú účinnosť liečby? Už niekoľko rokov sa intenzívne študujú prediktívne faktory, ovplyvňujúce efektivitu liečby. Vek pacientov a dĺžka trvania infekcie sú známe prediktívne faktory odpovede na liečbu. Analyzovaný súbor pacientov z tohto hľadiska predstavoval homogénny súbor (len bývalí drogovu závislí jedinci) s nízkym vekovým priemerom v porovnaní s inými doposiaľ publikovanými klinickými štúdiami. Vek nad 40 rokov sa považuje za nepriaznivý prediktívny faktor (16). Ďalší dôležitý faktor, determinujúci vysokú účinnosť liečby, je prevaha pacientov s genotypom 3, ktorú sme zaznamenali aj v našom súbore. Výsledky viacerých štúdií potvrdili vysokú terapeutickú účinnosť od 70 – 80 % pri genotyp 2 a 3 (9, 10, 11, 12), avšak nedosiahli účinnosť, zistenú v prezentovanej klinickej štúdií.

Krátke trvanie infekcie u mladých jedincov (predpokladáme rádovo niekoľko rokov), bývalých

drogovo závislých, je v súlade s histologickými nálezi biopsie pečene, ktoré dokladujú u väčšiny pacientov nízky stupeň fibrózy. Naopak, pokročilá fibróza pečene s prechodom do cirhózy pečene je nepriaznivým prediktívnym faktorom (16). Viacerí autori publikovali faktory, ktoré pozitívne ovplyvňovali TVO. Patria medzi ne mladý vek pacientov a krátke trvanie infekcie, minimálny stupeň fibrózy pečene a neprítomnosť cirhotických zmien, vymiznutie (klírens) vírusových častíc v sére vo včasných štádiách liečby (10. – 12. týždeň liečby) (17). Tieto „ideálne“ kritériá z hľadiska prediktívnych faktorov spĺňal aj vyhodnotený súbor. K vysokej úspešnosti liečby prispela aj optimálna adherencia pacientov k liečbe, ktorá bola podmienená úzkou spoluprácou pacientov s ošetrojúcim personálom. McHutchison a spol., opisuje signifikantne vyššiu terapeutickú účinnosť, ak liečba trvala viac ako 80 % náležitého času a pacient prijal viac ako 80 % náležitej dávky IFN- α a R. Autor považuje adherenciu k terapii za dôležitý faktor, napomáhajúci k vysokej terapeutickú účinnosti (18). Nízka vírusová nálož pred začiatkom liečby je taktiež pozitívnym prediktívnym faktorom úspešnosti liečby, avšak v našej klinickej štúdi sa kvantitatívne testy HCV RNA nevykonávali. Nepriamym znakom pravdepodobne nízkej vírusovej nálože môže byť vysoké percento HCV RNA negatívnych pacientov už po 12. týždni liečby.

Ak by sme mali zosumarizovať vplyv prediktívnych faktorov, potom v prezentovanej klinickej štúdií pacientov bývalých drogovu závislých sa „stretli“ viaceré faktory, ktoré pozitívne ovplyvnili vysokú úspešnosť liečby (mladý vek pacientov, krátke trvanie infekcie – rádovo niekoľko rokov, nízky stupeň fibrózy, prevaha genotypu 3 oproti genotypu 1,

pravdepodobná nízka vírusová nálož, optimálna adherencia pacientov k liečbe).

Záver

Výsledky klinickej štúdie bývalých drogovu závislých pacientov s chronickou hepatitídou C, liečených PEG-IFN- α 2a a 2b a ribavirínom, priniesli prekvapujúco vysokú TVO, ktorá doposiaľ ešte nebola publikovaná. Súbor pacientov bol homogénny z viacerých hľadísk a pozitívne pôsobiacich prediktívnych faktorov akými boli mladý vek pacientov, krátke trva-

nie ochorenia po infekcii, nízky stupeň fibrózy pečene, prevaha genotypu 3 oproti 1 a veľmi dobrá adherencia pacientov k terapii. Výsledky klinickej štúdie dokladujú význam vyhľadávacieho programu, uskutočňovaného v spolupráci s psychiatrami a psychológmi.

Klinická štúdia bola realizovaná za podpory grantu MZ SR 2005/28-SZU-06

doc. MUDr. František Gazdík, CSc.

Oddelenie imunológie a imunotoxikológie, Slovenská zdravotnícka univerzita, Limbová 12, 833 03 Bratislava
e-mail: frantisek.gazdik@szu.sk

Literatúra

1. Gazdik F, Pijak M, Kazar J, et al. Hepatitis C virus prevalence among general population and risk groups in the Slovak Republic. *Hepatology* 2001; 34: 559.
2. Gazdik F, Bednarova A, Kazar J, et al. Hepatitis C virus genotypes distribution among risk groups in the Slovak Republic. *Hepatology* 2001; 34: 559.
3. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology* 2000; 31: 1014–1018.
4. Seef LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S35–S46.
5. Biggins SW, Terrault NA. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 505–523.
6. Ishak K., Baptista A, Bianchi L, et al. Histologic grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696–699.
7. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485–1492.
8. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426–1432.
9. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa 2a-2b plus ribavirin compared with interferon alfa -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–965.
10. Fried MW, Siffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa – 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–982.
11. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T, et al. Peginterferon alfa-2A (40KD) (Pegasys) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomised, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol* 2002; 36: 3.
12. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, et al. Peginterferon alfa -2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40: 993–999.
13. Thomson BJ, Finch RG. Hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 86–94.
14. Mathei C, Wollants E, Verbeck J, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C among drug users in Flanders, Belgium: Association of genotype with clinical parameters and with sex- and drug-related risk behaviours. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 514–522.
15. Koncova-Fejdiova K, Gazdik F, Hruzikova H. Comparison of the HCV genotypes between active drug users and patients in the therapeutic process in the Slovak Republic in the years 2004-2005. *J Clin Virology* 2006; 26: 108.
16. Schuppan D, Krebs A, Bauer M, Hahn EG. Hepatitis C and liver fibrosis. *2003;10: S59–S67.*
17. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147–1171.
18. McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061–1069.

Alois Martan, Jaromír Mašata, Kamil Švábík

Inkontinence moči u žen a její medikamentózní léčba

(2. rozšířené vydání)

Inkontinence je závažná porucha neschopnosti udržet moč. Ve druhém rozšířeném vydání úspěšné publikace jsou uvedena podrobná doporučení pro léčbu jak stresového, tak urgentního typu inkontinence moči u žen. Kniha poskytuje přehledné informace o rozdělení inkontinence moči na jednotlivé typy, o příčinách vzniku a rozvoje nemoci, o medikamentózní léčbě a upozorňuje na časté chyby v diagnostice i terapii. V závěru je doplněna o přehled nejčastěji užívaných a doporučených preparátů.

Maxdorf, 2006, edícia Farmakoterapie pro praxi / Sv. 14, ISBN: 80-7345-094-1, s. 88.

Objednávejte – písomne: Maxdorf, Na Šejdru 247, 142 00 Praha 4
– telefonicky: 004202 4101 1681 alebo e-mailom: knihy@maxdorf.cz

www.maxdorf.cz

